

10. Dukor P., Dietrich F.— Arch. Allergy, 1968, 34, 32.
11. Flax M.— Lab. Invest., 1963, 12, 199.
12. Goldstein G., Whittingham S.— Lancet, 1966, 2, 315.
13. McMaster Ph. et al.— J. Exp. Med., 1961, 113, 611.
14. Miyasato F. et al.— Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1967, 125, 1180.
15. Roitt J., Doniach D.— Lancet, 1958, 2, 1027.
16. Roitt J., Doniach D.— Brit. Med. Bull., 1967, 23, 66.
17. Rose N., Kite J., Doeblner T.— In: Mechanism of Cell and Tissue Damage Produced by Immune Reactions, Basel, 1962, 161.
18. Soborg M. and Halberg P.— Acta Med. Scand., 1968, 183, 101.
19. Weigle W. et al.— Arch. Path., 1967, 84, 647.
20. White R.— Proc. Roy. Soc. Med., 1968, 61, 1.

Надійшла до редакції
5.IX 1969 р.

УДК 612.349:615—092

ВПЛИВ *o,n'*-ДДД НА ПЕРЕБІГ АЛОКСАНОВОГО ДІАБЕТУ У ЩУРІВ

П. І. Космач

Київський інститут ендокринології та обміну речовин

Великого значення набувають праці по вивченню механізму дії інгібіторів кори надниркових залоз. Особливий інтерес викликає орто, пара, прим-дихлордифенілди-хлоретан (*o,n'*-ДДД), який відзначається чітким цитотоксичним впливом на кору надниркових залоз [2, 6]. *o,n'*-ДДД викликає і деякі зміни у вуглеводному обміні. Так, він знижує чутливість до інсуліну та рівень цукру в крові у хворих на діабет і у тварин з алоксановим діабетом [9, 19]. У собак, яким спочатку давали *o,n'*-ДДД, не можна викликати діабет, якщо їм внутрішньо вводили алоксан [17].

Беручи до уваги видову специфічність дії *o,n'*-ДДД, ми обрали об'єктом наших досліджень білих щурів, надниркові залози яких резистентні до дії цього препарату [8]. Ми поставили перед собою завдання дослідити, чи впливає *o,n'*-ДДД на перебіг алоксанового діабету при відсутності дефіциту гормонів кори надниркових залоз.

Методика досліджень

Проведено дві серії дослідів на білих щурах-самцях, вагою 160—200 г. У першій серії, до якої віднесли 40 тварин, вивчали вплив *o,n'*-ДДД на цукор крові, глікоген печінки, а також структуру і функцію острівців Лангерганса підшлункової залози. Тварини одержували рег ос розчин *o,n'*-ДДД на кукурудзяній олії з розрахунку 100, 200, 300 мг/кг протягом місяця (сім щурів—100 мг/кг, 15 щурів—200 мг/кг, 16 щурів—300 мг/кг). 12 щурів були використані для контролю. Вони одержували кукурудзяну олію в тій же кількості, що й піддослідні тварини.

У другій серії було використано 30 білих щурів. 15 з них протягом місяця одержували рег ос розчин *o,n'*-ДДД на кукурудзяній олії в кількості 300 мг/кг. Інші 15 тварин одержували в такий же спосіб кукурудзяну олію. Після цього і у контрольних, і у піддослідних тварин викликали діабет внутрішньоперитонеальним введенням 5%-ного розчину алоксану в дозі 200 мг/кг. На 12-й день алоксанового діабету тварин забивали декапітацією, як і тварин першої серії, яких забивали по закінченню введення *o,n'*-ДДД. У венозній крові визначали кількість цукру антроновим методом [13], а також кількісний вміст глікогену в печінці за методом Пфлюгера в модифікації Моргун [4]. Кусочки хвостової частини підшлункової залози фіксували в рідині Буена, Геллі, 1%-ному розчині трихлороцтової кислоти на 80° спирті, заливали в парафін. Зрізи, товщиною 5—7 мк, забарвлювали азокарміном за методом Моретті [16] і альдегід-фуксином за Дибаном [1]. SH-групи виявляли гістохімічним методом Барнетт і Зелігман [5].

На заморожених зрізах, виготовлених в кріостаті, в клітинах острівців Лангерганса виявляли активність і локалізацію кислій фосфатази за Гоморі [11], лужної фосфатази за Кеплоу [15], глюкозо-6-фосфатази за Шикуніном [10], НАД- і НАДФ-діафраз за Фарбером та сукцинат-дегідрогенази за Нахласом [7].

Результати досліджень та їх обговорення

Введення *o,n'*-ДДД білим щурам на протязі 30 днів ні у вуглеводному обміні, ні в структурі острівцевого апарату підшлункової залози не викликає змін. Цукор крові, а також глікоген печінки у піддослідних тварин не змінювались в порівнянні

з контролем (див. таблицю). Не виявлено гістологічних і гістохімічних змін у клітинах острівців Лангерганса.

У другій серії дослідів, коли у тварин, які протягом місяця одержували *o,n'*-ДДД, викликали алоксановий діабет, виявлені деякі зміни як у показниках вуглеводного обміну, так і в структурі острівцевого апарата підшлункової залози. Рівень гіперглікемії у щурів, яким давали *o,n'*-ДДД, значно нижчий ($228,0 \pm 19,0$), ніж у щурів, яким перед введенням алоксану давали одну олію ($335,0 \pm 17,9$). Кількісний вміст глікогену в печінці піддослідних тварин не відрізнявся від показників контрольних тварин.

Зміни вмісту цукру крові та глікогену печінки у щурів під впливом *o,n'*-ДДД, а також під впливом *o,n'*-ДДД і алоксану

Вплив	n	Цукор крові, в мг%	Глікоген печінки, в мг %
Контроль	12	$106,0 \pm 4,8$	$1573,0 \pm 231,2$
100 мг/кг <i>o,n'</i> -ДДД	7	$105,0 \pm 5,1$ $p > 0,05$	$1374,0 \pm 91,0$ $p > 0,05$
200 мг/кг <i>o,n'</i> -ДДД	15	$104,0 \pm 1,6$ $p > 0,05$	$1460,0 \pm 176,0$ $p > 0,05$
300 мг/кг <i>o,n'</i> -ДДД	16	$99,3 \pm 4,8$ $p > 0,05$	$1645,0 \pm 171,0$ $p > 0,05$
Контроль + алоксан	15	$335,0 \pm 17,9$	$1443,0 \pm 178,1$
300 мг/кг <i>o,n'</i> -ДДД + алоксан	15	$228,0 \pm 19,0$ $p < 0,001$	$1578,0 \pm 201,6$ $p > 0,05$

При вивченні гістологічних і гістохімічних змін в острівцях Лангерганса встановлено, що β -клітини при введенні алоксану руйнуються як у контрольних тварин, так і у тварин, які одержували *o,n'*-ДДД. Але у тварин з премедикацією цим препаратом кількість острівців, які мають зруйновані клітини, значно менша. Якщо у контрольних тварин, яким вводили алоксан, альдегід-фуксифільна зернистість зберігається лише в окремих β -клітинах у вигляді слідів, то у тварин, яким давали *o,n'*-ДДД, ця зернистість зберігається в протоплазмі більшості β -клітин. Аналогічна картина спостерігається і при виявленні SH-груп в β -клітинах.

При гістохімічному вивченні активності деяких ферментів встановлено, що більшість досліджуваних ферментів не змінює своєї активності, за винятком НАД-діафори в β -клітинах острівців Лангерганса, яка у щурів, які перед введенням алоксану одержували *o,n'*-ДДД, вища, ніж у контрольних щурів з алоксановим діабетом. Глюкозо-6-фосфатаза не виявлена ні у контрольних тварин, ні у тварин, які одержували перед введенням алоксану *o,n'*-ДДД, хоч Петков [18] виявив цей фермент в β -клітинах щурів з алоксановим діабетом на сьомий день, що він пов'язував з наявністю глікогену в дегенеративно змінених клітинах. Активність лужної фосфатази в α -клітинах (в β -клітинах острівців Лангерганса підшлункової залози цей фермент не виявляється) у контрольних тварин з алоксановим діабетом була вищою, ніж у тварин, які одержували *o,n'*-ДДД.

З наведених даних видно, що *o,n'*-ДДД, не впливаючи на деякі показники вуглеводного обміну і структуру острівців Лангерганса білих щурів, змінює перебіг алоксанового діабету у цих тварин.

Відомо, що коли до введення алоксану тваринам вводять кортизол, гормон росту або екстракт передньої долі гіпофіза, алоксан викликає діабет меншої сили, і замість некрозу острівців, спостережуваного при одному алоксановому діабеті, виявляють лише везикулярну дегенерацію [12]. У цьому випадку алоксан не проявляє своєї дії, тому що на момент введення алоксану в β -клітинах нема інсуліну.

Цілий ряд речовин запобігає розвитку діабету, якщо їх вводити безпосередньо перед алоксаном. Це такі речовини, як вітамін PP, піридиндикарбонова кислота, 2-феніл-хінолін-4-карбонова кислота, 1,2-диметил-4-аміно-5 (Д-З-рибітіламіно) бензол, 3,4-діамінотолуол, ортофенілденіамін і бісульфат натрію. Ці речовини виявляють захисну дію у кроликів. Цистин, глютамін, метиленовий синій і БАЛ запобігають розвитку діабету у щурів [14]. У дослідях на морських свинках практично не можна викликати алоксанового діабету, оскільки в крові цих тварин на 50% більше глютаміну, ніж у щурів [3]. Можливо, що алоксан не проявляє своєї дії в цьому випадку, тому що згадані речовини або ж, взаємодіючи з алоксаном, зменшують його концентрацію в крові, або ж, впливаючи якимось чином на активність SH-груп у