

ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК ЭСТОНСКОЙ ССР. ТОМ XVI
БИОЛОГИЯ. 1967, № 4

<https://doi.org/10.3176/biol.1967.4.09>

U. KANARIK

**EKSOGEEENSE ASKORBIINHAPPE MÖJUST TIBUDE
NEERUPEALISTE KOORE FUNKTSIONAALSELE SEISUNDILE
AKTH-STRESSI PUHUL**

Arvukates uurimustes näidatakse, et neerupealiste koore ja hüpfüusi eessagara hormoonidel on märkimisväärne möju loomorganismi kohastumisreaktsioonides erakordsest tugevatele faktoritele (Selye, 1946, 1950). Neerupealiste koore hormonaalse aktiivsuse tõus toimub kahjustatud (mõjustatud) kehapiirkonnast üle vaheajus asuvate vegetatiivsete närvikeskuste hüpfüusi eessagarale kulgevate ärrituste kaudu, mis aktiveerivad basoofilsetes rakkudes adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) sekretsiioni. AKTH produktsiooni tõus omakorda põhjustab neerupealiste koore hormonaalse aktiivsuse tõusu ja kestvama möju korral ka neerupealiste koore hüpertroofiat. Stressi esilekutsumiseks süstisime tibudele korduvalt AKTH-d intramuskuulaarselt.

Meie varasemad katsed (Канарик, 1964) näitasid, et organismi küllastamine eksogeense askorbiinhappega surub maha neerupealistes külma toimel tekkiva stress-sündroomi. Sellest lähtudes uurisime käesolevas töös, kas eksogeenne askorbiinhape avaldab möju ka AKTH manustamisel tekkivale stress-sündroomile. Niisugune oletus näis meile väga täepärasena selle tõttu, et askorbiinhappel on tähtis osa neerupealiste koore normaalsete talitluse kindlustamisel (Лахно, 1957; Мережинский, 1959; Топарская, 1962 jt.).

Metoodika

1966. a. juunikuus tegime katseid 60 valge leghorni tõugu tibuga. Tibud jaotasime kolme võrdsesse katserühma.

Alates kuuendast koormisjärgsest päevast süstiti 40 tibile viie päeva kestel kaks korda päevas ko!metunnise vaheajaga intramuskuulaarselt à 5 TÜ AKTH-d. Lisaks sellele süstiti 20 tibile iga päev subkutaanselt veel 50 mg naatriumaskorbinaati kaela piirkonda. Ülejäänud 20 tibu moodustasid kontrollrühma. Seitsmendal päeval pärast koormist, s. o. 24 tundi pärast katse algust, lahati igast katserühmast 10 tibu. Kuuendal päeval pärast katse algust lahati igast katserühmast veel 10 tibu.

Enne lahkamist nii katse kui ka kontrolltibud kaaluti. Lahnkamisel kaaluti nende sisearganid: süda, maks, pörn, kilpnääre, neerupealised ja tüümus.

Igas katserühmas pooltel tibudel määratigi neerupealistes askorbiinhappesaldus Roe (1954) meetodil, ülejäänud pooltel — kolesteriinisaldus Ilca (1962) meetodil. Peale selle loendati Dungeri modifitseeritud kambrimeetodil (Forsham jt., 1948) eosinofiilsete leukotsüütide hulk veres.

Uurimistulemused ja nende arutelu

Et meil polnud võimalik määrata tibudel steroidhormoonide sisaldust veres, mis oleks otseselt iseloomustanud neerupealiste koore hormonaalset aktiivsust, siis hinnati viimast neerupealiste kaalu, kolesteriini- ja askorbiinhappesisalduse, organismi lümfoidse koe hulga (tüümus ja põrn) ning vere eosinofiilsete leukotsüütide absoluutse arvu muutuste kaudu. Viimast peetakse eriti tundlikuks neerupealiste hormonaalse aktiivsuse näitajaks (Miller, 1955; Forsham jt., 1948).

Kirjanduse andmeil väheneb imetajatel kolesteriini- ja askorbiinhappesisaldus neerupealiste koore AKTH manustamisel järult, sest neid aineid kasutatakse kortikosteroidide biosünteesiks (Мережинский, 1959; Бетц, 1961; Беклемишев, 1963; Lissák, Endröczi, 1960). J. W. Jailer ja N. F. Boas (1950) seevastu väidavad, et AKTH manustamine tibudele ei vähenda askorbiinhappe hulka nende neerupealistes, kuigi viimased hüperstrofeeruvad. Hilisemad uurimised on siiski kinnitanud, et AKTH manustamine põhjustab ka tibudel askorbiinhappe- ja kolesteriinisisalduse langust neerupealistes (Sturkie, 1954).

Meie katsetes kolesteriini- ja askorbiinhappesisaldus tibude neerupealistes 24 tundi pärast AKTH manustamist ei langenud, vaid näitasid koguni tõusu — 23,4% nii askorbiinhappe kui ka kolesteriini osas (tabel 1A). Selline askorbiinhappesisalduse esialgne tõus langeb kokku J. W. Jaileri ja N. F. Boasi (1950) andmetega. Meie pikemaajalised katseted näitasid, et askorbiinhappesisaldus langes alles hilisemal perioodil (tabel 1B). Seega: kui katseaeg pole küllalt pikk, võib neerupealistes askorbiinhappesisalduse langust mitte tähdada. Samas katseseerias märgiti tibude neerupealiste kaalu suurenemist 29,6% vörra; tüümuse kaal langes 29,8%, põrna kaal — 26,7% ja eosinofiilsete leukotsüütide arv 1 mm³ veres — 68,5% vörra (vt. tabel 1A).

Esitatud andmetest võib teha järeltõuse, et AKTH mõjul oli steroidhormoonide produktsioon märgatavalalt tõusnud juba 24 tunni pärast, sest kortikosteroidide mõjul taandarenevad tüümus ja põrn kiiresti ning lümfosölmmedes areneb hüpoplaasia (Selye, 1950). Samal ajal langes tibudel ka kilpnäärme kaal (32,8%). Varasemates katsetes külmastressiga tähdasime aga kilpnäärme hüperstroofiat (Канарик, 1964).

Askorbiinhappega küllastatud katsetibudel selliseid ilmekaid, stresssündroomile iseloomulikke muutusi organite kaalus ei tähdeldatud. Täielikult puudus neerupealiste hüperstroofia; tüümuse kaal langes ainult 12,6%, põrna kaal — 7,3% ja eosinofiilsete leukotsüütide arv 1 mm³ veres — 15,4%. Kilpnäärme kaal märgatavalalt ei muutunud (vt. tabel 1A). Ei vähenenud tunduvalt ka neerupealiste kolesteriinisisaldus. Askorbiinhapet saanud tibudel järelkult toimus kolesteriini biosüntees kas intensiivsemalt või oli selle rakendamine steroidhormoonide biosünteesiks ratsionaalsem, mille tõttu stressireaktsioon neerupealiste koore struktuuris ja keemilises koostises kulgeb ilma suuremate muutusteta. Et askorbiinhape soodustab mitmete fermendireaktsioonide kulgemist steroidhormoonide biosünteesi ahelas (Kersten jt., 1956), siis võib arvata, et tema suurte annuste toimel muutub tunduvalt ratsionaalselt nii steroidhormoonide biosünteesi kui ka nende kasutamine ainevahetuses.

Tabelist 1B selgub, et tibudel, kellele viie päeva kestel iga päev oli manustatud ainult AKTH-d, langes neerupealistes askorbiinhappesisaldus 21,7%. Eriti tugevasti vähenes Neil neerupealistes kolesteriinisisaldus — 88,1%. Tüümuse kaal langes 33,6%, põrna kaal — 21,8% ja eosinofiilsete

leukotsüütide arv 1 mm^3 veres — 49,5%. Neerupealiste kaal aga tõusis 29% (hüpertroosia!). Kõik andmed kinnitavad ilmse stressiseisundi tekkimist AKTH korduva manustamise tulemusena. Kilpnäärme hüpertroofiat antud juhul aga ei täheldatud, vaid selle kaal langes katseperioodi lõpuks 12%.

Tabel 1

Organite kaalus, askorbiinhappe- ja kolesterolisisalduses ning eosinofillsete leukotsüütide arvus tähdeldatud muutused

A. 24 tundi pärast katse algust

Protseduur ja tibude arv	Kilpnäärme kaal mg	Neerupealiste kaal mg	Askorbiinhappesisaldus neerupealistes mg%	Kolesterolisisaldus neerupealistes mg%	Tüümuse kaal mg	Põrna kaal mg	Eosinofilliid arv 1 mm^3 veres
Kontroll	6,7	16,2	153,5	40,5	170,4	52,5	663
10	$\pm 1,7$	$\pm 3,5$	$\pm 13,5$	± 2	± 21	± 12	± 150
$2 \times$ päevas $\ddot{\text{a}} 5 \text{ TÜ AKTH}$	4,5	21	189,5	50	119,6	38,5	209
10	$\pm 0,8$	$\pm 3,2$	± 15	± 7	± 28	± 11	± 41
$2 \times$ päevas $\ddot{\text{a}} 5 \text{ TÜ AKTH} + 50 \text{ mg askorbiinhapet}$	6,4	16,4	206	45,6	149,0	48,7	561
10	$\pm 1,2$	± 3	± 26	$\pm 9,5$	± 27	± 15	± 155

B. Kuuendal päeval pärast katse algust

Kontroll	7,5	19,5	156,1	280,4	383,5	106,7	396
10	$\pm 1,5$	$\pm 3,5$	$\pm 8,5$	± 24	± 71	± 17	± 120
$2 \times$ päevas $\ddot{\text{a}} 5 \text{ TÜ AKTH}$	6,6	25,3	107,4	33,4	254,8	83,4	200
10	$\pm 1,6$	$\pm 2,1$	$\pm 9,4$	$\pm 2,5$	± 23	$\pm 2,8$	± 50
$2 \times$ päevas $\ddot{\text{a}} 5 \text{ TÜ AKTH} + 50 \text{ mg askorbiinhapet}$	8,1	17,0	174,6	157,0	502,0	123,2	423
10	$\pm 2,4$	$\pm 2,5$	$\pm 6,8$	± 18	± 65	± 7	± 85

Askorbiinhapega küllastatud katsetibudel viie päeva jooksul neerupealiste hüpertroofiat ei tekinud (vt. tabel 1B). Ka kilpnäärme kaal peaaegu ei erinenud kontrollrühma näitajast (tõus 8%), kuna ainuüksi AKTH manustamisel ta mõnevõrra langes. Tüümuse ja põrna kaal antud katserühmas ei langenud, nad koguni tõusid: tüümuse kaal — 97% ja põrna kaal — 47,7%, võrreldes ainult AKTH-d saanud tibudega. Ka ei langenud

selles katserühmas eosinofiilsete leukotsüütide arv 1 mm^3 veres, vaid tõusis 111,5%. Nii tüümuse kui ka põrna kaal ja vere eosinofiilsete leukotsüütide arv olid askorbiinhapet saanud tibude rühmas kõrgemad kui kontrollrühmas.

Seoses eespool toodud andmetega on huvitav märkida, et vastupidi külmastressi peaaegu täieliku pärssimisega askorbiinhappe suurte annuste manustamise teel (Канарик, 1964) oleme AKTH-stressi pärssimisel eksogeense askorbiinhappega saavutanud regulaarselt ka tüümuse ja põrna kaalu vähenemist. Seega valitseb suur erinevus askorbiinhappe pärssivasse toimes stress-sündroomisse, olenevalt sellest, millise erakordse ärritajaga stress esile kutsutakse. Et AKTH-stressi puhul askorbiinhape ei pöhjusta tüümuse ja põrna kaalu langust, nagu seda regulaarselt esineb külmaressi pärssimisel, vaid viib isegi nende kaalu suurenemissele, lubab arvata, et tüümuse ja põrna ning lümfatilise koe taandarenemise suhtes võivad külmastressi puhul olla määrvavaks mitte ainult neerupealiste koore hor-moonide, vaid ka mõnede teiste faktorite aktiivsus, mis vallandub külma toimel, kuid mitte AKTH manustamisel.

Esitatud katseandmetes puutub AKTH korduva manustamise puhul silma neerupealiste kolesteriinisalduse järsk langus (88,1%). G. ja M. A. Sayersi (1948) teateil kaasneb kolesteriinisalduse langusega neerupealiste koore nende hormonaalse aktiivsuse tõus. Autorid näitavad, et hüopfüüsektomeeritud loomadel neerupealistes sõltub kolesteriini kontsentratsiooni vähenemise aste manustatud AKTH hulgast otsetselt. Seega võib kolesteriinisalduse langust katsetibude neerupealistes pidada seotuks kolesteriini kasutamisega kortikosteroidide biosünteesiks.

J. H. Wolford ja R. K. Ringer (1962) oma katsetes, mida nad tegid munevate kanadega, leidsid, et AKTH, külma, nälja või mõne teise faktori poolt esilekutsutud stressiseisundi kõige ilmekamaks näitajaks on vere leukotsütaarse valemi muutused. Vähem paistsid selles suhtes silma neerupealiste kaalu kõikumine ja kolesteriini- ning askorbiinhappesisalduse muutused neerupealistes. Meie katsed aga näitavad, et tibudel kulgeb stressireaktsioon mõnevõrra teisiti.

Tibude kilpnäärme kaalu langust ainult AKTH manustamise puhul võib seletada sellega, et neerupealiste koore glükokortikoidide toime tugevnemisel (eksogeense või endogeense AKTH toimel) langeb kilpnäärme hormonaalne aktiivsus (Lissák, Endrőczi, 1960). Seega on mõeldav, et askorbiinhappega küllastatud tibudel väheneb AKTH pideva manustamise puhul neerupealiste koore funktsionaalne aktiivsus, mille tagajärvel mõningal määral paraneb kilpnäärme hormonaalne aktiivsus. Sellist seisukohta toetavad järgmised andmed: neerupealiste hübertroofia puudumine, tüümuse ja põrna kaalu muutumatus või koguni tõus ning vere eosinofiilsete leukotsüütide arvu languse puudumine.

Järeldused

1. 24 tundi pärast AKTH manustamist ei täheldatud tibudel neerupealiste askorbiinhappe- ja kolesteriinisalduse langust. Viis päeva pärast pidevat AKTH manustamist oli nimetatud ainete hulk neerupealistes tublisti vähenenud, kolesteriinisaldus isegi kuni 10-kordset.

2. AKTH manustamisel tekkis juba 24 tunni pärast neerupealiste hübertroofia, mis püsis kogu katseperioodi. Askorbiinhapet saanud tibudel ei tekinud AKTH manustamisel neerupealiste hübertroofiat. Seega näib eksogeenne askorbiinhape pidurdavat neerupealiste hübertroofia arenemist.

3. Kui AKTH pidevalt viiel päeval manustatuna kutsus esile tüümuse ja

põrna kaalu languse ning vere eosinofiilsete leukotsüütide arvu järsu vähinemise, siis askorbiinhapet saanud tibudel ta seda ei põhjustanud. Samal ajal oli kilpnäärme kaalu langus väiksem või seda ei ilmnenud üldse.

KIRJANDUS

- Forsham P. H., Thorn G. W., Prunty F. T. G., Hills A. G., 1948. Clinical studies with pituitary adrenocorticotrophic hormone. *J. Clin. Endocrinol.* 8 (1) : 15—66.
- Ilica S., 1962. Z. ges. innere Med. 17 : 83.
- Jailer J. W., Boas N. F., 1950. The inability of epinephrine or adrenocorticotrophic hormone to deplete the ascorbic acid content of the chick adrenal. *Endocrinol.* 45 : 312.
- Kersten H., Kersten W., Staudinger H. J., 1956. Zum Wirkungsmechanismus der Askorbinsäure. *Biochem. Z.* 328 (1) : 24—34.
- Lissák K., Endrőczi E., 1960. Die neuroendokrine Steuerung der Adaptationsfähigkeit : 10—88, 102—106, 155. Budapest.
- Miller A. T., Jr., 1955. Comparison of some commonly used indices of adrenal cortical function. *J. Appl. Physiol.* 7 (6) : 660—662.
- Roe J. H., 1954. Methods based upon reduction of 2,6-dichlorphenolindophenol. In: Glick D., 1954. *Methods of Biochemical Analysis* 1 : 118—126.
- Sayers G., Sayers M. A., 1948. The pituitary-adrenal system. Recent. Progr. in Hormone Res. 2 : 81—115.
- Selye H., 1946. The general adaptation syndrome and the disease of adaptation. *J. Clin. Endocrinol.* 8 (2) : 117—230.
- Selye H., 1950. The physiology and pathology of exposure to stress. Acta Inc. Med. Publishers. Montreal.
- Sturkie P. D., 1954. *Avian Physiology* : 384—413. New York, Ithack.
- Wolford J. H., Ringer R. K., 1962. Adrenal weight, adrenal ascorbic acid, adrenal cholesterol and differential leucocyte counts as physiological indicators of "stressor" agents in laying hens. *Poultry Sci.* 41 (5) : 1521—1529.
- Беклемищев Н. Д., 1963. Кортизон и его производные в клинике : 5—46. Алма-Ата.
- Бетц Э., 1961. Материал к изучению эндокринного синдрома, вызванного общим облучением организма : 5—94. М.
- Канарик У. К., 1964. О влиянии периодического охлаждения цыплят на функциональное состояние коры надпочечника и щитовидной железы на раннем этапе онтогенеза. Автореф. дисс. канд. биол. н. Тарту.
- Лахно Е. В., 1957. Динамика содержания и состояния аскорбиновой кислоты и активности пиридиносодержащих дегидраз при гипотермических состояниях. 4 Всес. совещ. по витаминам. Тезисы докл. М.
- Мережинский М. Ф., 1959. Механизм действия и биологическая роль витаминов. Минск.
- Топарская В. Н., 1962. Физиология и патология углеводного, липидного и белкового обмена : 59—116. М.

Eesti NSV Teaduste Akadeemia
Eksperimentaalbioloogia Instituut

Saabas toimetusse
16. I 1967

U. КАНАРИК

О ДЕЙСТВИИ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ЦЫПЛЯТ ПРИ РЕАКЦИИ НАПРЯЖЕНИЯ, ВЫЗВАННОГО ВВЕДЕНИЕМ АКТГ

Резюме

Исследования проводились на цыплятах 5—10-дневного возраста породы белый леггорн. Как фактор напряжения использовались внутримышечные инъекции АКТГ в дозах 10 ЕД в сутки. При этом подопытные цыплята ежесуточно получали по 50 мг аскорбиновой кислоты.

В результате опытов установлено, что повторные инъекции АКТГ снизили уровень холестерина и аскорбиновой кислоты в надпочечниках, а вес надпочечников увеличился. Сильно уменьшился вес селезенки и тимуса; число эозинофилов в крови снизилось на 68,5%.

В условиях получения цыплятами аскорбиновой кислоты и реакции напряжения, вызванной введением АКТГ, содержание холестерина почти не изменялось, а содержание аскорбиновой кислоты соответственно возрастало. Вес надпочечников также почти не изменился, так как введение витамина С в течение опыта предотвращало гипертрофию надпочечников. Вес селезенки и тимуса, а также число эозинофилов в крови оставались прежними, но увеличивался вес щитовидной железы. Это дает основание предполагать возрастание функциональной активности щитовидной железы под влиянием АКТГ и аскорбиновой кислоты.

*Институт экспериментальной биологии
Академии наук Эстонской ССР*

Поступила в редакцию
16/1 1967

U. KANARIK

ÜBER DIE WIRKUNG DER EXOGENEN ASKORBINSÄURE AUF DEN FUNKTIONELLEN ZUSTAND DER NEBENNIERENRINDE IN VERBINDUNG MIT STRESS VERANLASST VON ACTH BEI DEN KÜCKEN

Zusammenfassung

Fünf- bis zehntägigen weißen Leghornkücken wurde zweimal am Tage 5 IE ACTH subcutan injiziert, wobei ihnen täglich 50 mg Askorbinsäure verabfolgt wurde.

Interessant sind die Beobachtungen, daß die chronische ACTH-Behandlung eine 88,1%-ige Senkung im Cholesteringehalt der Nebenniere hervorruft und auf die Senkung des Askorbinsäuregehaltes (21,7%) wirkt. Das Gewicht der Nebenniere nahm um 23% zu, die Zahl der Eosinophilen sank stark (49,5%). Das Gewicht der Milz sank um 21,8%, das des Thymus um 33,6%.

Während bei der periodischen ACTH-Behandlung eine Steigerung des Gewichts der Nebennieren, dagegen eine Verminderung der Zahl der Eosinophilen und des Gehalts an Cholesterin und Askorbinsäure beobachtet wurde, blieben diese Veränderungen bei der Verabfolgung von Askorbinsäure aus.

*Institut für Experimentalbiologie
der Akademie der Wissenschaften der Estnischen SSR*

Eingegangen
am 16. Jan. 1967