

НАКОПИЧЕННЯ ТА ВИВЕДЕННЯ *o, n'*-ДДД В ОРГАНАХ І ТКАНИНАХ МОРСЬКИХ СВИНОК І СОБАК

В. В. Корпачев

Київський інститут ендокринології та обміну речовин

В останні роки в галузі дослідження та синтезу інгібіторів залоз внутрішньої секреції досягнуто значних успіхів. Вже одержано цілий ряд сполук, які блокують різні ендокринні залози, зокрема кору надниркових залоз.

З таких сполук найбільшої уваги заслуговують похідні дихлордифенілдіхлоретану (ДДД). Кортиколітична дія ДДД вперше була виявлена у 1948 р. [9, 10]. Згодом було встановлено, що найбільш виразні інгібуючі властивості має *o, n'*-ДДД [4, 5, 11, 12].

Цей препарат вже застосовується не тільки в експерименті, але і при лікуванні хвороби та синдрому Іценка — Кушінга, карциноми надниркових залоз та деяких інших гормонозумовлених захворювань. Незважаючи на це, ряд фармакологічних характеристик препарату вивчено недостатньо. Зокрема, ще не повністю з'ясовані особливості накопичення *o, n'*-ДДД в різних органах і тканинах та виведення його з них після припинення введення.

На основі літературних відомостей можна скласти лише орієнтовне уявлення про згадані властивості препарату. Мой [8], при дослідженні різних тканин від 18 хворих на синдром Іценка — Кушінга та рак надниркових залоз, яким вводили *o, n'*-ДДД з терапевтичною метою, встановив, що в період лікування у 13 пацієнтів концентрація препарату в крові підвищується, а після його припинення зменшується і через шість-дев'ять тижнів досягає нуля. При дослідженні жирової тканини, яку взяли від трьох хворих прижиттєво (біопсія) і після смерті, було виявлено, що вміст у ній препарату в процесі лікування збільшується, а після припинення введення поступово зменшується (через 110 днів *o, n'*-ДДД ще визначався в жировій тканині у одного хворого).

При годуванні шурів їжею, до якої додавали технічний ДДД з розрахунку 0,1, 5, 10, 50 вагових частин на тисячу, виявлено, що в усіх випадках препарат накопичувався в жировій тканині, причому у самок скоріше, ніж у самців. Збільшення вмісту ДДД в їжі супроводжувалось посиленням його накопичення. В усіх випадках кумуляція препарату в жировій тканині тривала близько трьох місяців, а після припинення введення його вміст помітно падав на протязі чотирьох тижнів.

Показано [6], що при щоденному (на протязі двох тижнів) введенні собакам 10%-ного розчину технічного ДДД в кукурудзяній олії в дозі 25 мг/кг найбільше препарату відкладалось у жировій тканині та шкірі, а в інших органах він зовсім не виявлявся, або містився в дуже малих кількостях. В надниркових залозах препарат не вияв-

лявся. У тварин, які одержували ДДД на протязі місяця, ця сполука визначалась уже в усіх органах. Особливо різке підвищення концентрації ДДД спостерігалось в надниркових залозах, які за відносним вмістом препарату поступалися тільки жировій тканині.

Завдання нашої роботи полягало в експериментальному вивченні накопичення *о,п'-ДДД* в різних органах і тканинах морських свинок і собак та його виведення з них після припинення введення.

Методика досліджень

Експерименти проводились на морських свинках-самцях вагою 400—500 г та безпородних собаках-самцях вагою 10—18 кг.

Вміст *о,п'-ДДД* в органах і тканинах тварин визначали за методикою Шахтера — Галлера [14] в модифікації Офнер і Кальвері [13] та Вайнтрауб [1]. Метод полягає в тому, що при додаванні до бензольного розчину *о,п'-ДДД* 10%-ного розчину метилату натрію в абсолютному метиловому спирті, утворюється синє забарвлення, оптична щільність якого пропорційна концентрації препарату.

Щоб з'ясувати, як змінюється концентрація *о,п'-ДДД* в крові собак на протязі доби після одноразового його введення, було проведено дві серії дослідів. В I серії дослідів — у десяти собак після одноразового введення *per os* порошку *о,п'-ДДД* у дозі 25 мг/кг ваги визначали вміст препарату в крові через 2, 4, 12 і 16 год. У II серії дослідів — у п'яти собак визначали вміст препарату через 2, 4, 8 та 12 год після одноразового введення *о,п'-ДДД* у дозі 50 мг/кг. У кожній серії дослідів кров брали не більше двох-трьох разів у кожного собаки. Для визначення тканинного фону було взято чотири проби крові в інтактних собаках.

Щоб з'ясувати, як накопичується *о,п'-ДДД* в органах і тканинах тварин у різні строки після початку його щоденного введення і як він виводиться з організму після припинення його введення, було проведено дві серії дослідів на морських свинках та собаках.

У I серії 70 морських свинок розподілили на сім груп, по десять у кожній. Тварини перших шести груп одержували щоденно *per os о,п'-ДДД* у вигляді розчину в кукурудзяній олії в дозі 150 мг/кг. Сьома група була використана для визначення тканинного фону досліджуваних органів.

Морські свинки першої групи були забиті на другий день, другої групи — на десятий день, третьої групи — на двадцятий день, четвертої групи — на тридцятий день після початку введення препарату. Тварини п'ятої і шостої груп одержували *о,п'-ДДД* на протязі 30 днів і потім були забиті відповідно на 10-й і 20-й день після припинення введення.

У II серії дослідів 18 безпородних собак-самців було розподілено на шість груп (три групи по чотири собаки та три групи по два собаки у кожній). Тварини перших п'яти груп одержували *о,п'-ДДД* в порошок *per os* у дозі 25 мг/кг. Шоста група (два собаки) була контрольною.

Собаки першої групи забивали через 12 днів, другої — через 21 день, третьої — через 28 днів після початку введення препарату. Тварини четвертої та п'ятої груп одержували *о,п'-ДДД* на протязі тридцяти днів, а потім були забиті; четвертої групи — на 10-й день, п'ятої — на 20-й день після припинення введення препарату.

Органи всіх забитих тварин були досліджені на вміст у них *о,п'-ДДД*.

Результати досліджень

Результати перших двох серій дослідів наведені в табл. 1, з якої видно, що *о,п'-ДДД* визначався в крові собак вже через 2 год після його введення *per os* в дозах 25 та 50 мг/кг, а через 4 год концентрація його досягала максимуму. Після цього вміст препарату в крові починав поступово зменшуватись і через 12 год він визначався в мінімальних кількостях.

У дослідях по вивченню накопичення *о,п'-ДДД* в різних органах і тканинах морських свинок (табл. 2) було виявлено, що в печінці, нирках, підшлунковій залозі, сім'яниках, надниркових залозах та жировій тканині препарат починає визначатись уже на другий день після початку його введення.

Далі, при продовженні щоденного введення препарату, вміст його в органах поступово збільшується і досягає максимуму в печінці, нир-

ках, сім'яниках і надниркових залозах на десятий день, а в жировій тканині, крові та підшлунковій залозі — на двадцятий день після початку введення. Найбільша концентрація препарату визначалась у жировій тканині, наднирковій та підшлунковій залозах.

Таблиця 1

Динаміка концентрації *o,n'*-ДДД в крові собак, після одноразового введення його в дозах 25 та 50 мг/кг

Доза <i>o,n'</i> -ДДД*	Фон в мг/мл <i>o,n'</i> -ДДД $M \pm m$	Вміст <i>o,n'</i> -ДДД (мг/мл) в крові собак ($M \pm m$)				
		Через 2 год	Через 4 год	Через 8 год	Через 12 год	Через 16 год
25 мг/кг	$0,3 \pm 0,001$ $n=4$	$1,6 \pm 0,4$ $p < 0,02$ $n=6$	$2,9 \pm 0,4$ $n=4$	$1,2 \pm 0,2$ $n=4$	$0,6 \pm 0,1$ $p < 0,05$ $n=4$	$0,6 \pm 0,2$ $p > 0,2$ $n=4$
50 мг/кг	$0,3 \pm 0,001$ $n=4$	$1,3 \pm 0,1$ $p < 0,01$ $n=2$	$2,6 \pm 0,2$ $n=2$	$1,1 \pm 0,0$ $n=2$	$1,0 \pm 0,1$ $p < 0,02$	—

* *o,n'*-ДДД вводили в порошок *per os*.

Після досягнення максимуму на 10—20-й день введення концентрація *o,n'*-ДДД в усіх органах крім мозку починала знижуватись незважаючи на те, що його введення тривало.

Накопичення *o,n'*-ДДД в мозку характеризується невеликими цифрами у перші десять днів введення, значним збільшенням їх на 20-й день, і більш поступовим наростанням після 20-го дня.

В досліді на собаках (табл. 3) найбільша концентрація препарату була зареєстрована в печінці, нирках, мозку, підшлунковій залозі, серці, легенях, сім'яниках та надниркових залозах на 12-й день після початку його введення. На 21-й день вміст *o,n'*-ДДД в органах зменшувався, а на 28-й день знову збільшувався, але не досягав рівня 12-го дня.

У жировій тканині в перші 12 днів концентрація *o,n'*-ДДД у собак поступово зростала, потім утримувалась на досягнутому рівні до 21-го дня, після чого накопичення препарату в тканині знову починало збільшуватись.

Таким чином, досліді на морських свинках і собаках показали, що *o,n'*-ДДД спочатку накопичується в різних органах і тканинах, але потім його концентрація, досягнувши на 10—20-й день максимального значення, починає дещо знижуватися, незважаючи на те, що введення препарату триває. У собак, на відміну від морських свинок, концентрація *o,n'*-ДДД через деякий час після зниження починає знову підвищуватись.

Виявлене зниження концентрації препарату в органах і тканинах тварин, незважаючи на продовження його введення, на наш погляд, можна пояснити поступовою активацією ферментів, що метаболізують *o,n'*-ДДД. Таке припущення нам здається ймовірним, оскільки майже аналогічну динаміку накопичення в тканинах ДДТ (препарату дуже близького за хімічною будовою до ДДД) дослідники зв'язують з активацією мікосомальних ферментів печінки, які руйнують ДДТ [2, 3].

При дослідженні динаміки виведення *o,n'*-ДДД з тканин та органів морських свинок (табл. 2) ми встановили, що препарат виводиться нерівномірно. Так, через десять днів після припинення введення, він не виявляється в печінці, нирках, підшлунковій залозі, сім'яниках

Таблиця 2

Накопичення та виведення o, n' -ДДД* в органах і тканинах морських свинок ($мг/кг/г$)

Досліджувані органи	Фон різних органів в $мг/кг$ o, n' -ДДД ($M \pm m$)	Вміст o, n' -ДДД в різні строки (дні) після початку його введення				Вміст o, n' -ДДД після (в днях) припинення його введення	
		2 ($M \pm m$)	10 ($M \pm m$)	20 ($M \pm m$)	30 ($M \pm m$)	10 ($M \pm m$)	20 ($M \pm m$)
Печінка	$0,7 \pm 0,1$ $n=10$	$1,5 \pm 0,3$ $p < 0,05$ $n=10$	$3,9 \pm 0,8$ $n=7$	$3,1 \pm 0,3$ $n=9$	$2,9 \pm 0,4$ $n=10$	$0,9 \pm 0,2$ $p < 0,01$ $n=9$	$0,7 \pm 0,1$ $n=10$
Нирки	$1,1 \pm 0,1$ $n=10$	$2,0 \pm 0,3$ $p < 0,02$ $n=10$	$5,2 \pm 0,8$ $n=7$	$3,4 \pm 0,3$ $n=9$	$3,1 \pm 0,4$ $n=10$	$1,1 \pm 0,3$ $p < 0,01$ $n=9$	$1,2 \pm 0,1$ $p > 0,5$ $n=10$
Мозок	$2,5 \pm 0,2$ $n=10$	$2,8 \pm 1,1$ $p < 0,01$ $n=9$	$3,1 \pm 0,3$ $n=7$	$5,2 \pm 0,5$ $n=9$	$5,4 \pm 0,5$ $n=10$	$3,8 \pm 0,6$ $p < 0,05$ $n=10$	$2,4 \pm 0,1$ $p > 0,5$ $n=10$
Підшлункова залоза	$2,6 \pm 0,3$ $n=10$	$8,2 \pm 1,1$ $p < 0,001$ $n=10$	$8,7 \pm 0,9$ $n=7$	$13,2 \pm 1,9$ $n=9$	$12,5 \pm 1,1$ $n=10$	$3,1 \pm 0,7$ $p < 0,001$ $n=9$	—
Сім'яники	$1,4 \pm 0,2$ $n=10$	$2,6 \pm 0,5$ $p < 0,5$ $n=10$	$4,4 \pm 0,7$ $n=7$	$4,1 \pm 0,6$ $n=8$	$3,5 \pm 0,7$ $n=10$	$1,2 \pm 0,1$ $p < 0,001$ $n=9$	—
Кров	$0,4 \pm 0,1$ $n=10$	$0,8 \pm 0,2$ $p < 0,1$ $n=8$	$1,9 \pm 0,5$ $n=7$	$2,2 \pm 0,4$ $n=9$	$0,9 \pm 0,3$ $n=8$	$0,6 \pm 0,1$ $p > 0,5$ $n=10$	—
Надниркові залози	$10,8 \pm 0,8$ $n=10$	$31,5 \pm 4,6$ $p < 0,001$ $n=10$	$54,7 \pm 7,9$ $n=7$	$43,6 \pm 8,5$ $n=9$	$32,9 \pm 2,2$ $n=8$	$18,3 \pm 2,4$ $p < 0,001$ $n=10$	$20,7 \pm 2,9$ $p < 0,01$ $n=9$
Жирова тканина	$0,5 \pm 0,4$ $n=9$	$15,9 \pm 2,9$ $p < 0,001$ $n=9$	$241,9 \pm 31,4$ $n=6$	$289,6 \pm 27,6$ $n=9$	$133,7 \pm 20,5$ $n=10$	$16,3 \pm 3,7$ $p < 0,001$ $n=10$	$10,9 \pm 1,4$ $p < 0,001$ $n=10$

* o, n' -ДДД вводили щодня $per os$ у формі розчину в кукурудзійній олії в дозі 150 $мг/кг$.

Таблиця 3

Накопичення та виведення *o,n'*-ДДД* в органах і тканинах собак
(в *мкг/г*)

Досліджувані органи	Фон різних органів в <i>мкг/г</i> <i>o, n'</i> -ДДД (<i>M ± m</i>)	Вміст <i>o, n'</i> -ДДД в різні строки (дні) після початку його введення			Вміст <i>o, n'</i> -ДДД після (в днях) припинення його введення	
		12 (<i>M ± m</i>)	21 (<i>M ± m</i>)	28 (<i>M ± m</i>)	10 (<i>M ± m</i>)	20 (<i>M ± m</i>)
Печінка	0,7±0,2 <i>n</i> =2	14,6±4,9 <i>p</i> <0,05 <i>n</i> =4	1,3±0,2 <i>p</i> <0,05 <i>n</i> =4	2,7±0,4 <i>n</i> =3	1,7±0,5 <i>p</i> >0,1 <i>n</i> =2	1,0±0,4 <i>p</i> >0,2 <i>n</i> =2
Нирки	0,8±0,1 <i>n</i> =2	6,1±1,6 <i>p</i> <0,05 <i>n</i> =4	1,6±0,4 <i>p</i> <0,05 <i>n</i> =4	2,9±1,0 <i>n</i> =3	1,1±0,2 <i>p</i> >0,1 <i>n</i> =2	0,9±0 <i>p</i> >0,2 <i>n</i> =2
Мозок	4,0±0,8 <i>n</i> =2	7,8±1,7 <i>p</i> <0,2 <i>n</i> =4	2,5±0,2 <i>p</i> <0,05 <i>n</i> =4	5,6±0,4 <i>n</i> =3	3,6±0,6 <i>p</i> <0,1 <i>n</i> =2	4,4±0,1 <i>p</i> >0,5 <i>n</i> =2
Підшлункова залоза	0,7±0,2 <i>n</i> =2	9,9±2,4 <i>p</i> <0,02 <i>n</i> =4	2,1±0,6 <i>p</i> <0,05 <i>n</i> =4	3,6±0,6 <i>n</i> =3	1,5±0,7 <i>p</i> >0,1 <i>n</i> =2	0,7±0,2 <i>n</i> =2
Серце	0,6±0,1 <i>n</i> =2	4,2±1,2 <i>p</i> <0,05 <i>n</i> =4	1,6±0,1 <i>p</i> <0,1 <i>n</i> =4	2,7±0,8 <i>n</i> =3	0,8±0,1 <i>p</i> <0,1 <i>n</i> =2	0,9±0,4 <i>p</i> >0,2 <i>n</i> =2
Легені	0,9±0,3 <i>n</i> =2	4,1±0,8 <i>p</i> <0,02 <i>n</i> =4	2,1±0,4 <i>p</i> <0,01 <i>n</i> =4	2,1±0,3 <i>n</i> =3	0,9±0 <i>p</i> <0,05 <i>n</i> =2	1,1±0,3 <i>p</i> >0,5 <i>n</i> =2
Селезінка	1,2±0,4 <i>n</i> =2	5,8±1,5 <i>p</i> <0,05 <i>n</i> =4	1,3±0,1 <i>p</i> <0,05 <i>n</i> =4	1,7±0,3 <i>n</i> =3	0,9±0,2 <i>p</i> >0,1 <i>n</i> =2	1,4±0,4 <i>p</i> >0,5 <i>n</i> =2
Сім'яники	0,9±0,5 <i>n</i> =2	4,8±1,1 <i>p</i> <0,05 <i>n</i> =4	1,0±0,1 <i>p</i> <0,02 <i>n</i> =4	2,4±0,5 <i>n</i> =3	0,8±0,1 <i>p</i> <0,05 <i>n</i> =2	0,8±0,2 <i>p</i> <0,5 <i>n</i> =2
Надниркові залози	11,4±1,4 <i>n</i> =2	62,5±14,9 <i>p</i> <0,05 <i>n</i> =4	10,1±1,0 <i>p</i> <0,02 <i>n</i> =4	33,5±2,5 <i>n</i> =3	17,3±0,1 <i>p</i> <0,01 <i>n</i> =2	21,7±1,0 <i>p</i> >0,1 <i>n</i> =2
Жирова тканина	1,6±0,1 <i>n</i> =2	348,6±58,7 <i>p</i> <0,01 <i>n</i> =4	312,4±45,9 <i>p</i> >0,5 <i>n</i> =4	523,1±53,2 <i>n</i> =3	149,1±9,4 <i>p</i> <0,01 <i>n</i> =2	2,6±1,0 <i>p</i> >0,2 <i>n</i> =2

* *o,n'*-ДДД вводили щодня *per os* у порошку в дозі 25 *мг/кг*.

та крові, а через 20 днів — у мозку, тоді як у жировій тканині та в надниркових залозах він ще визначається в істотних концентраціях і на 20-й день.

У собак (табл. 3) повне виведення препарату з серця, нирок, легень, селезінки, сім'яників та мозку відбувалося в перші десять днів, а з печінки та підшлункової залози — через 20 днів. Значне зменшення вмісту *o, n'*-ДДД спостерігалось у перші 10 днів після припинення введення препарату також і в жировій тканині та надниркових залозах, проте і на 20-й день дослідів концентрація *o, n'*-ДДД в них залишалась досить істотною.

Висновки

1. Після одноразового введення собакам *o, n'*-ДДД *per os* у дозах 25 та 50 мг/кг найбільша концентрація його в крові спостерігається через 4 год.

2. При щоденному введенні *o, n'*-ДДД вміст його в печінці, нирках, мозку, підшлунковій залозі, серці, легенях, селезінці, сім'яниках, надниркових залозах та жировій тканині поступово збільшується, досягаючи максимуму у морських свинок на 10—20-й день, а у собак на 12-й день. Після цього у тварин обох видів концентрація препарату в тканинах зменшується, незважаючи на продовження його введення.

3. В жировій тканині і надниркових залозах *o, n'*-ДДД накопичується значно в більших кількостях, ніж у інших органах.

4. Після припинення введення *o, n'*-ДДД морським свинкам і собакам він починає швидко виводитись з органів і тканин. Через 10 днів у нирках, серці, легенях, селезінці, сім'яниках він уже не визначається. В надниркових залозах та жировій тканині *o, n'*-ДДД утримується довше, і на 20-й день після припинення введення концентрація його в цих органах залишається досить значною.

Література

1. Вайнтрауб Ф. П.—Вопросы питания, 1962, 4, 55.
2. Красовский Т. Н., Шиган С. А.—Гигиена и санитария, 1970, 7, 17.
3. Conney A. et al.—Clin. Pharmacol. Ther., 1967, 8, 2.
4. Cueto C., Brown J.—Endocrinol., 1958, 62, 326.
5. Cueto C., Brown J.—Endocrinol., 1958, 62, 334.
6. Finnegan J. et al.—Proc. Soc. Exp. Biol., Med., 1949, 72, 357.
7. Haag H., Benika W., Finnegan I., Larson P.—Цит. за Haag H., Kampmeir C., Agric. chem., 1955, 10, 123.
8. Moy H.—The J. Lab. Clin. Med., 1961, 58, 2, 296.
9. Nelson A., Woodard G.—Fed. Proc., 1948, 7, 276.
10. Nelson A., Woodard G.—Arch. Path., 1949, 48, 387.
11. Nichols J., Hennigar G.—Exper. Med. and Surg., 1957, 15, 310.
12. Nichols J., Hennigar G.—Endocrinol., 1957, 61, 226.
13. Ofner R., Calvery H.—The J. Pharm. Exp. Ther., 1945, 85, 365.
14. Schechter M., Haller H.—J. Amer. chem. Soc., 1944, 66, 2129.

Надійшла до редакції
24.VIII 1971 р.

ACCUMULATION AND ELIMINATION OF *o, p'*-DDD IN ORGANS AND TISSUES OF GUINEA PIGS AND DOGS

V. V. Korpachev

Institute of Endocrinology and Metabolism, Kiev

Summary

Accumulation of *o, p'*-DDD in organs and tissues and its elimination after interruption were studied in experiments on guinea pigs and dogs.

The greatest concentration of *o, p'*-DDD in blood of dogs was registered 4 hours after introduction of the drug.

With repeated introduction of *o, p'*-DDD its concentration in all the organs and tissues of guinea pigs and dogs reaches maximum on the 10—20th day of the experiment and then decreased despite of the fact that introduction of the drug was not discontinued.

After ceasing *o, p'*-DDD introduction the drug is quickly eliminated from all the organs and tissues. The preparation is retained in the adrenals and adipose tissue for a longer time than in other organs.