

V. SUI

## AINEVAHETUSE NIHETEST KATSELOOMADEL HUMISOOLI TOIMEL

Meie uurimusest (Sui, 1964) selgus, et humisooli ja türeoidiini samaegne manustamine valgetele hiirtele pidurdab neil kaitserefleksi kujunemist ja likvideerib türeoidiini positiivse toime katseloomade töövõimesse; humisooli süstimine pärast türeoidiini manustamist aga kiirendab hiirte kehakaalu taastumist. Neist faktidest lähtudes võtsime endale ülesandeks uurida, kas humisool mõjustab kõrgenenud ainevahetust, mis on türeoidiini manustamise tagajärjeks. Meie uurimuses (Суй, 1966) kirjeldatud I katseseeria tulemustest selgus, et humisool, mida manustati 3 nädala vältel erinevates annustes türeotoksikoosiga valgete hiirte (türeotoksikoos oli tekitatud 0,5 g/kg türeoidiini manustamisega päevas 4 nädala vältel) ainevahetusse märgatavat toimet ei avaldanud. Arvasime selle põhjuseks olevat tugevasti väljakujunenud türeotoksikoosi, mida kinnitasid ka tähelepanekud II katseseeriast, kus humisooli süstiti kauem, seejuures nõrgema türeotoksikoosiga loomadele kui I katseseerias. Neis katseis täheldasime hiirtel, kes olid saanud türeoidiini koos humisooliga, ainevahetuse alanemistendentsi, kuid väikeses katserühmas esinenud suurte individuaalsete erinevuste tõttu polnud see statistiliselt usaldusväärne.

Kas humisool teatud tingimustes siiski võib alandada ainevahetust, selle kontrollimiseks korraldasime veel ühe katseseeria türeoidiiniga. Peale selle uurisime humisooli toimet türoksiiniga esilekutsutud kõrgenenud hapnikuvajadusse ja 2,4-dinitrofenooliga tekitatud hüpertermiasse.

### Materjal ja meetodika

Käesoleva töö I katseseeriaga püüdsime välja selgitada ainevahetuse olukorda türeoidiini, humisooli erinevate annuste ja mõlema preparaadi kombineeritud manustamise puhul. Selleks registreerisime katseloomadel kehakaalu, rektaalset temperatuuri, hapnikuvaegusele vastupidavust ja südame suhtelist kaalu.

Uurimisel kasutasime Rõlova (Рылова, 1964) poolt kirjeldatud meetodikat. On teada, et türeotoksikoosi arenemisel kaasneb ainevahetuse kõrgenemisega kaaluübe pidurdumine või langus, samuti temperatuuri tõus. Seejuures on loomad väga tundlikud hapnikuvaegusele (Медведева, 1946). Südame kaal türeotoksikoosi puhul suureneb (Саркисов, Ремезов, 1960; Самойлов, 1963).

I katseseeria. Katseid tehti 64 valge hiirega, kes jaotati kaheksasse võrdsesse katserühma. I rühm moodustas kontrollrühma, kus katseloomad said iga päev 0,3 ml naatriumkloriidi isotoonilist lahust subkutaanselt. Humisooli manustati iga päev 0,3 ml erinevates kontsentratsioonides järgmiselt: II rühmale — lahjenduses 1:500 (s. o. inimese

päevasele raviannusele (2 ml) vastav annus), III rühmale — lahjenduses 1:50, IV rühmale — lahjendamata. Türeoidiini manustati katseloomadele sondi kaudu suspensioonina 0,5 g/kg päevas järgmiselt: V rühmas — ainult türeoidiini, VI rühmas — koos humisooliga lahjenduses 1:500, VII rühmas — koos humisooliga lahjenduses 1:50 ja VIII rühmas — koos lahjendamata humisooliga. Mõlemaid preparaate manustati nii eraldi kui ka kombineeritult kahe nädala vältel. Neljandal (I, II, V ja VI rühmas) ja viiendal päeval (III, IV, VII ja VIII rühmas) pärast preparaatide manustamise lõpetamist kontrolliti eksikaatoris hiirte vastupidavust hapnikuvaegusele. See määrati ajavahemikuga, mis vältas katseloomade eksikaatorisse paigutamise momendist kuni hingamise seisakust tingitud surmani.

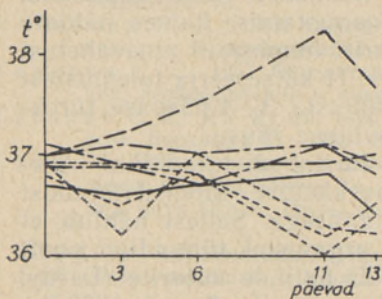
II katseseerias asendati türeoidiin türoksiinilahusega, mida süstiti subkutaanselt. Asendamisel lähtusime kirjanduse andmeist (Колли, 1963), mille järgi 1 mg türoksiini toime on ekvivalentne 0,2 g kuivatatud kilpnäärme toimega. I rühma hiirtele süstiti türoksiini neljal päeval à 0,1 µg/g ja järgneval kahel päeval naatriumkloriidi isotoonilist lahust à 0,3 ml. II katserühmas süstiti türoksiini võrdses annuses I rühmaga ning kuuel päeval humisooli doosis à 0,3 ml. III rühmale süstiti türoksiini kolmel päeval à 0,25 µg/g ja järgneval kolmel päeval naatriumkloriidi isotoonilist lahust à 0,3 ml. IV rühmale süstiti türoksiini võrdses annuses III rühmaga ning kuuel päeval humisooli doosis à 0,3 ml. V rühmale (kontroll) süstiti kuuel päeval naatriumkloriidi isotoonilist lahust à 0,3 ml.

III katseseerias uurisime humisooli toimet 2,4-dinitrofenooliga tekitatud hüpertermiasse. Nagu teada (Лазарев, 1954; Здродовская, 1960), kujuneb hüpertermia 2,4-dinitrofenooli toimel kiiresti, juba 1—2 tunni jooksul; temperatuur normaliseerub mõne tunni vältel. 2,4-dinitrofenooli toimel langeb hüpertermia kujunemise ajal oksüdatiivse fosforüleerumise tase ja suureneb gaasivahetus (Brody, 1955; Здродовская, 1960). Küülikutele süstiti humisooli lahjenduses 1:5 raviannuses 0,30—0,45 ml (vastavalt kehakaalule) ja 1/2 tundi hiljem 2,4-dinitrofenooli (1%-lise lahusega) 0,03 g/kg. Järgmistes katsetes süstisime humisooli merisigadele 10-kordses raviannuses viis päeva järjest. Viimasel päeval 1/2—1 tund pärast humisooli (*resp.* naatriumkloriidi isotoonilist lahust kontrollrühmas) manustasime katseloomadele subkutaanselt 0,025 g/kg 2,4-dinitrofenooli (1%-lise lahusega). Hüpertermiat jälgisime nii küülikutel kui ka merisigadel rektaalse temperatuuri kaudu.

### Uurimistulemused

I katseseeria tulemused on kujutatud joonistel 1 ja 2.

Jooniselt 1 näeme, et kõige kõrgem rektaalne temperatuur oli V (türeoidiin) katserühmas. Mõnevõrra madalamat, kuid kontrollhiirtest siiski pidevalt kõrgemat temperatuuri täheldasime VI—VIII (türeoidiin + humisool) rühmas.



Joon. 1. Hiirte rektaalne temperatuur humisooli ja türeoidiini manustamise vältel.

- kontrollhiired (I rühm)
- ..... humisooli saanud hiired (II, III ja IV rühm)
- türeoidiini saanud hiired (V rühm)
- - - - türeoidiini + humisooli saanud hiired (VI, VII ja VIII rühm)

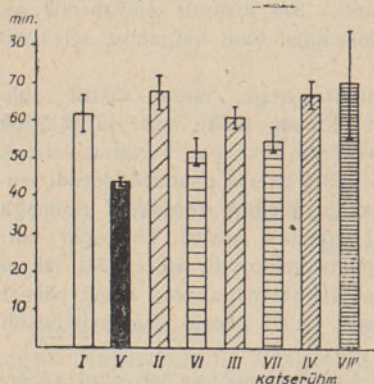
Jooniselt 2 selgub, et kontrollhiired (I rühm) ja need, kes said humisooli (II, III ja IV rühm), surid hapnikuvaegusesse keskmiselt sama aja jarel. Kõige kiiremini hukkusid need katseloomad, kes said ainult türeoi-

diini (V rühm). Viimastest kauem elasid need hiired, kellele koos türeoidiini-ga süstiti humisooli (VI, VII ja VIII rühm), kusjuures VIII rühma hiired elasid niisama kaua kui kontrollrühmas ja puhthumisooli-rühmades.

Kontrollrühma hiirte kaaluiive ( $121 \pm 1,4\%$ ) oli suurem ( $P < 0,05$ ) kui V ( $112 \pm 2,6\%$ ) ja VI rühmas ( $101 \pm 5,0\%$ ). Teiste rühmade kaaluiive (II —  $119 \pm 2,0\%$ , III —  $131 \pm 4,2\%$ , IV —  $116 \pm 3,4\%$ , VII —  $125 \pm 2,2\%$ , VIII —  $116 \pm 3,0\%$ ) kontrollrühmast oluliselt ei erinenud.

Türeoidiini nii puhtalt kui ka koos humisooliga saanud hiirtel täheldasime südamelihase suhtelise kaalu suurenemistendentsi.

Võrreldes käesoleva töö I katseseeria andmeid vastavate varasematega (Cyñ, 1966) ilmneb, et siin kirjeldatud katseseerias olid vähem türeoidiini saanud hiired hapnikuvaegusele vastupidavamad



Joon. 2. Hiirte elu kestus eksikaatoris. Tulpade viirutus tiheneb humisooli kontsentratsiooni tõusuga. I usalduspiirid

ning nende kaaluiive langus oli vähem. Seega õnnestus meil türeoidiini-st tingitud vähemat ainevahetuse tõusu käesolevas katseseerias humisooli abil alandada.

Edasi huvitas meid, kas humisool ka lühemaajalistes katsetes avaldab olulist toimet ainevahetusse.

II katseseerias hiirte vastupidavust hapnikuvaegusele uurides ilmnes, et kontrollloomad elasid katseloomadest kauem:  $64 \pm 3$  min. Viimaste elu kestus oli oluliste rühmadevaheliste erinevusteta, vaatamata sellele, kas neile koos türoksiiniga manustati ka humisooli või mitte: I rühm —  $46 \pm 4$ , II —  $52 \pm 2$ , III —  $49 \pm 4$ , IV —  $54 \pm 2$  minutit.

III katseseerias 2,4-dinitrofenoolist tingitud nõrka hüpertermiat jälgides selgus, et küülikutel, kellele eelnevalt süstiti humisooli, oli reaktaalne temperatuur kõige enam  $0,4^\circ$  võrra madalam kui neil, kes humisooli ei saanud. Temperatuuride erinevus ei olnud oluline. Ka merisigade katserühmas, kus peale 2,4-dinitrofenooli manustati humisooli, oli temperatuurikõver tähtsusetult madalam ainult 2,4-dinitrofenooli saanud kontrollrühmast.

Käesolevas artiklis kirjeldatud katsetes läks teatud määral korda türeoidiini-ga tekitatud ainevahetuse tõusu humisooli abil alandada, mida eelmises, eriti pikaajalises türeoidiini manustamise katses näidata ei õnnestunud (Cyñ, 1966). Seega konstateeriti humisoolil ainevahetust alandavat toimet ainult antud katsetingimustes. II katseseeria tulemustest selgus, et 6-päevane humisooli süstimine ei mõjosta 3—4-päevase türoksiini manustamisega esilekutsutud hapnikutarviduse tõusu.

Meie katsetulemused näitavad, et valgetel hiirtel oli türeoidiini kahe-nädalasel manustamisel tekkida võivat ainevahetuse intensiivistumist võimalik vältida humisooli samaaegse manustamisega. Sellest nähtub, et see preparaati teatavates tingimustes kaitseb organismi türeoidiini poolt põhjustatud ainevahetuse kõrgenemise vastu. Et paljude autorite (Lardy, Feldott, 1951; Martius, 1955; Северин, 1957; Северин, Ян Фу-юй, 1960 jt.) arvates on türeoidiini manustamisel kudede ainevahetuse intensiivistumise biokeemiliseks mehhanismiks oksüdatiivse fosforüleerumise lahutamine ning I. Sibula (1962) ja L. Terase (1966) andmeil humisool avaldab

kaitsvat mõju oksüdatsiooni ja fosforüleerumise seosele, siis võib arvata, et türeoidiini manustamisest tingitud ainevahetuse tõusu vältimine humisooliga seletub sama toimega.

### Kokkuvõte

1. Humisooli erinevate annuste subkutaanne manustamine hiirtele koos türeoidiiniga 0,5 g/kg (kahe nädala vältel) suurendab katseloomade vastupidavust hapnikuvaegusele ja enamikul tõstab kaaluiivet, võrreldes ainult türeoidiini saanud katseloomadega.

2. 6-päevane humisooli manustamine ei muuda hiirtel 3—4-päevase türoksiini süstimisega tekitatud hapnikutarviduse suurenemist. Humisooli raviannuse ühekordne süstimine küülikutele ja 10-kordse raviannuse süstimine viie päeva jooksul merisigadele ei mõjustanud 2,4-dinitrofenooliga põhjustatud hüpertermiat oluliselt.

### KIRJANDUS

- Brody I. M., 1955. The uncoupling of oxidative phosphorylation as a mechanism of drug action. *Pharmacol. Revs* 7 : 335—363.
- Lardy H., Feldott G., 1951. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 54 : 636.
- Martius C., 1955. Thyroxin and oxidative phosphorylation. Conference et rapports présentés en 3-me congrès international de biochimie. Bruxelles—Liege.
- Sibul I., 1962. Humisooli toime närvirakkude oksüdatiivse fosforüleerumise protsessidesse. Käsikiri NSVL MTA Eesti Eksperim. ja Kliinil. Meditsiini Instituudis. Tallinn.
- Sui V., 1964. Humisooli toimest tervetesse ja eksperimentaalse hüpertüreoosiga valgetesse hiirtesse. *ENSV TA Toimet., Biol. Seeria* 13 (2) : 348—352.
- Teras L., 1966. Humisooli ja rutiini koostoimest oksüdatiivsesse fosforüleerumisesse maksakoe mitokondrites. *ENSV TA Toimet., Biol. Seeria* 15 (3) : 423—429.
- Здродовская Е. П., 1960. О фосфорилировании в тканях животного при нарушениях теплообмена в организме. В сб.: Фосфорилирование и функция : 336—342. Л.
- Колли Е. А., 1963. Тироксин. Большая медицинская энциклопедия 32 : 223—225.
- Лазарев Н. В., 1954. Воспроизведение заболеваний у животных для экспериментально-терапевтических исследований. Л.
- Медведева Н. Б., 1946. Щитовидная железа. В кн.: Экспериментальная эндокринология : 3—134. Киев.
- Рылова М. Л., 1964. Методы исследования хронического действия вредных факторов среды в эксперименте. Л.
- Саркисов Д. С., Ремезов П. И., 1960. Воспроизведение болезней человека в эксперименте. М.
- Самойлов П. М., 1963. Окислительное фосфорилирование и гликолиз в миокарде крыс при экспериментальном тиреотоксикозе. *Вопр. мед. химии* 9 (2) : 188—198.
- Северин С. Е., 1957. Окислительное фосфорилирование в ткани мышц при денервации, деэферентации и тиреотоксикозе. *Биохимия* 22 : 259—265.
- Северин С. Е., Ян Фу-юй, 1960. Окислительное фосфорилирование при тиреотоксикозе. *Биохимия* 25 : 855—863.
- Суй В. М., 1966. К вопросу о влиянии гумизола на некоторые показатели обмена веществ в эксперименте. *Тр. Эстонск. ин-та эксперим. и клинич. медицины Акад. мед. наук СССР. Труды по курортологии* 2 (3) : Tallinn.

NSV Lõidu Meditsiiniteaduste Akadeemia  
Eesti Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut

Saabus toimetusse  
4. II 1966

B. СУИ

## О НЕКОТОРЫХ СДВИГАХ В ОБМЕНЕ ВЕЩЕСТВ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ГУМИЗОЛЯ

*Резюме*

Была сделана попытка оценить состояние обмена веществ по весу тела, ректальной температуре, устойчивости животных к аноксии и по относительному весу некоторых внутренних органов при воздействии тиреоидина, разных доз гумизоля, а также при комбинированном применении указанных препаратов.

Выяснилось, что одновременное введение белым мышам в течение двух недель различных доз гумизоля с тиреоидином (0,5 г/кг веса тела) уменьшает некоторые симптомы тиреотоксикоза. Последнее выразилось в том, что эти мыши больше прибавляли в весе и были устойчивее к аноксии, чем мыши, получавшие только тиреоидин. Далее было установлено, что кратковременное введение тиреотоксикозным мышам гумизоля (1—6 дней) не повышает устойчивости к аноксии, а также не влияет на динитрофеноловую гипертермию, что было показано в опытах на кроликах и морских свинок.

*Эстонский институт экспериментальной  
и клинической медицины  
Академии медицинских наук СССР*

Поступила в редакцию  
4/II 1966

V. SUI

## ON CHANGES OF METABOLISM CAUSED BY THE EFFECT OF HUMISOL

*Summary*

Thyreotoxicosis in white mice was effected by administration of thyreoidin in a dose of 0.5 g/kg for a period of 2 weeks. Injections of Humisol (from a therapeutic dose up to 500 times larger doses), practiced over the same period of time, reduced the symptoms of thyreotoxicosis. This was expressed by a more noticeable increase of body weight and by more prolonged resistance to oxygen deficiency compared with these phenomena in the control animals.

Injections of Humisol effected during a shorter period (1.5 or 6 days) had no effect on the increased need of oxygen (caused by injections of thyroxine for a space of 3—4 days) or on hyperthermia stimulated by 2,4-dinitrophenol.

*Academy of Medical Sciences of the USSR,  
Estonian Institute of Experimental and Clinical Medicine*

Received  
Feb. 4, 1966