

4. Парин В. В., Меерсон Ф. З.—Очерки клин. физиол. кровообр., М., 1965.
5. Ром-Бугославская Е. С.—Состояние сократит. способ. миокарда у больных нейроциркуляторной дистонией, Автореф. канд. дис., Харьков, 1965.
6. Савицкий Н. Н.—Биофиз. основы кровообр. и клин. методы изуч. гемодинамики, Л., 1963.
7. Сильвестров В. П.—Клин. мед., 1958, 1, 91.
8. Broemser Ph., Ranke O.—Zeitschr. f. Biol., 1930, Bd. 90, 467.
9. Kisch F.—Erg. d. inn. Med. u. Kinderh., 1930, 38, 96.
10. Martini P., Pierach A.—Klin. Wochenschr., 1926, 5, 1857.

Надійшла до редакції
14.VI 1968 р.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕРИТРОПОЕТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АКТГ

З. А. Бутенко і К. П. Зак

*Київський інститут експериментальної і клінічної онкології
та Київський інститут ендокринології та обміну речовин*

Значення гіпофіза, особливо його передньої частки, в регуляції еритропоезу багато в чому ще залишається дискусійним.

Висловлювання ряду авторів про наявність у мозковому придатку специфічного «еритропоетичного фактора» або сьомого тропного гормона, який стимулює кровотворення, зазнали серйозної критики [8, 15].

Велика група дослідників, які працюють у Каліфорнійському університеті [6, 21, 22], що протягом тривалого часу твердили про виділення ними з гіпофіза «гемопоетичного гормона», тепер повністю відмовилась від свого постулату [11, 20].

Незважаючи на це, одиничні повідомлення про специфічний, відмінний від АКТГ, вплив екстрактів, виділених особливим способом з мозкового придатка, продовжують з'являтися і до останнього часу [4, 5, 18].

Інші дослідники [7, 15] вважають, що недокрів'я після гіпофізектомії пояснюється припиненням секреції певних тропних гормонів гіпофіза, за яким настає атрофія таких важливих залоз внутрішньої секреції, як кора надниркових залоз, щитовидна залоза і гонади. Введенням таким тваринам АКТГ, особливо разом з СТГ і ТТГ або з іншими гормонами залоз-«мішеней» вдається значною мірою ослабити анемію, що розвинулась.

Разом з тим було показано [9, 10, 23], що одноразове і особливо тривале введення інтактним мишам і щурам надлишку продажного препарату АКТГ викликає значне підвищення показників червоної крові.

Однак, як про це вже повідомлялось [1], ми не мали підстав підтвердити згадані вище дані [9, 10, 23], застосувавши аналогічний вид інтактних тварин і такі самі дози АКТГ.

В зв'язку з цим виникло питання, чи не пояснюється ця різниця властивостями використовуваного нами вітчизняного препарату, хоч за своїм впливом на лейкоцитарний склад крові він нічим не відрізняється від АКТГ ряду відомих зарубіжних фірм [2].

Можливо, що застосований нами гормон не містить будь-яких особливих «еритропоетичних начал», які є в препаратах, що випускаються в інших країнах.

Беручи до уваги викладене вище, ми вирішили провести порівняльне вивчення впливу на деякі показники еритропоезу (вміст гемо-

глобіну, кількість еритроцитів і ретикулоцитів) вітчизняного АКТГ і ряду аналогічних препаратів зарубіжних фірм з різних країн.

Одночасно було організовано дослідження впливу на склад червоної крові і значно менших кількостей АКТГ (0,1—0,01 МО на тварину) на відміну від звичайно використовуваних (1—2 МО), щоб виключити можливість побічної дії великих доз.

Результати цих досліджень і наведені в цьому повідомленні.

Матеріал і методика досліджень

Досліди поставлені на 126 білих лабораторних мишах-самцях вагою 18—20 г. Кров для дослідження брали з вени хвоста. Вміст гемоглобіну визначали фотоелектроклориметрично на ФЕК-М. Еритроцити спочатку підраховували в двох камерах Тома, а в наступному на швидкісному електронному лічильнику клітин «Celloscope-101» фірми «AB Lars Lyunberg».

Ретикулоцити зафарбовували суправітально яскравим кризовим синім в 0,067 М фосфатному буфері при рН 7,8 і підраховували на 1000 еритроцитів.

В роботі були застосовані звичайний АКТГ і АКТГ-цинк-фосфат Ленінградського м'ясокомбінату, а також такі препарати адренокортикотропного гормону гіпофіза зарубіжних фірм: АСТН-«Sanabo» (Австрія), Exacthin «Richter» (Угорщина), Procortane forte «Arzneimittelwerk» (НДР), Acton «Frederik Chem. Labor» (Данія), АСТН «Polfa» (Польща).

Контролем служив 0,85%-ний розчин хлористого натрію, а також прокип'ячений вітчизняний гормон. Всі препарати вводили в однаковому об'ємі рідини внутрім'язово або підшкірно.

Результати досліджень

Всі одержані дані наведені в таблиці. З цієї таблиці видно, що десятиденне введення будь-якого із зарубіжних препаратів АКТГ, так само як і різних доз вітчизняного гормону, не викликає в основному у нормальних білих лабораторних мишей-самців статистично достовірних змін досліджуваних показників червоної крові.

Слід відзначити, що в деяких серіях дослідів, особливо в тих випадках, коли був застосований АКТГ вітчизняного виробництва, іноді спостерігалось достовірне зниження середніх величин ряду показників: гемоглобіну при введенні 1,0 і 0,001 МО і ретикулоцитів після ін'єкцій 0,1 і 0,01 МО щодня. Зменшення в окремих випадках середніх величин вмісту гемоглобіну, еритроцитів і ретикулоцитів відбувалось і під впливом препаратів іноземних фірм, але імовірність різниці (p) при цьому перевищувала 0,05.

В дослідах усіх серій після десятиденного введення АКТГ у деяких тварин відзначалось невелике збільшення вмісту гемоглобіну, еритроцитів або ретикулоцитів, але одночасне підвищення всіх досліджуваних показників у тієї самої тварини спостерігалось рідко. Процент мишей, у яких відзначалось підвищення окремих показників еритропоезу був значно меншим, ніж процент тварин, у яких помічалось зниження цих показників.

В групах тварин, яким вводили препарати пролонгованої дії (вітчизняний АКТГ-цинк-фосфат і угорський Exacthin) тривалість щоденного введення була збільшена до 20 днів. В результаті більш тривалого застосування цих препаратів спостерігалася значна загибель тварин, особливо через 14 днів. У мишей, які після 20-го дня досліду залишались живими, відзначалось ще більш виразне зниження усіх досліджуваних показників. Введення прокип'яченого АКТГ або 0,85%-ного розчину хлористого натрію, який був розчинником більшості препаратів, також істотно не позначилось на вмісті гемоглобіну, еритроцитів і ретикулоцитів.

Вплив різних препаратів на вміст гемоглобіну, еритроцитів і ретикулоцитів у периферичній крові білих лабораторних мишей-самців

Серія	Назва препарату	Фірма, країна	Доза в МО	Спосіб введення	Кількість тварин	Гемоглобін в %		Еритроцити в млн		Ретикулоцити в ‰		
						до введення $M \pm m$	після введення $M \pm m$	до введення $M \pm m$	після введення $M \pm m$	до введення $M \pm m$	після введення $M \pm m$	
1.	АСТН	Sanabo (Австрія)	1,0	в/м	10	80,7 ± 1,3	78,7 ± 1,6	9,07 ± 0,23	8,60 ± 0,23	51,1 ± 3,3	46,2 ± 2,4	>0,05
2.	Exacthin	Richter (Угорщина)	1,0	в/м	12	94,4 ± 2,5	91,1 ± 3,0	10,80 ± 0,39	10,20 ± 0,09	69,0 ± 5,5	68,2 ± 1,8	>0,05
3.	Procortane forte	Arzneimittelwerk Frederik. Chem. Labor. (Данія)	1,0	в/м	15	89,3 ± 3,2	87,9 ± 2,4	10,37 ± 0,29	10,27 ± 0,28	40,3 ± 3,3	48,8 ± 3,9	>0,05
4.	Acton		1,0	в/м	10	95,2 ± 1,6	91,9 ± 1,0	9,96 ± 0,21	9,63 ± 0,23	54,8 ± 2,9	49,2 ± 4,2	>0,2
5.	АСТН	Polfa (Польща) Ленінградський м'ясокомбінат	1,0	в/м	15	92,0 ± 2,0	96,6 ± 2,1	10,02 ± 0,31	10,52 ± 0,17	80,5 ± 9,9	81,0 ± 10,8	>0,5
6.	АКТГ-цинк-фосфат	Те ж	1,0	в/м	10	84,1 ± 4,1	81,9 ± 4,5	8,96 ± 0,33	8,41 ± 0,46	68,8 ± 5,7	60,9 ± 6,2	<0,005
7.	АКТГ звич.	» »	1,0	в/м	14	86,1 ± 3,9	79,8 ± 3,9	9,46 ± 0,38	8,71 ± 0,41	62,6 ± 5,5	69,7 ± 4,4	>0,1
8.	АКТГ звич.		0,1	п/к	10	78,1 ± 1,7	86,6 ± 1,4	8,10 ± 0,23	8,50 ± 0,25	92,4 ± 6,8	69,5 ± 4,9	<0,01
9.	АКТГ звич.	(dINH)	0,01	в/м	10	80,1 ± 3,2	71,4 ± 3,4	8,97 ± 0,33	7,59 ± 0,36	44,5 ± 2,7	42,2 ± 2,7	>0,2
10.	Прокіп'ячений АКТГ	» »	0,1 (мл)	в/м	10	81,2 ± 3,9	76,1 ± 3,7	8,82 ± 0,57	8,77 ± 0,57	52,9 ± 6,4	52,8 ± 5,9	>0,5
11.	Розчинник АКТГ	—	0,1 (мл)	в/м	10	91,0 ± 4,6	93,2 ± 4,2	9,38 ± 0,36	9,50 ± 0,45	64,3 ± 6,8	62,7 ± 4,9	>0,5

Обговорення результатів досліджень

При розгляді одержаних даних стає очевидним, що щоденне введення на протязі десяти днів звичайно використовуваних кількостей АКТГ різних фірм з п'яти країн, так само як і АКТГ вітчизняного виробництва, не здійснює будь-якого стимулюючого впливу на еритропоез нормальних статевозрілих білих мишей-самців. Навпаки, в ряді випадків під впливом тривалого застосування цього гормона відзначалось зниження окремих досліджуваних показників.

Отже, нема ніяких підстав вважати, що вітчизняний АКТГ за своїм впливом на «червону кров» чимсь відрізняється від аналогічних препаратів, які випускаються за кордоном.

Після того, як точний хімічний аналіз показав, що та гіпотетична речовина з екстрактів гіпофіза, яку група іноземних авторів [6, 22] вважала «еритропоетичним фактором», спроможним міститись у вигляді домішки і в продажних препаратах АКТГ, є нічим іншим як кортикотропіном, ці дослідники стали твердити, що спостережуваний ними еритропоетичний ефект у щурів є наслідком впливу надмірного виділення корою надниркових залоз кортикостероїдів як результат стимуляції її цим тропним гормоном [11, 20].

На підтвердження своїх нових припущень ці автори посилаються на відомі праці різних дослідників [9, 10, 12, 23], а також на свої ранні повідомлення [14], в яких було показано, що надлишок кортикостероїдів може здійснювати значний стимулюючий вплив на еритропоез у інтактних гризунів.

Проте ці дані [9, 10, 12, 23] при дальшому вивченні не дістали підтвердження. Сам Фішер [13] в наступних своїх дослідях з вивченням впливу гідрокортизону на еритропоез в ізольованій кінцівці собаки не виявив стимулюючої дії цього гормона.

В пізніших повідомленнях ряду дослідників [17, 19] і особливо Гордона [16] показано, що у інтактних мишей і щурів кортизон, преднізолон і метилпреднізолон, навпаки, спроможні здійснювати гальмівний вплив на еритропоез. Негативна дія на склад червоної крові тривалого введення великих доз гідрокортизону у кроликів була виявлена К. П. Зак і Б. М. Хоменко [3].

Отже, нема достатніх підстав твердити, що надлишок АКТГ у нормальних тварин здійснює стимулюючий вплив на утворення червоних кров'яних тілець шляхом біосинтезу кортикостероїдів.

Це, очевидно, може статися певною мірою у тварин з атрофованою корою надниркових залоз внаслідок гіпофізектомії або інших причин, коли введення додаткового АКТГ відновлює порушений ендокринний баланс.

В світлі нових даних, навпаки, легко можна пояснити зниження вмісту гемоглобіну, еритроцитів і ретикулоцитів, яке ми раніше [1] спостерігали через 4 і, особливо, 24 год після одноразової ін'єкції АКТГ. В цей час після застосування кортикостероїду, за даними Ханштейна і Стрей [17], значно зменшується швидкість включення тимідину H_3 в еритроїдні клітини кісткового мозку, що свідчить про ранній гнітючий вплив стероїдів на еритропоез.

Поряд із звичайно використовуваними у мишей кількостями — 1,0 МО на мишу вагою 18—20 г було проведено дослідження впливу на еритропоез і значно менших кількостей цього гормона — 0,1—0,01 МО на тварину, щоб виключити можливу побічну дію великих доз.

Це зумовлювалось тим, що доза в 1,0 МО, тобто приблизно 50 МО на 1 кг ваги є дуже великою, якщо порівнювати її з тими кількостями,

які застосовуються у людини. Правда, при цьому, природно, треба враховувати індивідуальну чутливість тварин і те, що не завжди правильно зіставляти дози і вид тварин.

Але, як видно з таблиці, введення навіть дуже малих доз АКТГ — 0,01 МО на мишу або 0,5 МО на 1 кг ваги тварини — також не дає будь-якого еритропоетичного ефекту.

Нарешті, є вказівки, що еритропоетичний фактор, який, за припущенням, знаходиться в екстрактах гіпофіза, є термостабільним [4, 18]. В зв'язку з цим було вирішено прокип'ятити АКТГ з метою зруйнувати активні начала тропного щодо кори надниркових залоз гормона, які могли затемнити картину впливу гіпотетичного стимулятора кровотворення. Однак і при введенні прокип'яченого гормона також не було одержано еритропоетичного ефекту.

Висновок

При багаторазовому введенні надлишку різних вітчизняних і зарубіжних препаратів АКТГ жоден із них не здійснював ніякого стимулюючого впливу на еритропоез нормальних білих мишей-самців.

Література

1. Бутенко З. А., Зак К. П. — Фізіол. журн. АН УРСР, 1960, 6, 5, 601.
2. Зак К. П. — В кн.: Механізм действия гормонов, К., 1959.
3. Зак К. П., Хоменко Б. М. — В сб.: Вопросы эндокринологии и обмена веществ, К., «Здоров'я», 1969.
4. Рябов С. И., Блинов М. Н. — Бюлл. exper. биол. и мед., 1964, 29, 11, 22.
5. Chow B., Yen S., Eberspaecher H. — Endocrinology, 1963, 72, 6, 871.
6. Contoponlos A., Ellis S., Simpson M., Lawrence J. H., Ewans H. — Endocrinology, 1954, 55, 6, 808.
7. Crafts R. — Amer. J. Clin. Nutrition., 1955, 3, 1, 52.
8. Danghaday W., Williams R., Daland G. — Blood, 1948, 3, 12, 1342.
9. Dougherty T. a. White A. — Science, 1943, 98, 367.
10. Dougherty T. a. White A. — Endocrinology, 1944, 35, 1, 1.
11. Ewans E., Rosenberg L., Simpson M. — Endocrinology, 1961, 68, 3, 517.
12. Fisher J. — Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1958, 97, 3, 502.
13. Fisher J., Roh B., Couch C., Nightingale W. — Blood, 1964, 23, 1, 87.
14. Garcia J., Yan Dyke D., Huff R., Elmlinger P. a. Oda J. — Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1951, 76, 4, 707.
15. Gordon A. — Physiol., Rev., 1959, 39, 1, 1.
16. Gordon A., Mirand E., Lanjani E. D. — Endocrinology, 1967, 81, 2, 363.
17. Hunstein W., Strey M. — Klin. Wochenschr., 1965, 43, 1, 52.
18. Matteini M., Srigliati P. — Adv. Abstr. Short. Comm. I Intern. Congr. Endocrin. Copenhagen, 1960.
19. Quittner H., Wald N., Sussman L. a. Antopol W. — Blood, 1951, 6, 6, 513.
20. Simpson M., Evans E. a. Rosenberg L. — Endocrinology, 1959, 64, 4, 592.
21. Van Dyke D. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1959, 77, 3, 543.
22. Van Dyke D., Contoponlos A., Williams B., Simpson M., Lawrence J., Ewans H. — Acta Haematol., 1954, 11, 4, 203.
23. White A., Dougherty T. — Endocrinology, 1945, 36, 1, 16.

Надійшла до редакції
20.VII 1968 р.