

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Н. В. МИХАЙЛОВА

**ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
АДРЕНОКОРТИКОТРОПНОГО ГОРМОНА ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ
ГИПОФИЗА**

(Представлено академиком А. Д. Сперанским 16 X 1952)

Известно, что аденокортикотропный гормон передней доли гипофиза оказывает специфическое действие на корковый слой надпочечников. После удаления гипофиза наблюдается атрофия коры надпочечников, а инъекции аденокортикотропного гормона приводят к ее восстановлению. В настоящее время принято считать, что вся деятельность коры надпочечников, за возможным исключением регуляции минерального обмена, находится в известной зависимости от аденокортикотропной функции передней доли гипофиза.

В последнее время отчетливо выявилась и терапевтическая роль аденокортикотропного гормона при лечении ряда заболеваний, в особенности связанных с нарушением коллагеновой ткани.

Одной из наиболее распространенных методик оценки биологической активности аденокортикотропного гормона является методика, основанная на изменении содержания аскорбиновой кислоты и холестерина в надпочечниках (^{1, 2}). Применяется также методика, основанная на изменении лейкоцитарной формулы периферической крови: аденокортикотропный гормон вызывает эозинопению, лимфоцитопению и нейтрофилию (³). Можно пользоваться и увеличением веса надпочечника под влиянием аденокортикотропного гормона, а также изменением его гистологической структуры (инъекции аденокортикотропного гормона приводят к уменьшению суданофобной зоны в коре надпочечников) (^{4, 5}).

Объективная оценка действия введенного извне препарата затрудняется тем, что в ответ на различные неблагоприятные воздействия из гипофиза очень быстро и легко выделяется аденокортикотропный гормон (^{6, 7}). Такие манипуляции, как охлаждение животного, введение адреналина, гистамина, различных токсинов, чужеродных белковых веществ, вызывают быстрое выделение аденокортикотропного гормона из гипофиза, что можно установить любым из перечисленных выше способов. Поэтому все методики определения биологической активности аденокортикотропного гормона, описанные до сих пор в литературе, применялись на гипофизэктомированных животных, чтобы исключить влияние эндогенного гормона.

Перед нами стояла задача разработать методику оценки биологического действия аденокортикотропного гормона на интактных животных, не прибегая к гипофизэктомии — операции, сопряженной с большими трудностями при необходимости использования большого количества животных для систематической стандартизации.

Из литературных данных известно ⁽⁸⁾, что у крысят не старше 8—10-дневного возраста не наблюдается изменения содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках после инъекции адреналина, в то время как более зрелые животные неизменно дают эту реакцию. Уменьшение количества аскорбиновой кислоты в надпочечниках под влиянием адреналина рассматривается как реакция коры надпочечников на адренокортикотропный гормон, выделенный из гипофиза. Повидимому, гипофиз новорожденных крысят, в отличие от взрослых, не выделяет адренокортикотропный гормон в ответ на неблагоприятные воздействия. В то же время кора надпочечника новорожденных крысят способна реагировать на адренокортикотропный гормон, что доказывается снижением содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках при его введении. Различие между реакцией гипофиза новорожденных и зрелых крыс на инъекцию адреналина, повидимому, обусловлено незрелостью нервно-рецепторных аппаратов у новорожденных. Таким образом, новорожденные крысята могут в известной степени быть уподоблены гипофизэктомированному животным и заменить последних в качестве тест-объекта при оценке биологической активности адренокортикотропного гормона, не опасаясь при этом включения в реакцию эндогенного гормона.

Выбирая объективный критерий оценки биологической активности адренокортикотропного гормона, мы отказались от определения аскорбиновой кислоты в надпочечниках новорожденных крысят, учитывая, с одной стороны, что для такого определения потребуется большое количество ткани надпочечника (что при весе надпочечников крысят в 3—5 мг означает необходимость использования большого числа животных для каждого испытания), и с другой — крайнюю изменчивость содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках. Мы также отвергли использование веса надпочечника как показателя активности гормона ввиду слабой чувствительности этого теста, и учет гистологических изменений в суданофобной зоне коры, ввиду его непрактичности при стандартизации.

В качестве теста при оценке биологического действия адренокортикотропного гормона мы предпочли реакцию инволюции лимфоидной ткани, в частности, зубной железы, наступающую после введения адренокортикотропного гормона гипофиза ^(6, 9).

Исходя из вышеизложенного, нами под руководством проф. Эскина была разработана методика биологического испытания адренокортикотропного гормона передней доли гипофиза.

Для работы были использованы новорожденные крысята в возрасте от 4 до 14 дней, родившиеся в лаборатории. Подопытные животные получали дважды в день по 0,05 см³ испытуемого препарата в виде подкожной инъекции. Каждое испытание продолжалось 5 дней. На 6-й день крысята усыплялись хлороформом и взвешивались. Зубная железа, селезенка и надпочечники отпрепаровывались и взвешивались на торсионных весах. Вся наша работа проведена с препаратом адренокортикотропного гормона, полученным в нашем институте Н. М. Руденко.

В ходе работы выяснилось, что вес селезенки очень изменчив и никакой закономерности в изменении его не удается установить даже в пределах одного опыта. Вес надпочечников увеличивается, но это увеличение невелико. Наиболее значительными и постоянными оказались изменения веса и размеров зубной железы, которая и была использована нами в качестве тест-объекта.

Определение веса зубной железы у 350 контрольных крысят показало, что в норме вес ее у крысят 4—7-дневного возраста колеблется от 257 до 374 мг%; а крысят 8—14-дневного возраста — от 345 до 570 мг%.

Адренокортикотропный гормон вызывает резкое уменьшение веса и размеров зубной железы у новорожденных крысят. Испытания, проведенные на 1000 животных возраста 4—7 и 8—14 дней, показали, что

имеется прямая зависимость между дозой препарата и реакцией уменьшения веса зубной железы. 0,5 мг препарата в сутки снижает вес зубной железы на 25,8%, но этот эффект лежит в пределах индивидуальных вариаций. Последующие дозы в 1,0; 2,0; 4,0 и 6,0 мг ежедневно вызывают соответствующее снижение веса зубной железы на 35,2; 53,6; 68,1 и 73,3%, которые уже выходят далеко за пределы индивидуальных колебаний.

Кривая, изображенная на рис. 1 а, иллюстрирует зависимость эффекта уменьшения веса зубной железы от дозы для доз от 0,5 до 6,0 мг испытуемого препарата в сутки. При изображении этой зависимости в полулогарифмических координатах почти все полученные точки укладываются на прямой линии (см. рис. 1 б).

Установленная зависимость эффекта снижения веса зубной железы новорожденных крысят от дозы аденокортикотропного гормона была многократно подтверждена при определении активности 39 образцов аденокортикотропного гормона (см. рис. 2). Надо отметить, что во всех случаях, где имеется падение веса зубной железы, наблюдается некоторая задержка роста крысят, пропорциональная дозе препарата.

Для того, чтобы проверить, насколько специфична реакция зубной железы на аденокортикотропный гормон, был поставлен ряд контрольных

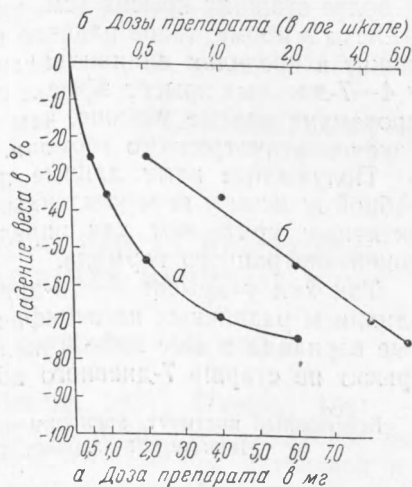


Рис. 1. Изменение веса зубной железы новорожденных крысят в зависимости от дозы аденокортикотропного гормона

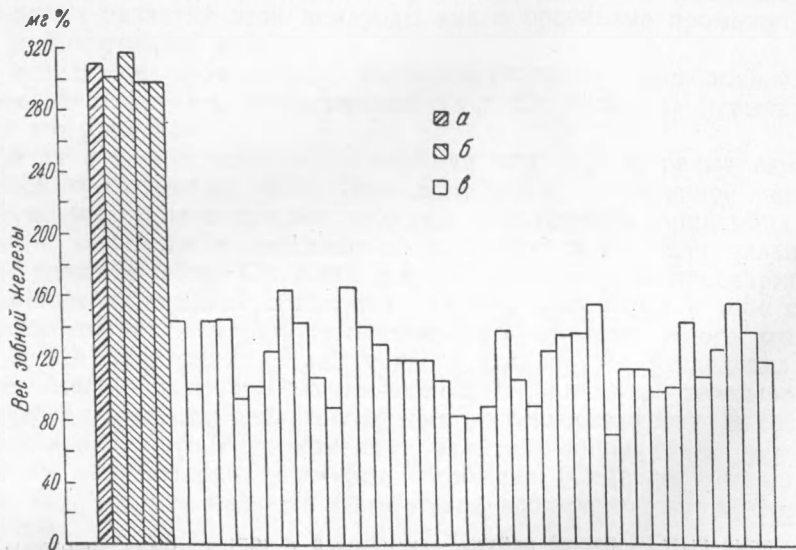


Рис. 2. Вес зубной железы новорожденных крысят при введении различных неспецифических агентов и аденокортикотропного гормона (2 мг в день). а — контроль, б — неспецифический агент, в — аденокортикотропный гормон

ных опытов с изучением влияния различных неспецифических агентов (физиологический раствор, миоль, пептон и трипротамин) в различных дозах на вес зубной железы 350 новорожденных крысят. Наибольшее

отклонение веса зобной железы от нормы дает трипротамин в дозе 4,0 мг в день, который снижает вес зобной железы за 5 дней на 20,0% у 4—7-дневных и на 28,6% у 8—14-дневных крысят. Прочие вещества и меньшие дозы трипротамина дают еще менее значительные отклонения от нормы: от 2,3 до 11,6% у более маленьких и от 0,2 до 19,1% у более старших крысят (см. рис. 2). Учитывая колебания веса зобной железы в норме, такое падение веса ее не является достоверным, так как лежит в пределах индивидуальных вариаций. Необходимо отметить, что у 4—7-дневных крысят эффект от наибольшей (4,0 мг в день) дозы трипротамина все же меньше, чем от самой низкой (0,5 мг в день) дозы адrenокортикотропного гормона.

Полученные нами данные позволяют признать, что изменение веса зобной железы у новорожденных крысят может служить удобным и объективным критерием для определения биологической активности адrenокортикотропного гормона.

Так как у крысят 8—14-дневного возраста как в норме, так и под влиянием различных неспецифических веществ наблюдаются более сильные вариации в весе зобной железы, следует использовать для этой цели крысят не старше 7-дневного возраста*.

Всесоюзный институт экспериментальной эндокринологии
Министерства здравоохранения СССР

Поступило
16 X 1952

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ G. Sayers, *Endocrinology*, 42, 379 (1948), ² С. П. Николайчук, *Врач. дело*, 7, 603 (1950). ³ M. D. Regant, D. M. Hume, P. H. Forscham, G. W. Thorn. *J. Clin. Endocrinol.*, 10, 2, 186 (1950). ⁴ С. Н. Ли, М. Е. Симпсон, Н. М. Эванс *Science*, 96, 450 (1942). ⁵ С. П. Николайчук, Б. С. Родкина, *Врач. дело*, 1, 15 (1947). ⁶ Н. Selye, *J. Clin. Endocrinol.*, 6, 2, 117 (1946). ⁷ Э. З. Юсфина, *Тр. V, всес. съезда анат., гистол., эмбриол.*, 1951. ⁸ J. W. Jailer, *Endocrinology*, 46, 5, 420 (1950). ⁹ H. D. Moon, *Proc. Soc.*, 43, 1, 42 (1940). ¹⁰ H. M. Bruce, A. S. Parkes, W. L. M. Perry, *Lancet*, 1, 16 (1952).

* Основные выводы нашей работы, законченной в 1951 г., были доложены в заседании Ученого совета Всесоюзного института экспериментальной эндокринологии в декабре 1951 г. и получили подтверждение в недавнем сообщении Брюс, Паркес и Перри (¹⁰) в журнале *Lancet*. Авторы, подтверждая пригодность и преимущества предлагаемой реакции уменьшения веса зобной железы новорожденных крысят для биологического тестирования адrenокортикотропного гормона, вместе с тем усложняют методику, предлагая препарат, суспензированный в 5% воске, растворять в масле арахис. Такое усложнение методики не оправдано и не вызывается необходимостью. Адrenокортикотропный гормон растворяется в физиологическом растворе при его подкислении и дает, по нашим наблюдениям, постоянную реакцию уменьшения веса зобной железы, находящуюся в количественной зависимости от дозы препарата.