

ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE - SKŁODOWSKA
LUBLIN—POLONIA

VOL. XIX, 44

SECTIO D

1964

Katedra i Zakład Patologii Ogólnej i Doświadczalnej. Wydział Lekarski.
Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr Jarosław Billewicz-Stankiewicz

Jarosław BILLEWICZ-STANKIEWICZ
i Teresa AMBROZIAK

**Wpływ hormonów *in vivo* na aktywność „adrenalinooksydazy”
osocza krwi**

**Влияние гормонов *in vivo* на активность „адреналинооксидазы”
плазмы крови**

**Beeinflussung der „Adrenalin-Oxydase” des Blutplasmas *in vivo*
durch Hormone**

Celem niniejszej pracy było przekonanie się, czy hormony wywierają wpływ na aktywność adrenalinooksydazy (AdO) osocza krwi.

METODYKA

Do doświadczeń użyliśmy białych szczurów wagi 170—300 g (samce i samice) w ogólnej liczbie 96. Liczebność zwierząt w grupach wahała się od 3 do 24. W poszczególnych grupach znajdowały się osobniki o zbliżonej wadze. Zwierzęta w grupach użytych do doświadczeń z hormonami płciowymi były jednakowej płci. Aktywność AdO oznaczana była mikrometodą Jasińskiego i Tyburczyka (1, 2) w osoczu krwi pobranej z naczyń ogona zwierząt badanych 10—12 godzin po ostatnim karmieniu. Były podawane następujące hormony (dawki pojedyncze): estradiol (*Oestradiolum benzoicum* Polfa) 0,1 mg/kg, testosteron (*Testosteronum propionicum* Polfa) 0,4 mg/kg, podawane podskórnice i domięśniowo, kortikotropina (ACTH Polfa) 2 mg/kg, hydrokortizon (*Hydrocortizone* Roussel) 1,0 i 3,0 mg/kg wprowadzane dootrzewnowo, insulina (*Insulinum* Polfa) 0,5 i 5,0 j/kg podskórnice, tarczyca suszona (*Thyreoideum* Polfa) 0,02 mg/kg doustnie.

Liczby średnie porównywane były bądź to testem dla wyników uzyskanych parami $t = \frac{\bar{x}_d}{\sqrt{S_{x_d}}}$, gdzie \bar{x}_d — średnia różnica, S_{x_d} — średni błąd średniej różnicy, n — liczba pomiarów, bądź też testem „Studenta” dla małej populacji

częśćowo niezależnych $t = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)}{\sqrt{S_{x_1}^2 + S_{x_2}^2}}$ gdzie \bar{x}_1 i \bar{x}_2 — liczby średnie,

S_{x_1} , S_{x_2} — średnie błędy średnich, n — liczba pomiarów.

WYNIKI

1. Doświadczenia kontrolne.

a) Średnia aktywność AdO mierzona w odstępie 1 godziny u zwierząt znajdujących się w zwykłych warunkach laboratorium praktycznie nie zmieniła się ($\bar{x}_1 = 10,71$, $\bar{x}_2 = 10,63$, $\bar{x}_d = -0,08$, $S_{x_d} = 0,182$, $n = 13$, $t = 0,430$, $P < 0,7$). Nie zmieniła się także mierzona w odstępie 2 godzin ($\bar{x}_1 = 12,19$, $\bar{x}_2 = 12,24$, $\bar{x}_d = +0,05$, $S_{x_d} = 0,208$, $n = 15$, $t = 0,240$, $P < 0,9$).

b) Średnia aktywność AdO grupy czterech zwierząt znajdujących się w normalnych warunkach laboratoryjnych podczas 20-dniowego okresu obserwacji nie wykazywała większych wahań, a średnie aktywności w obu półokresach po 10 dni nie różniły się w sposób znamieny ($\bar{x}_1 = 12,89$, $n_1 = 20$, $\bar{x}_2 = 13,14$, $n_2 = 20$, $t = 0,436$, $P < 0,7$).

c) Podawanie oliwy jako rozpuszczalnika niektórych hormonów (0,2 ml na szczura domięśniowo) powodowało po 1 godzinie statystycznie znamienne zmniejszenie się średniej aktywności enzymatycznej ($\bar{x}_1 = 11,81$, $\bar{x}_2 = 10,84$, $\bar{x}_d = -0,97$, $n = 16$, $t = 2,819$, $P < 0,02$).

d) Przewlekłe (15 dni) codzienne podawanie oliwy jadalnej (mierzenie aktywności AdO w 24 godz. po podaniu) praktycznie nie powodowało zmian średniej aktywności AdO w porównaniu ze średnią wstępnego okresu kontrolnego (11 dni) ($\bar{x}_1 = 13,41 \pm 0,338$, $n_1 = 18$, $\bar{x}_2 = 13,13 \pm 0,383$, $n_2 = 15$, $t = 0,567$, $P < 0,6$). Z tego wynika, że do-razny, obniżający aktywność AdO wpływ oliwy jest krótkotrwały.

2. Przewlekłe podawanie kortikotropiny (19 dni) prowadziło do bardzo znamienego zmniejszenia się średniej aktywności AdO w porównaniu ze wstępnym okresem kontrolnym (6 dni) ($\bar{x}_1 = 12,04 \pm 0,278$, $n_1 = 30$, $\bar{x}_2 = 10,47 \pm 0,127$, $n_2 = 65$, $t = 5,106$, $P < 0,001$).

3. Przewlekłe podawanie hydrokortizonu (7 dni 1 mg/kg dziennie i 7 dni 3 mg/kg dziennie) powodowało bardzo znamienne obniżenie się średniej aktywności AdO w porównaniu ze wstępnym okresem kontrolnym (12 dni) ($\bar{x}_1 = 10,65 \pm 0,254$, $n_1 = 35$, $\bar{x}_2 = 6,43 \pm 0,127$, $n_2 = 26$, $t = 14,907$, $P < 0,001$). W okresie 4 dni po przerwaniu podawania średnia aktywność enzymatyczna (\bar{x}_2) wzrastała, zbliżając się do wartości wyjściowych wstępnego okresu kontrolnego i różniła się od średniej okresu poprzedniego (\bar{x}_1) ($\bar{x}_1 = 6,43 \pm 0,127$, $n_1 = 26$, $\bar{x}_2 = 10,23 \pm 0,469$, $n_2 = 9$, $t = 7,820$, $P < 0,001$). W 1 godzinę po podaniu hydrokortizonu (1 mg/kg) nie zachodziła istotna zmiana średniej aktywności AdO ($\bar{x}_1 = 8,67$, $\bar{x}_2 = 8,78$, $\bar{x}_d = +0,11$, $S_{x_d} = 0,211$, $n = 48$, $t = 0,528$, $P < 0,6$).

4. Przewlekłemu podawaniu suszonej tarczycy (16 dni) towarzyszył wyraźny wzrost średniej aktywności AdO w porównaniu ze wstępnym okresem kontrolnym (10 dni) ($\bar{x}_1 = 12,25 \pm 0,199$, $n_1 = 30$, $\bar{x}_2 = 14,57 \pm 0,176$, $n_2 = 55$, $t = 8,720$, $P < 0,001$). W następnym okresie (21 dni) po przerwaniu podawania tarczycy zachodziło stopniowe obniżanie się aktywności enzymatycznej ($\bar{x}_1 = 14,57 \pm 0,176$, $n_1 = 55$, $\bar{x}_2 = 13,20 \pm 0,151$, $n_2 = 50$, $t = 8,720$, $P < 0,001$), nie osiągając jednak wartości wyjściowej ($\bar{x}_1 = 12,25 \pm 0,199$, $n_1 = 30$, $\bar{x}_2 = 13,20 \pm 0,151$, $n_2 = 50$, $t = 3,803$, $P < 0,01$).

5. W 1 godzinę po podaniu estradiolu zachodziło zmniejszanie się średniej aktywności AdO, podobnie jak po podaniu oliwy ($\bar{x}_1 = 10,05$, $\bar{x}_2 = 9,52$, $\bar{x}_d = -0,53$, $S_{\bar{x}_d} = 0,181$, $n = 17$, $t = 2,92$, $P < 0,01$). Estradiol podawany przewlekłe samicom (30 dni) powodował wyraźne obniżanie się średniej aktywności enzymatycznej w porównaniu z okresem kontrolnym (11 dni) ($\bar{x}_1 = 10,38 \pm 0,339$, $n_1 = 29$, $\bar{x}_2 = 8,70 \pm 0,209$, $n_2 = 33$, $t = 4,192$, $P < 0,001$), czego nie obserwowano się w czasie podawania samej oliwy. Natomiast estradiol podawany samcom (60 dni) nie wywierał widocznych zmian średniej aktywności w porównaniu z okresem kontrolnym (11 dni) ($\bar{x}_1 = 10,25 \pm 0,354$, $n_1 = 29$, $\bar{x}_2 = 10,46 \pm 0,229$, $n_2 = 41$, $t = 0,499$, $P < 0,7$).

6. W czasie przewlekłego podawania testosteronu samcom (28 dni) można wyróżnić dwa okresy. Pierwszy — wstępny (7 dni), gdy średnia aktywność AdO wzrasta w odniesieniu do okresu kontrolnego (19 dni) ($\bar{x}_1 = 12,64 \pm 0,203$, $n_1 = 42$, $\bar{x}_2 = 13,69 \pm 0,184$, $n_2 = 18$, $t = 3,842$, $P < 0,001$). Drugi okres, gdy średnia aktywność enzymatyczna zmniejszała się w porównaniu z okresem kontrolnym ($\bar{x}_1 = 12,64 \pm 0,203$, $n_1 = 42$, $\bar{x}_2 = 11,76 \pm 0,192$, $n_2 = 59$, $t = 3,155$, $P < 0,01$). Podobne zmniejszanie się średniej aktywności, lecz bez wstępnego okresu wzrostu występowało także u samic ($\bar{x}_1 = 6,53 \pm 0,315$, $n_1 = 42$, $\bar{x}_2 = 5,00 \pm 0,377$, $n_2 = 40$, $t = 3,106$, $P < 0,01$).

7. Kastracja samców (3 sztuki) powodowała w okresie po-kastracyjnym (34 dni) wzrost średniej aktywności AdO w porównaniu z wstępnym okresem przed kastracją (20 dni) ($\bar{x}_1 = 6,31 \pm 0,294$, $n_1 = 28$, $\bar{x}_2 = 7,83 \pm 0,317$, $n_2 = 36$, $P < 0,001$). U grupy zwierząt (3 sztuki) „kastrowanych pozornie” (przecięcie i zaszcycie moszny) zabieg operacyjny nie prowadził do znamienych zmian średniej aktywności enzymatycznej (w okresie 33 dni) w porównaniu z okresem kontrolnym (20 dni) ($\bar{x}_1 = 5,89 \pm 0,206$, $n_1 = 14$, $\bar{x}_2 = 6,44 \pm 0,224$, $n_2 = 24$, $t = 1,809$, $P < 0,1$). Porównanie średniej aktywności AdO u obu grup zwierząt w okresie pooperacyjnym wykazuje bardzo znamienne różnice ($\bar{x}_1 = 6,44 \pm 0,224$, $n_1 = 24$, $\bar{x}_2 = 7,83 \pm 0,317$, $n_2 = 36$, $t = 3,584$, $P < 0,001$).

8. Zarówno małe dawki insuliny, jak i duże prowadzące do wstrząsu powodowały po upływie 1—1,5 godziny zmniejszanie się średniej aktywności enzymatycznej (małe d.: $\bar{x}_1 = 12,23$, $\bar{x}_2 = 11,07$, $\bar{x}_d = -1,16$, $S_{xd} = 0,372$, $n = 20$, $t = 3,100$, $P < 0,001$; duże d.: $\bar{x}_1 = 11,65$, $\bar{x}_2 = 10,15$, $\bar{x}_d = -1,15$, $n = 24$, $t = 2,190$, $P < 0,05$).

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Hormony mogą wpływać na koncentrację enzymów poprzez swoje działanie ana- lub kataboliczne na białka ustrojowe (wpływ nieswoisty) oraz przez zwiększanie lub zmniejszanie przepuszczalności błony komórkowej dla wnikającego substratu. To ostatnie może powodować odpowiednie zmiany indukowanej produkcji enzymów. Oddziaływanie hormonów na pH środowiska, skład elektrolitowy płynów ustrojowych, stężenie aktywatorów i inhibitorów może pośrednio odbijać się na aktywności fermentów (3+). Za wyjątkiem insuliny wszystkie stosowane przez nas hormony wywierały wpływ na aktywność enzymatyczną tylko przy podawaniu przewlekłym.

Ogólnie znane jest działanie kortikotropiny i glikokortikoidów zwiększające katabolizm białkowy. Obserwowane przez nas obniżanie się aktywności AdO pod wpływem zarówno kortikotropiny, jak i hydrokortizonu może być wyrazem katabolicznych właściwości tych hormonów. Należy jednak dodać, że istnieje szereg prac dotyczących innych enzymów, w których zostało stwierdzone zwiększanie się pod wpływem glikokortikoidów koncentracji fermentu w wątrobie szczurów i myszy, np. oksydazy d-aminokwasów, oksydazy ksantyny, peroksydazy, tryptofanu, zaś po adrenalektomii spadek aktywności arginazy, acetylocholinesterazy, oksydazy d-aminokwasów, oksydazy proliny, cytochromu C (3++++).

Wzmagające aktywność AdO podawanie suszonej tarczycy może być związane ze zwiększającym się metabolizmem i zdaje się wskazywać na znaczenie AdO w przemianie materii. W piśmiennictwie znajdują się liczne dane, świadczące, że podawanie suszonej tarczycy lub tyroksyny wzmagają koncentrację enzymów w narządach i we krwi, np. α -amylazy, transhydrogenazy d-aminokwasów, oksydazy cytochromu i układu oksydazy kwasu bursztynowego; wyjątkowo koncentracja enzymu obniża się, jak np. katalazy (3++).

Estradiol w działaniu doraźnym nie różni się od wpływu wstrzykiwania oliwy. W podawaniu przewlekłym u samic zmniejsza się średnia aktywność AdO, u samców estradiol pozostaje bez wpływu. Z piśmiennictwa wynika, że estradiol podawany kobietom zwiększa wyraźnie aktywność ceruloplazminy osocza krwi (4). Testosteron podawany

przewlekłe obniża aktywność enzymatyczną zarówno u samców, jak i u samic. Kastracja samców prowadzi do wyraźnego wzrostu średniej aktywności AdO, czego nie widzimy u zwierząt kontrolnych, u których wykonano zabieg przecięcia i zaszcicia moszny. Znany wpływ hormonów płciowych na przemianę, a zwłaszcza testosteronu w sensie wzmacniania syntezy białek (3+++), stoi w sprzeczności z zaobserwowanymi zjawiskami. Widocznie oddziaływanie na AdO nie wiąże się z anabolicznymi właściwościami badanych hormonów.

PISMIENICTWO

1. Jasiński A., Tyburczyk W.: Acta Physiol. Polon., 12, 887—900, 1961.
2. Billewicz-Stankiewicz J., Tyburczyk W.: Int. Z. angew. Physiol. einschl. Arbeitsphysiol. 20, 62—74, 1963.
3. Richterich R.: Enzymopathologie. Berlin—Göttingen—Heidelberg 1958, J. Springer (+) str. 193, ++ 198, 199, +++ 208, ++++ 210, 211).
4. German J. L., Bearn A. G.: J. Clin. Invest. 40, 445—453, 1961.

РЕЗЮМЕ

Длительное введение белым крысам АКТГ, гидрокортизона, эстрадиола (самкам) и тестостерона вызвало достоверное уменьшение средней активности AdO. Инсулин через час после введения оказывал такое же действие. После введения препарата высушенной щитовидной железы, а также у самцов после кастрации появляется увеличение средней активности AdO.

ZUSAMMENFASSUNG

Längere Zeit dauernde Verabreichung den weissen Ratten von Corticotropin, Hydrocortison, Oestradiol (den weiblichen Ratten) und Testosteron führte zu einer signifikanten Erniedrigung der mittleren AdO-Aktivität. Insulin übte nach einer Stunde ähnliche Wirkung aus. Es zeigte sich nach der Kastration der männlichen Ratten eine Zunahme der mittleren AdO-Aktivität. Verabreichung von Thyreoidea siccata verursachte eine signifikante Steigerung der mittleren AdO-Aktivität.

Pracę otrzymano 28 IV 1964.

