

УДК 612.451—092.9—053:615.357

К. В. Мелліна, З. Б. Хомінська

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ДІЇ НЕРОБОЛІЛУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ

В зв'язку з широким застосуванням анаболічних стероїдних гормонів у терапії різних захворювань [3, 7, 8, 16, 19, 23] важливого значення набуває вивчення дії цих препаратів на функцію надниркових залоз, гормони яких відіграють велику роль у підтриманні гомеостатичної рівноваги в організмі.

Вік є одним з вирішальних факторів, що визначають рівень компенсаторних можливостей організму при різних впливах. Проте до цього часу вікові особливості реакції надниркових залоз на ті чи інші впливи, зокрема на введення стероїдів, ще недостатньо вивчені. Так, в літературі нема даних з одночасного дослідження дії анаболічних стероїдів на гормоноутворення в корковій та мозковій речовині надниркової залози у віковому аспекті.

Ми вивчали дію нероболілу на функцію кори надниркових залоз та динаміку вмісту адреналіну в тканині залози на деяких етапах онтогенезу.

Методика досліджень

Досліди проведені на 134 самцях білих щурів лінії Вістар. Тварин розподілили на чотири вікові групи: I — одномісячні статевонезрілі щури; II — півтора- та двомісячні щури періоду статевого дозрівання; III — статевозрілі тварини п'ятимісячного віку; IV — щурам понад один рік.

Дослідним щурам протягом 10 днів вводили внутрим'язово анаболічний гормон — нероболіл (Угорщина) в дозі 1 мг/100 г. Контрольним щурам замість препарату вводили 0,2 мл олії. На 11 день після початку дослідження визначали вміст кортикостерону в плазмі периферичної крові та венозної крові надниркових залоз флуорометричним методом [20]. Для визначення рівня кортикостерону в плазмі периферичної крові перед операцією з серця щура шприцем відбирали 0,8 мл крові. В основу оперативного втручання покладено метод, описаний Юдаєвим [17]. Під час катетеризації ниркової вени тваринам вводили уретан з хлоралозою з розрахунку 1,5 г/кг уретану і 0,5 г/кг хлоралози. В тканині надниркової залози визначали кількість адреналіну методом Осинської [11]. Гістохімічними методами вивчали активність сукцинатдегідрогенази (за Нахласом) та 3 β -ол-стероїддегідрогенази [13]. Всі дослідження проведені у другій половині дня з урахуванням добового ритму виділення кортикостероїдів [2]. Варіаційно-статистичну обробку одержаних результатів проводили за методом Фішера — Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що з віком відбувається поступове зниження функціональної активності кори надниркових залоз, що позначалось у зменшенні кількості кортикостерону як у плазмі периферичної крові, так і в плазмі крові, що відтікає від надниркової залози (табл. 1). Аналогічну динаміку зміни гормоноутворення наводять й інші дослідники [1, 10]. Так, є дані про те [6], що це пов'язано зі зміною CRF — активності гіпоталамуса в процесі онтогенезу.

За нашими даними, вміст адреналіну в тканині надниркової залози в процесі онтогенезу поступово зростає, досягаючи максимальних показ-

ників у щурів IV вікової групи (табл. 2). Проте, при перерахуванні кількості адреналіну на 1 г ваги тіла виявилось зниження цієї величини з віком. За даними Хруза та ін. [22], виявляється підвищена чутливість тканин старих щурів до адреналіну. Мабуть, зменшення вмісту цього гормону відіграє певну роль у підтриманні гомеостазу в процесі старіння.

Таблиця 1

Зміни вмісту кортикостерону в крові у самців щурів під впливом нероболілу

Вік щурів, у місяцях (групи)	Вміст кортикостерону в периферичній крові ($M \pm m$)		p	Вміст кортикостерону у венозній крові надниркових залоз ($M \pm m$)		p
	контроль	дослід		контроль	дослід	
1 (I)	$39,56 \pm 1,61$ $n=10$	$31,24 \pm 3,32$ $n=12$	$<0,05$	$319,20 \pm 11,79$ $n=8$	$196 \pm 8,07$ $n=10$	$<0,001$
1,5—2 (II)	$37,28 \pm 1,88$ $n=8$	$27,49 \pm 1,67$ $n=10$	$<0,001$	$287,86 \pm 9,14$ $n=8$	$187,00 \pm 21,70$ $n=8$	$<0,01$
3—5 (III)	$30,22 \pm 2,31$ $n=11$	$26,38 \pm 1,87$ $n=9$	$>0,05$	$273,10 \pm 20,3$ $n=10$	$190,70 \pm 14,8$ $n=7$	$<0,01$
понад 12 (IV)	$28,03 \pm 2,9$ $n=12$	$27,17 \pm 2,97$ $n=14$	$>0,05$	$269,36 \pm 18,38$ $n=12$	$235,00 \pm 21,8$ $n=14$	$>0,05$

Введення нероболілу на протязі 10 днів викликало зниження функціональної активності як у корковій, так і в мозковій частині надниркової залози у щурів одного — п'яти місяців (перші три вікові групи). Так, у цих групах вміст кортикостерону в плазмі венозної крові, що відтікає від надниркової залози, достовірно зменшувався, при цьому необхідно відзначити найбільш виражений ефект у I групі (статевонезрілі тварини).

Таблиця 2

Зміна абсолютного і відносного вмісту адреналіну у самців щурів після введення нероболілу

Вік щурів, у місяцях (групи)	Абсолютний вміст адреналіну в наднирковій залозі ($\mu\text{кг}$) ($M \pm m$)		p	Відносний вміст адреналіну ($\mu\text{кг}/\text{г}$)	
	контроль	дослід		контроль	дослід
1 (I)	$6,65 \pm 0,44$ $n=10$	$2,01 \pm 0,69$ $n=12$	$>0,001$	0,111	0,034
1,5—2 (II)	$11,6 \pm 1,13$ $n=8$	$6,19 \pm 0,23$ $n=10$	$>0,001$	0,105	0,052
3—5 (III)	$12,11 \pm 0,99$ $n=11$	$7,83 \pm 1,0$ $n=9$	$>0,01$	0,067	0,043
понад 12 (IV)	$15,6 \pm 1,59$ $n=12$	$15,9 \pm 3,3$ $n=14$	$<0,05$	0,062	0,064

Вміст кортикостерону в плазмі периферичної крові достовірно зменшувався тільки в I та II групах. У статевозрілих щурів (III та IV групи) рівень кортикостерону в плазмі периферичної крові не змінювався в порівнянні з контролем, що певно, пов'язано з більш досконалішими механізмами регуляції гормонального балансу в організмі (табл. 1).

Кількість адреналіну в наднирковій залозі після введення нероболілу також зменшується

лілу також зменшується ком реакція слабшає. адреналіну після введення то вже у п'ятимісячних — вікової групи кількість адреналіну не змінювалася. На думку деяких дослідників, для зменшення кількості адреналіну в наднирковій залозі необхідне введення стероїдів на біосинтез

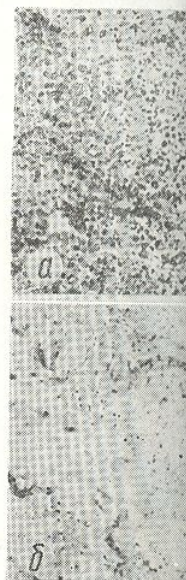


Рис. 1. Активність надниркової залози. а — контрольні щури, б — після введення нероболілу

3,5-АМФ. Оскільки цей препарат можна припустити, що зміни до пригнічення стероїдокортикоїдів у крові можуть бути пов'язані з зменшенням біосинтезу гормонів крові.

В літературі є дані про вплив катехоламінів у місцях їх синтезу, які рівною мірою впливають на мозкову речовину, так і мозкової речовини, також можливість, що зміни в анаболічному гормоні гіпофізу, що узгоджується з активністю єдиного тропного гормону надниркової залози. Так, зменшення анаболічного стероїда медротестону збільшується.

Для вирішення питань, пов'язаних з впливом стероїдів на біосинтез

лілу також зменшується у щурів перших трьох вікових груп, але з віком реакція слабшає. Так, якщо у статевонезрілих тварин вміст адреналіну після введення нероболілу зменшувався майже в три рази, то вже у п'ятимісячних — тільки в півтора рази (табл. 2). У самців IV вікової групи кількість адреналіну в наднирковій залозі після введення стероїда не змінювалася. Схожа динаміка змін відзначається і при перерахуванні кількості адреналіну на 1 г ваги тіла тварини.

На думку деяких дослідників [21], для нормального біосинтезу кортикостероїдів необхідне активування тканинних фосфорилаз і утворення

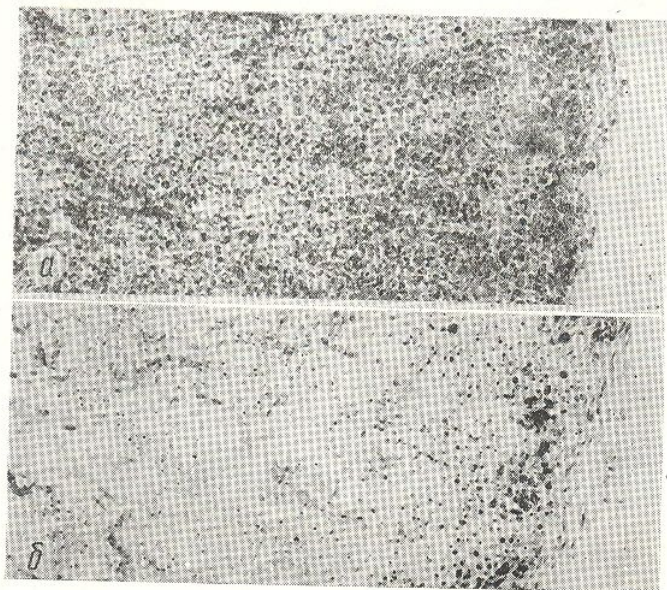


Рис. 1. Активність ферменту 3 β -ол-стероїддегідрогенази в корі надниркових залоз у самців щурів.

а — контрольні щури, б — зменшення активності ферменту під впливом нероболілу. Мікрофото. Фарбування за [13]. $\times 90$.

3,5-АМФ. Оскільки цей процес перебуває під контролем катехоламінів, можна припустити, що зміна вмісту катехоламінів у залозі може привести до пригнічення стероїдогенезу. З іншого боку, зменшення вмісту глюкокортикоїдів у крові може також впливати на вміст катехоламінів у залозі, оскільки біосинтез катехоламінів стимулюється глюкокортикоїдами крові.

В літературі є дані про можливість взаємодії кортикостероїдів та катехоламінів у місцях їх утворення через ферментні системи гідроксилювання, які рівною мірою необхідні для біосинтезу гормонів як коркової, так і мозкової речовини надниркової залози [14]. Не виключена також можливість, що зміни функціональної активності залози під впливом анаболічного гормона зв'язані з опосередкованим впливом його на гіпофіз, що узгоджується з припущенням Осинської та ін. [12] про наявність єдиного тропного гормона для коркової та мозкової речовин надниркової залози. Так, за деякими даними [18], після введення анаболічного стероїда медротестронпропіонату вміст АКТГ в гіпофізі морських свинок збільшується.

Для вирішення питання про можливі механізми впливу анаболічних стероїдів на біосинтез гормонів у наднирковій залозі було проведе-

не гістохімічне визначення активності ферментів сукцинатдегідрогенази та 3β -ол-стероїддегідрогенази. Фермент 3β -ол-стероїддегідрогеназа є специфічний фермент стероїдогенезу, каталізує перетворення прегненолону в прогестерон. Сукцинатдегідрогеназа бере активну участь у процесах окислення органічних речовин.

У контрольних тварин активність 3β -ол-стероїддегідрогенази була найбільш високою в пучковій зоні та у верхній третині сітчастої (рис.

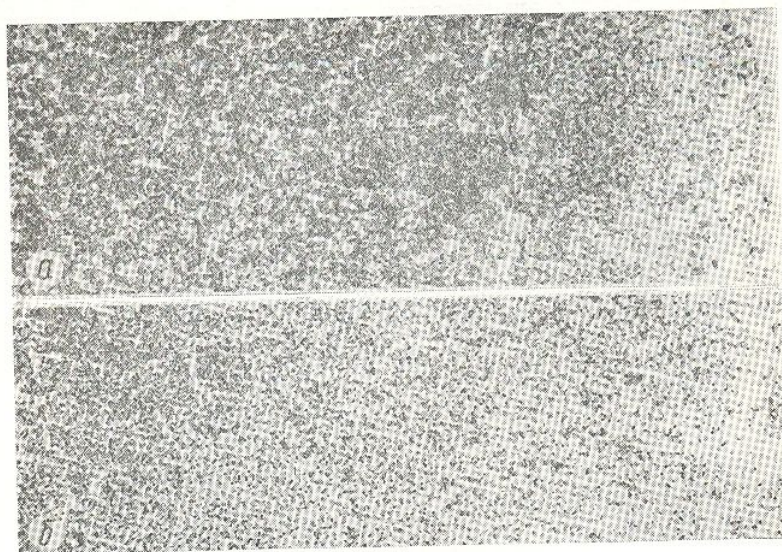


Рис. 2. Активність ферменту сукцинатдегідрогенази в корі надниркових залоз у самців шурів.

а — контрольні шури, б — зменшення активності ферменту під впливом нероболілу. Мікрофото. Фарбування за Нахласом. $\times 90$.

1, а). Вивчення сукцинатдегідрогенази показало, що найбільша її активність виявляється в сітчастій зоні, особливо в клітинах, які прилягають до мозкової речовини (рис. 2, а).

Аналізуючи дані гістохімічного дослідження надниркових залоз шурів, яким вводили нероболіл, можна відзначити значне зниження активності обох ферментів в місцях їх локалізації, що позначалось у зменшенні кількості й розмірів гранул формазау (рис. 1, б; 2, б).

Зменшення активності 3β -ол-стероїддегідрогенази в корі надниркових залоз у самок шурів після введення нероболілу відзначено й іншими авторами [5]. Зміна активності досліджуваних ферментів призводить до пригнічення біосинтезу кортикостероїдів.

Нашими раніше проведеними дослідженнями [9, 15], а також іншими авторами [4] було показано, що застосована доза препарату висока для білих шурів, що, можливо, й зумовлює одержаний ефект.

Висновки

1. Функція як коркової, так і мозкової частини надниркової залози неоднакова в різні вікові періоди, при цьому секреція глюкокортикоїдів дещо зменшується, а абсолютний вміст адреналіну в наднирковій залозі збільшується.

2. Введення нероболілу призводить до утворення в клітинах гормонотворення в клітинах груп, причому відзначається збільшення вмісту адреналіну в наднирковій залозі.

3. Надниркові залози реагують на введення великих доз нероболілу.

4. Пригнічення функції надниркових залоз призводить до зниження активності ферментів сукцинатдегідрогенази та 3β -ол-стероїддегідрогенази.

1. Банкова В. В., Марков Л. В. Животных разного возраста. — *Медицина*, 1972, с. 752.
2. Баркалая А. И. Изменения в стрессовых и гормональных системах. — *Медицина*, 1972, с. 29—32.
3. Беникова Е. А., Перепустко В. К. Костей скелета у больных. — *Медицина*, 1972, с. 29—32.
4. Брискин А. И. Фармакология в медицине, М., 1969, с. 3—4.
5. Гордиенко В. М., Суваков В. К. Крысы на введение нероболілу. — *Медицина*, 1973, с. 59—62.
6. Державецкая И. А., Серебряков В. В. Регуляция гипоталамико-гипофизарно-надпочечниковой системы, М., 1972, с. 336—337.
7. Ефимов А. С., Карабун П. Терапия сахарного диабета системы, М., 1972, с. 336—337.
8. Зарубина М. А. Анаболиты. — *Медицина*, 1965, 11, № 2, с. 105—114.
9. Мелліна К. В. Влияние анаболических гормонов на функцию надпочечников. — *Педиатрия*, 1973, с. 139—143.
10. Мишина Г. А. Содержание гормонов в крови. — *Медицина*, 1973, с. 139—143.
11. Осинская В. О., Расин М. Взаимодействие и функции гормонов. — *Медицина*, 1973, с. 139—143.
12. Осинская В. О. Исследования в области эндокринологии. — *Медицина*, 1973, с. 139—143.
13. Сурина М. Н. Выявление заболеваний эндокринной системы. — *Медицина*, 1973, с. 139—143.
14. Утецкий А. М., Барц М. М. Гормоны. — *Медицина*, 1973, с. 139—143.
15. Фердман Т. Д., Турчин И. В. Клиническое состояние коры надпочечников. — *Медицина*, 1973, с. 139—143.
16. Холло И. Изучение патогенеза действия гормонотерапии. — *Медицина*, 1973, с. 139—143.
17. Юдаев Н. А. Изучение коры надпочечников. — *Медицина*, 1973, с. 139—143.
18. Янкевич Д. Е., Юрченко В. В. Метилдигидротестостерон и 2 α -метилдигидротестостерон у самок морских свинок. — *Медицина*, 1972, N 12, p. 8.
19. Gill G. N. Mechanism of Action of Steroids. — *Gerontologia*, 1967, N 4, p. 46.
20. Hrusa Z., Zweifach B. J. Steroidogenesis. — *Acta endocrinol.*, N 33, p. 297.

2. Введення нероболілу в дозі 1 мг/100 г приводить до зменшення гормоноутворення в клітинах надниркової залози щурів I—III вікових груп, причому відзначається синхронне зниження біосинтезу глюкокортикоїдів і вмісту адреналіну в наднирковій залозі.

3. Надниркові залози самців щурів понад одного року не реагують на введення великих доз нероболілу.

4. Пригнічення функції надниркових залоз, можливо, пов'язане із зниженням активності ферментних систем (3 β -ол-стероїддегідрогенази та сукцинатдегідрогенази), що беруть участь у гормоноутворенні.

Л і т е р а т у р а

1. Банкова В. В., Марков Х. М. Функциональное состояние коры надпочечников у животных разного возраста и пола.— Физиол. журн., СССР, 1971, № 5, с. 749—752.
2. Баркалая А. И. Изменение ритма кортикостерона плазмы и гликемии у крыс при стрессовых и гормональных влияниях.— Пробл. эндокринолог., 1971, 17, № 2, с. 75—78.
3. Беникова Е. А., Перепуст Л. А. Влияние терапии на динамику роста и созревание костей скелета у больных с различными формами нанизма.— Педиатрия, 1973, № 10, с. 29—32.
4. Брискин А. И. Фармакология анаболических стероидов.— Анаболические стероиды в медицине, М., 1969, с. 3—7.
5. Гордиенко В. М., Сувалова Л. Я. Реакция коры надпочечных желез и яичников крыс на введение нероболы.— Физиология, биохимия и патология эндокринной системы. К., «Здоров'я», 1973, с. 68—70.
6. Држевецкая И. А., Серебрякова А. А. Возрастные особенности гипоталамической регуляции гипофизарно-надпочечниковой системы у крыс.— Пробл. эндокринолог., 1973, 19, № 6, с. 59—62.
7. Ефимов А. С., Карабун П. М. К механизму действия анаболических стероидов в терапии сахарного диабета.— Актуальные пробл. физиол. биохимии и патол. эндокр. системы, М., 1972, с. 336—337.
8. Зарубина М. А. Анаболические стероиды.— Пробл. эндокринолог. и гормонотерапии, 1965, 11, № 2, с. 105—114.
9. Меллина К. В. Влияние анаболических гормонов на глюкокортикоидную функцию наднирковых залоз.— Педиатрия, акушерство і гінекол., 1974, № 5, с. 23—24.
10. Мишина Г. А. Содержание общего кортикостерона в плазме крови белых крыс разного возраста.— Молекулярная биология старения. К., «Наук. думка», 1969, с. 139—143.
11. Осинская В. О., Расин М. С., Утевский А. М. Некоторые биохимические механизмы взаимодействия и функции катехоламинов и кортикостероидов.— Физиология, биохимия и патология эндокринной системы, 1975, с. 3—11.
12. Осинская В. О. Исследования обмена адреналина и норадреналина в тканях живого организма.— Биохимия, 1957, 22, № 3, с. 535—537.
13. Сурина М. Н. Выявление 3 β -ол дегидрогеназы в коре надпочечников крыс.— Пробл. эндокринолог., 1967, 13, № 4, с. 56—59.
14. Утевский А. М., Барц М. П. Катехоламины и их функциональная связь с кортикостероидами.— Гипофиз — кора надпочечников. К., «Наук. думка», 1964, с. 51—62.
15. Фердман Т. Д., Турчин И. С., Меллина К. В. Влияние нероболы на морфофункциональное состояние коры надпочечников.— Врачебн. дело, 1976, № 2, с. 75—78.
16. Холло И. Изучение патогенеза остеопороза после наступления менопаузы и механизм действия гормонотерапии.— Венгерск. фармакотерапия, 1972, № 4, с. 136—139.
17. Юдаев Н. А. Изучение кортикостероидов в надпочечниковой ткани и в крови, оттекающей от надпочечников.— В кн.: Химич. методы определения стероидных гормонов в биол. жидкостях, М., 1961, с. 25—29.
18. Янкевич Д. Е., Юрченко М. З. Влияние длительного введения тестостерон-пропионата и 2 α -метилдигидротестостеронпропионата на некоторые функции коры надпочечников у самок морских свинок.— Пробл. эндокринолог., 1970, 16, № 6, с. 70—73.
19. Cantorbe e. a. Traitment des nanismes hypophysaires par les anabolisants de synthese.— Ann. pediat., 1972, N 12, p. 839—845.
20. Gill G. N. Mechanism of ACTH action.— Metabolism, 1972, N 21, p. 571—588.
21. Hrusa Z., Zweitach B. J. Studies of the pituitary adrenocortical system in the rats.— Gerontologia, 1967, N 4, p. 469—473.
22. De Moor e. a. Fluorimetric determination on free plasma 11-hydrocorticosteroid.— 1960, Acta endocrinol., N 33, p. 297—307.

23. Rosman C., Urbano A., Galere H. Epatotoscita degli sierpidi analolizzanti.— *Minerva med.*, 1971, N 51, p. 2605—2610.

Київський інститут педіатрії,
акушерства та гінекології

Надійшла до редакції
3.III 1976 р.

K. V. Mellina, Z. B. Khominskaja
AGE PECULIARITIES OF NEROBOLYL EFFECT
ON FUNCTIONAL STATE OF RAT ADRENALS

Summary

The function of adrenals was studied in 134 albino rat males of different age as affected by significant doses of nerobolyl. Administration of nerobolyl (1 mg/100 g) for 10 days causes a decrease in hormonopoiesis in both the cortex and medulla of the adrenal in males of the I—III age groups. Adrenals of the males older than a year do not response to nerobolyl administration. Inhibition of the adrenal function may be explained by a change in the activity of 3β -ol-steroid dehydrogenase and succinate dehydrogenase enzymes taking part in hormonopoiesis.

Laboratory of Biochemistry and Endocrinology,
Institute of Pediatrics, Obstetrics
and Gynecology, Kiev

катехо.
дози ка.
ональний
мах дії ка
ваному впл
патичних та
жуть виявляті
[1, 5, 9].

Водночас зм
серця до гуморал.
тих відповідних ре
обох компонентів вег.

В зв'язку з цим д.
мінів на енергетичний
повноцінність серця, на
тичних та парасимпат
цієї проблеми поодинокі

Ми вивчали вплив
ня аденілових нуклеот
зок цих впливів з опо
вах блокади М-холінопр

Досліди проведені на
дорослі та 26—28 місяців
шення АТФ і АДФ (метод
АТФ з допомогою радіоакт
з розрахунку 10 мкКи/10
БФЛ-25 на установці ПСТ
ховували питому активніст
ність (ВА).

Адреналін вводили
1 мкг/100 г.

Результати досліджен
критеріїв Ст'юдента.

Резуль

Як видно з табл.
змін. Так найбільший
лих тварин. У старих
і 27%, відповідно. Ро
зниження вмісту цюг