

А. С. Бреславский, С. В. Максимов, Л. А. Лапынина,
Л. Б. Магкаева

ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В КЛЕТКАХ ОСТРОВКОВОГО АППАРАТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У АЛЛОКСАНОВОДИАБЕТИЧЕСКИХ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ РНК

Исследования, проведенные на клеточном, субклеточном и молекулярном уровне, показали ведущую роль рибонуклеиновых кислот в течении различных физиологических процессов как в клетке, тканях, так и в целостном организме. Показано, что в биосинтезе рибонуклеиновых кислот важная регуляторная роль принадлежит инсулину [4—7]. Поэтому вследствие дефицита инсулина у животных с аллоксановым диабетом не только нарушается углеводный обмен, но и резко снижается содержание РНК в различных органах и тканях [5]. Уже через четыре дня после введения аллоксана, избирательно повреждающего бета-клетки поджелудочной железы, количество РНК в сердечной мышце уменьшилось на 40% [12] и продолжало оставаться на крайне низком уровне и в последующие дни: на 30 день после введения животным аллоксана содержание РНК в миокарде левого желудочка составляло 43% от исходной величины [9].

Введение экзогенной РНК животным с аллоксановым диабетом оказывает положительный эффект: ткани организма обогащаются продуктами деполимеризации РНК, усиливается синтез собственных рибонуклеотидов и РНК, усиливается образование белка [4]. Установлено также, что РНК способствует повышению митотической активности клеток и их дифференцировке. В связи с этим ее стали применять в медицинской практике для усиления регенеративных процессов органов и тканей [2].

Однако влияние РНК на восстановительную функцию инсулярного аппарата поджелудочной железы еще недостаточно изучено. Мы изучали воздействие РНК на течение экспериментального сахарного диабета у крыс и на морфо-функциональное состояние островковой части их поджелудочной железы.

Методика исследований

Опыты проведены на взрослых крысах-самцах весом 170—220 г. Диабет вызвали внутривенным введением 5% свежеприготовленного водного раствора аллоксана в дозе 60—100 мг/кг. Животных брали в опыт на 14—15 день после появления признаков сахарного диабета.

Концентрацию сахара крови исследовали методом Хагедорна—Йенсена, а в моче, собранной за сутки, — поляриметрически. Крыс содержали в обменных клетках на обычном кормовом рационе. Анализы и взвешивания животных проводили через каждые пять дней.

По степени тяжести аллоксанового диабета крыс разделили на две группы: с более легкой формой — когда уровень сахара крови после 18 ч голодания был ниже 250 мг%, и с более тяжелой — когда содержание сахара крови было выше 250 мг% [1].

Дрожжевую РНК серии РЖ-459 вводили ежедневно внутримышечно в виде натриевой соли в водном растворе в дозе 10 мг/кг веса одновременно с инсулином в дозе — 2—6 ед/кг. Контролем служили аллоксаново-диабетические крысы, получавшие только инсулин. После 30 дней экспериментальной терапии животных декапитировали. У них извлекали поджелудочные железы, которые фиксировали в жидкости Буэна. Гистологические срезы окрашивали по методу Грюберта [11].

Количественные показатели массы островковой паренхимы определяли планиметром и методом весовых показателей [3, 10].

О восстановительных процессах в островках Лангерганса судили на основании измерений процентного содержания островковой ткани во всей железе; количества островков на 10 мм² площади железы; показателя соотношения альфа- и бета-клеток.

Результаты исследований и их обсуждение

У животных, которым вводили инсулин и дрожжевую РНК, уже на 5—15 день лечения значительно уменьшалась гипергликемия. У крыс с более легкой формой сахарного диабета уровень гипергликемии снизился с $140 \pm 1,76$ до $126 \pm 3,70$ мг% ($p < 0,05$), а на 15 день еще больше — до $103 \pm 1,95$ мг% ($p < 0,001$).

У крыс, получавших лишь поддерживающие дозы инсулина, содержание сахара крови практически не уменьшалось (табл. 1).

Аналогичные результаты дали исследования концентрации сахара мочи. Под влиянием РНК и инсулина он уменьшился с $2,1 \pm 1,03$ до $0,4 \pm 0,11$ % ($p < 0,01$) (табл. 1). У некоторых животных полностью исчезла глюкозурия и значительно снизился суточный диурез: с $21 \pm 1,34$ до $10 \pm 0,25$ мл ($p < 0,01$).

Все животные, леченные инсулином и РНК, прибавляли в весе. На 15 день лечения он возрос с $218 \pm 9,05$ до $254 \pm 8,60$ г. Но так как крысы, которым вводили поддерживающие дозы инсулина, тоже прибавляли в весе, то за этот короткий период (15 дней) существенной разницы в приросте веса еще не отмечалось (табл. 1).

У крыс с более тяжелой формой аллоксанового диабета под влиянием РНК и инсулина выраженного улучшения не наблюдалось. Гипергликемия снизилась у них за 15 дней с $440 \pm 11,09$ до $293 \pm 7,42$ мг%, а глюкозурия — с $3,6 \pm 0,22$ до $2,8 \pm 0,13$ мг% ($p < 0,02$). Однако и у животных, получавших лишь инсулин, также отмечалось снижение гипергликемии и глюкозурии (табл. 2). Прироста веса у них тоже не обнаружено (табл. 2).

В дальнейшем при более длительном (25—30 дней) введении дрожжевой РНК и инсулина у некоторых крыс состояние ухудшилось: увеличился уровень сахара крови и мочи, повысился суточный диурез (табл. 1). Однако прирост веса тела у животных, получавших РНК и инсулин, был выше исходного: $218 \pm 9,05$ и $316 \pm 8,12$ г ($p < 0,001$) и достоверно выше, чем у животных, получавших один инсулин: $316 \pm 8,12$ и $213 \pm 0,91$ г соответственно ($p < 0,001$; табл. 1).

У крыс с более тяжелой формой сахарного диабета прироста веса тела не наблюдалось (табл. 2).

Снижение эффективности от введения РНК на 20—30 день может быть обусловлено повышением продукции контринсулярных гормонов [8].

Учитывая данные литературы о стимулирующем влиянии дрожжевой РНК на регенеративные процессы в тканях, и получив экспериментальное подтверждение о положительном влиянии РНК на основные показатели углеводного обмена у крыс, целесообразно было провести гистологическое исследование состояния островковой части поджелудочной железы у этих животных (табл. 3).

Таблица 1
Влияние дрожжевой РНК на содержание сахара крови и мочи, суточный диурез и вес тела крыс с более легкой формой аллоксанового диабета

№ п.п.	Вводимое вещество	Количество животных	Исходные данные	Количество дней после лечения						Содержание сахара крови (в мг %)
				5	10	15	20	25	30	
1	Контроль	6	$145 \pm 13,97$	$148 \pm 9,43$	$154 \pm 10,81$	$150 \pm 7,34$	$135 \pm 6,10$	$155 \pm 9,48$	$154 \pm 17,17$	
2	Инсулин	6	$137 \pm 3,32$	$139 \pm 5,20$	$165 \pm 4,00$	$165 \pm 4,00$	$134 \pm 4,07$	$129 \pm 2,51$	—	
3	Инсулин + дрожжевая РНК	8	$140 \pm 1,75$	$126 \pm 3,70$	$103 \pm 1,95$	$176 \pm 10,00$	$176 \pm 10,00$	$165 \pm 4,17$	—	
			$> 0,1$	$> 0,1$	$> 0,1$	$> 0,1$	$> 0,1$	$< 0,05$	$< 0,05$	
			$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,05$	$< 0,05$	

Таблица 1
Влияние дрожжевой РНК на содержание сахара крови и мочи, суточный диурез и вес тела крыс с более легкой формой аллоксанового диабета

№ п.п.	Вводимое вещество	Количество животных	Исходные данные	Количество дней после лечения					
				5	10	15	20	25	30
Содержание сахара крови (в мг %)									
1	Контроль	6	145±13,97	148±9,43	154±10,81	150±7,34	135±6,10	155±9,48	154±17,17
2	Инсулин	6	137±3,32	139±5,20	180±11,20	165±4,00	134±4,07	129±2,51	—
3	Инсулин+дрожжевая РНК	8	140±1,75	126±3,70	117±3,35	103±1,95	176±10,00	165±4,17	—
	p_{1-2}		>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	<0,05	
	p_{1-3}		>0,1	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	
	p_{2-3}		>0,1	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
Содержание сахара мочи (в %)									
4	Контроль	6	1,70±0,46	1,70±0,48	1,60±0,19	1,50±0,40	1,98±0,38	1,90±0,44	2,10±0,43
5	Инсулин	6	0,90±0,25	1,10±0,10	0,70±0,16	0,80±0,12	0,80±0,03	1,30±0,02	2,00±0,01
6	Инсулин+дрожжевая РНК	8	2,10±1,03	1,30±0,26	0,70±0,16	0,40±0,11	1,91±0,16	1,50±0,31	1,70±0,43
	p_{4-5}		>0,1	>0,1	<0,01	<0,01	>0,1	>0,1	>0,1
	p_{4-6}		>0,1	>0,1	<0,01	<0,05	>0,1	>0,1	>0,1
	p_{5-6}		>0,1	>0,1	>0,1	<0,01	<0,01	>0,1	>0,1
Количество суточной мочи (в мл)									
7	Контроль	6	24±2,38	23±2,55	26±3,63	24±3,07	22±3,05	24±5,39	22±3,29
8	Инсулин	6	31±3,58	28±1,41	36±4,49	40±4,25	15±2,12	14±0,67	17±0,28
9	Инсулин+дрожжевая РНК	8	21±1,34	19±2,11	12±0,69	10±0,26	11±0,81	24±3,70	40±5,12
	p_{7-8}		>0,1	>0,1	>0,1	<0,01	>0,1	>0,1	>0,1
	p_{7-9}		>0,1	>0,1	<0,05	<0,01	>0,1	>0,1	>0,1
	p_{8-9}		<0,05	<0,001	<0,001	<0,01	<0,05	<0,05	<0,01
Вес животных (в г)									
10	Контроль	6	217±8,61	220±7,91	218±8,83	219±9,06	216±8,15	213±8,10	214±8,22
11	Инсулин	6	227±7,76	222±1,26	208±23,33	253±8,86	252±22,29	238±3,29	213±0,91
12	Инсулин+дрожжевая РНК	8	218±9,05	226±8,28	236±8,30	254±8,60	277±9,29	294±7,11	316±8,12
	p_{10-11}		>0,1	>0,1	>0,1	<0,01	>0,1	<0,05	>0,1
	p_{10-12}		>0,1	>0,1	>0,1	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
	p_{11-12}		>0,1	>0,1	<0,05	>0,1	<0,01	<0,01	<0,001

У крыс с аллоксановым диабетом под влиянием дрожжевой РНК и инсулина площадь островков Лангерганса на единицу площади железы была большей, чем у животных, которым вводили только инсулин: $8,2 \pm \pm 0,51$ и $4,8 \pm 0,20$ соответственно ($p < 0,01$). Иными словами, у крыс, получавших РНК, было больше инсулинвырабатывающей ткани, что, по-видимому, обусловлено развитием регенеративных процессов в этой ткани.

Таблица 3

Изменения морфологических показателей островковой части поджелудочной железы у аллоксановодиабетических крыс после лечения их инсулином и инсулином с дрожжевой РНК

№№ п-п.	Группа крыс	Количество крыс	Количество островковой ткани (в %)	Количество островков на 10 мм ² площади железы	β/α
1	Аллоксановодиабетические (3)	7	$0,190 \pm 0,080$	$4,70 \pm 0,50$	1,12
2	Аллоксановодиабетические, леченные инсулином	5	$0,340 \pm 0,114$	$4,80 \pm 0,20$	2,30
3	Аллоксановодиабетические, лечение инсулином и РНК	7	$0,380 \pm 0,090$	$8,20 \pm 0,51$	2,70
p_{2-3}			$> 0,1$	$< 0,01$	

Полученные результаты свидетельствуют о том, что сочетанное введение инсулина и дрожжевой РНК в значительно большей степени нормализует углеводный обмен, чем один инсулин. Это подтверждается заметным уменьшением гипергликемии, глюкозурии, суточного диуреза и более высоким приростом веса у этих животных. Такое действие РНК проявляется в основном на крысах с более легкой формой аллоксанового диабета и изменяется в течение 30 сут периода лечения: вначале возрастает, а примерно через 15—20 дней постепенно убывает.

Тем не менее лечение инсулином и дрожжевой РНК не только способствовало улучшению углеводного обмена и прибавлению веса животных, но и усиливало развитие у них восстановительных процессов в островковой части поджелудочной железы. Поэтому применение РНК в терапии сахарного диабета заслуживает серьезного внимания.

Выводы

1. Ежедневное введение дрожжевой РНК в сочетании с инсулином аллоксановодиабетическим крысам уменьшает гипергликемию, глюкозурию, увеличивает прирост веса животных. Это действие наиболее выражено при более легкой форме сахарного диабета.

2. Благоприятный эффект от введения примененной дозы (10 мг/кг) РНК нарастает примерно 15 дней, а затем постепенно убывает.

3. Дрожжевая РНК способствует развитию восстановительных процессов в островковой части поджелудочной железы.

Литература

1. Баранов В. Г., Соколова И. М., Чембарцева А. Н. Изменения капилляров клубочков почки при аллоксановом диабете у крыс.— Пробл. эндокрин., 1972, 18, № 4, с. 50—56.
2. Белоус А. М., Годин В. П., Панков Е. Я. Экзогенные нуклеиновые кислоты и восстановительные процессы, М., «Медицина», 1974. 199 с.

3. Гаспарян Э. Г., Никитин А. И., Соколова И. М. Влияние раздельного и комбинированного применения эстрогенов и андрогенов на морфометрические показатели островкового аппарата поджелудочной железы крыс-самок интактных и с аллоксановым диабетом.— Пробл. эндокрин., 1972, 18, № 4, с. 56—61.
4. Германюк Я. Л. Экспериментальные предпосылки к применению при сахарном диабете рибонуклеиновой кислоты в сочетании с инсулином.— Врачебное дело, 1971, № 7, с. 54—56.
5. Германюк Я. Л. Роль инсулина в биосинтезе нуклеиновых кислот и белков, Киев, «Здоров'я», 1973. 195 с.
6. Германюк Я. Л., Варга С. В. Применение рибонуклеиновой кислоты при лечении инсулином аллоксанового диабета у кроликов.— Патология, физиология и экспериментальная терапия, 1969, 13, № 3, с. 44—47.
7. Германюк Я. Л., Варга С. В. Влияние инсулина и РНК на активность рибонуклеозидди и трифосфатаз в митохондриях и ядрах печени кроликов при аллоксановом диабете.— Вопросы мед. химии, 1969, 15, № 2, с. 170—173.
8. Левин Ф. Б., Бржеский В. В. О роли надпочечников в механизме активации триптофанпиразы в печени крыс при неспецифических воздействиях.— Пробл. эндокрин., 1967, 13, № 3, с. 70—72.
9. Меерсон Ф. З., Карлыев К. М. Влияние инсулярной недостаточности на активацию синтеза РНК и белка в миокарде при гиперфункции сердца.— Доклады АН СССР, 1967, 177, с. 1493—1496.
10. Ромейс Б. Микроскопическая техника, М., ИЛ, 1954. 580 с.
11. Groberti J. Veränderungen des Cellbildes der Langerhansschen Inseln unter dem Einfluss von Alloxan.— Acta Anatom., 1947, 3, S. 194—208.
12. Wool I. G., Stirewalt W. S., Moyer A. N. Effect of diabetes and insulin of nucleic acid metabolism of heart muscle.— Amer. J. Physiol., 1968, 214, p. 825—831.

Харьковский институт эндокринологии
и химии гормонов

Поступила в редакцию
24.III 1977 г.

A. S. Breslavskij, S. V. Maximov, L. A. Lapynina,
L. V. Magkaeva

RESTORATION PROCESSES IN CELLS OF THE INSULAR APPARATUS OF PANCREAS IN ALLOXAN-DIABETIC RATS UNDER THE EFFECT OF RNA

Summary

The course of alloxan diabetes in rats and morphofunctional state of their pancreas insular apparatus were studied as affected by the combined injections of yeast RNA and insulin. Daily administration of the preparation for 30 days favours a decrease in hyperglycemia, glucosuria, daily diuresis and body weight increase as compared to the respective indexes of the animals which were given only insulin. Such an effect of RNA is most pronounced with a relatively light form of diabetes mellitus (with glycemia below 250 mg%). The favourable effect of RNA administration rose approximately for 15 days, then it lowered gradually. For the mentioned period the restoration processes in the Langerhans islands of the alloxan-diabetic rats intensify under the effect of RNA.

УДК 616.001.8:611.81.430

В. И. 1

ВИЛОЧКОВАЯ ЖЕЛЕЗА ВОЗДЕЙСТВИЯ ГИПОКСИИ

Сочетанное воздействие центральных углекислоты, снижающего охлаждения значительных гипоксии и ишемии мозга [6]. Надпочечников животных, приживаются выраженные функциональные отношения с деятельностью турные и регуляторные системы. В связи с этим можно предвидеть в тимусе развиваются из которых до сих пор недоста. время известно, что вилочковая железа обменивает нуклеиновых кислот.

Мы изучали особенности вилочковой железы с содержанием нуклеиновых кислот.

Мет

Опыты выполнены на крысах групп: I — интактные, II и III — гипоксии, гиперкапнии и охлажденные повторному воздействию. Числовые следовали непосредственно после фиксации в жидкости Буэна, окрашивали гематоксилин-эозином, кополисахариды выявляли по Ходжковской железе производили планирование делимфотизации оценивали по числу (использованы беспородные крысы) чени определяли содержание нуклеиновых кислот.

Резу

Вилочковая железа интрослойками рыхлой соединительной и лимфатической ткани. Количество тучных клеток с вилочковой железы состоят из обладания первого. Короткого различного размера, ядра клеток вокруг ядра содержит размеры лимфоцитов. Наблюдаются плазматические клетки. Эпителиальные клетки. Цитоплазма эпителиальных