

Developpend textiles were strengthened with Polyvinyl acetate solution and were closed within two glass plates. Laboratory examination proved them to be of different kind, namely, one piece  $220 \times 50$ , cm. from flax, one  $60 \times 20$  from hemp, and one  $70 \times 20$  from cotton. The latter is the first one so far found. As cotton was not grown in classical Greece, this is of a special archaeological interest.

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ.—'Η επίδρασις τῆς Μεθυλοτεστοστερόνης, Μεθυλοανδροστενεδιόλης καὶ βιταμίνης  $B_{12}$  ἐπὶ τῆς ἀντιρρόπου ὑπερτροφίας τοῦ νεφροῦ\*, ὑπὸ Κωνσταν. Μοίρα καὶ Ἰωσήφ Σηφαλάκη\*\*. Ἀνεκρινώθη ὑπὸ τοῦ κ. Γεωργ. Ἰωακείμογλου.

Ἀπὸ μακροῦ εἶναι γνωστὴ ἡ ἰκανότης τοῦ ἐνὸς νεφροῦ νὰ ὑπερρέφεται ἀντιρροπιστικῶς εἰς περιπτώσεις ἐκλείψεως τοῦ ἑτέρου. Τοῦτο καὶ πειραματικῶς δυνάμεθα ν' ἀποδείξωμεν δι' ἀφαιρέσεως τοῦ ἐνὸς νεφροῦ (1, 2, 3).

Ἡ αὔξις αὕτη ὀφείλεται εἰς ὑπερτροφίαν καὶ ἐνίοτε καὶ ὑπερπλασίαν τοῦ ἐπιθηλίου τῶν οὐροφόρων σωληναρίων (4), οὐχὶ δὲ εἰς αὔξησιν τῶν μαλλιγιανῶν σωματίων (5, 6, 7). Οἱ πλεῖστοι τῶν συγγραφέων συμφωνοῦν εἰς τὸ ὅτι ἐφ' ὅσον ὑπάρχει ἐπάρκεια πρωτεϊνῶν εἰς τὴν τροφήν ἡ αὔξις δύναται νὰ φθάσῃ εἰς 75% τοῦ ὀλικοῦ βάρους ἀμφοτέρων τῶν νεφρῶν (4). Ἡ ἡλικία ἐν τούτοις τοῦ ζῴου ἐπηρεάζει μεγάλως τὸν ρυθμὸν καὶ τὸν βαθμὸν τῆς ἀντιρρόπου ὑπερτροφίας καὶ ἐν μέρει ἐξηγεῖ ὀρισμένας διαφορὰς ἀπόψεων μεταξὺ τῶν διαφόρων ἐρευνητῶν (4, 7, 9). Ἡ ἀντιρροπος ὑπερτροφία εἶναι μεγαλύτερα ἐπὶ νεαρῶν ζῴων καὶ ἐπηρεάζεται ὑπὸ πολλῶν παραγόντων. Ἡ νεφροτροφικὴ ἰδιότης τῶν ἀνδρογόνων ἔχει πρὸ πολλοῦ ἀποδειχθῆ (10). Ἀνεφέρθη ἐπίσης ὅτι ὁ εὐνοουχισμὸς ἀρρένων ἐπιμύων προκαλεῖ ἐλάττωσιν τοῦ βάρους τῶν νεφρῶν (11). Ἡ κατάστασις αὕτη βελτιοῦται διὰ χορηγήσεως ἀνδρογόνων· ὅλα ὅμως τὰ ἀνδρογόνα δὲν ἔχουν τὴν αὐτὴν νεφροτροφικὴν ἰκανότητα, ἡ ὁποία ἐξαρτᾶται ἐκ τῆς συντάξεως τοῦ μοριακοῦ τύπου καὶ δὴ ὑπὸ τὴν  $17\beta$  ὕδροξυλικὴν ομάδα (12, 13). Ὁ αὐτὸς ἐρευνητῆς εἶπεν ὅτι ἡ νεφροτροφικὴ ἐπίδρασις τῶν ἀνδρογόνων ἐπὶ τῶν λευκῶν ποντικῶν ἐξαρτᾶται καὶ ἐκ τῆς περιεκτικότητος εἰς πρωτεΐνας τοῦ σιτηρεσίου (14).

\* Ἐκ τοῦ Ἐργαστηρίου τῆς Πειραματικῆς Φαρμακολογίας τοῦ Πανεπιστημίου Ἀθηνῶν. Διευθυντῆς—Καθηγητῆς Γ. Ἰωακείμογλου. (From the Laboratory of Experimental Pharmacology University of Athens).

\*\* KONST. MOIRAS and GEORG. SIFALAKIS, Action of methyltestosterone, methylandrostenediol and vitamine  $B_{12}$  on the compensatory hypertrophy of the kidney.

Ἡ χορήγησις ἀνδρογόνων εἰς ζῶα μὲ πτωχὸν εἰς πρωτεΐνας σιτηρέσιον φέρεται ὡς ἀποτέλεσμα μειωμένην νεφροτροφικὴν δρασιν, ἐνῶ παραμένει ὡς ἔχει ἡ ἀνδρογόνος ἱκανότης τῶν ὁρμονῶν αὐτῶν.

Τελευταίως ἐγένετο ἐπίσης λόγος περὶ τῆς ἰδιότητος τῆς βιταμίνης B12 νὰ βελτιώη τὰς βλάβας τοῦ νεφροῦ τὰς προκληθείσας ἐξ ἐλλείψεως ὠρισμένων ἀμινοξέων (15). Διὰ ταῦτα θεωρήσαμεν ὅτι ἡ προσθήκη τῆς βιταμίνης B12 πρὸς ἐνίσχυσιν τῆς νεφροτροφικῆς δράσεως τῶν ἀνδρογόνων θὰ ἀπετέλει διαφέρονσαν μελέτην.

### Πειραματικὰ συνθήκαι.

Εἰς τὴν ἔρευναν ἡμῶν ἐχρησιμοποιήθησαν 40 ἄρρενες λευκοὶ ἐπίμυες βάρους 295—305 γραμμ. καὶ ἡλικίας 6 μηνῶν.

Τὰ ζῶα ταῦτα διηρέθησαν εἰς πέντε ομάδας ἐξ 8 ζῶων ἐκάστης. Εἰς ὅλας τὰς ομάδας πλὴν τῆς Α' ἐδίδετο σιτηρέσιον πτωχὸν εἰς λεύκωμα (10% καζεΐνη), πληθεύσας ὅμως εἰς βιταμίναις.

Εἰς τὰ ζῶα καὶ τῶν πέντε ομάδων, οἱ ὄρχεις καὶ μετὰ 15θήμερον ὁ ἀριστερὸς νεφρὸς ἀφηρεθῆσαν καὶ ἐξυγίσθησαν ἀμέσως.

Ἐν δισκίον μεθυλοτεστοστερόνης 100 χιλμ. ἐνεφυτεύθη ὑπὸ τὸ δέρμα τῆς ράχως τῶν ζῶων τῆς Α, Β καὶ Δ ομάδος.

Ἐν δισκίον μεθυλανδροστενεδιόλης 100 χιλ. ἐνεφυτεύθη ὁμοίως εἰς τὰ ζῶα τῆς Γ καὶ Ε.

Αἱ ἐπεμβάσεις αὗται ἐγένοντο μετὰ τὴν νάρκωσιν τῶν ζῶων δι' αἰθέρος. Εἰς τὰ ζῶα τῆς Δ καὶ Ε ομάδος ἐγένοντο ἐνέσεις καθημερινῶς 30 γ. βιταμίνης B12 κατὰ χιλιόγραμμον βάρους.

Τὴν 20ὴν ἡμέραν ἀπὸ τῆς ἀφαιρέσεως τοῦ ἀριστεροῦ νεφροῦ τέσσαρα ζῶα ἐξ ἐκάστης ομάδος ἐφρονεύθησαν δι' αἱμορραγίας τῆς κοιλιακῆς ἀρτηρίας. Οἱ ἐναπομείναντες νεφροὶ ἀφηρεθῆσαν, εἶτα διηνοίχθησαν πρὸς ἀφαίρεσιν καὶ τῆς μικρᾶς παραμενούσης ποσότητος οὔρων ἐντὸς τῆς νεφρικῆς πυέλου καὶ ἐξυγίσθησαν ἀμέσως.

Τὰ ἐμφυτευθέντα δισκία ἀφηρεθῆσαν, ἐπλύθησαν δι' ἀπεσταγμένου ὕδατος, ἐξηράνθησαν καὶ ἐξυγίσθησαν.

Τὰ ἐναπομείναντα ζῶα ἐφρονεύθησαν τὴν 40ὴν ἡμέραν ἀπὸ τῆς ἀφαιρέσεως τοῦ ἀριστεροῦ νεφροῦ, ὁ δὲ δεξιὸς νεφρὸς καὶ τὸ ἐμφυτευθὲν δισκίον ἀφηρεθῆσαν καὶ ἐξυγίσθησαν ἀμέσως κατὰ τὰ ἀνωτέρω.

Εἰς ὅλας τὰς περιπτώσεις οἱ ἀφαιρεθέντες νεφροὶ ἐξητάσθησαν ἱστολογικῶς.

ΠΙΝΑΞ 1

Ό μ α ς Α.

Άντίρροπος ύπερτροφία του δεξιού νεφρού επί εννουχισθέντων αρρένων έπιμύων ένισχυθεΐσα διά Μεθυλοτεστοστερόνης.

	Άρχικώς	Μετά 20 ήμέρας	Μετά 40 ήμέρας
Βάρος ζώου εις gr.	301 ± 2*	315 ± 18**	319 ± 15**
Βάρος δεξιού νεφρού εις gr.	—	1.165 ± 0.077**	1.256 ± 0.099**
Βάρος άριστερ. νεφρού εις gr.	0.932 ± 0.095*	—	—

\* Μέσος όρος 8 έπιμύων

\*\* Μέσος όρος 4 έπιμύων

ΠΙΝΑΞ 2

Ό μ α ς Β.

Άντίρροπος ύπερτροφία του δεξιού νεφρού επί εννουχισθέντων αρρένων έπιμύων ένισχυθεΐσα διά Μεθυλοτεστοστερόνης. Τα ζώα έλάμβανον σιτηρέσιον πτωχόν εις πρωτεΐνας.

	Άρχικώς	Μετά 20 ήμέρας	Μετά 40 ήμέρας
Βάρος ζώου εις gr.	303 ± 1*	253 ± 11**	241 ± 28**
Βάρος δεξιού νεφρού εις gr.	—	1.021 ± 0.118**	1.012 ± 0.085**
Βάρος άριστερ. νεφρού εις gr.	0.928 ± 0.090*	—	—

\* Μέσος όρος 8 έπιμύων

\*\* Μέσος όρος 4 έπιμύων

ΠΙΝΑΞ 3

Ό μ α ς Γ.

Άντίρροπος ύπερτροφία του δεξιού νεφρού επί εννουχισθέντων αρρένων έπιμύων ένισχυθεΐσα διά Μεθυλανδροστενεδιόλης. Τα ζώα έτρέφοντο με σιτηρέσιον πτωχόν εις πρωτεΐνας.

	Άρχικώς	Μετά 20 ήμέρας	Μετά 40 ήμέρας
Βάρος ζώου εις gr.	300 ± 5+*	266 ± 21**	261 ± 33**
Βάρος δεξιού νεφρού εις gr.	—	1.072 ± 0.088**	1.048 ± 0.93**
Βάρος άριστερ. νεφρού εις gr.	0.957 ± 0.083*	—	—

\* Μέσος όρος 8 έπιμύων

\*\* Μέσος όρος 4 έπιμύων

ΠΙΝΑΞ 4

Ό μ α ς Δ.

Άντίρροπος ύπερτροφία τοῦ δεξιοῦ νεφροῦ ἐπὶ ἐννουχισθέντων ἀρρένων ἐπιμύων ἐνισχυθεῖσα διὰ Μεθυλοτεστοστερόνης καὶ Βιταμίνης  $B_{12}$ . Τὰ ζῶα ἐτρέφοντο μὲ σιτηρέσιον πτωχὸν εἰς πρωτεΐνας.

	Ἀρχικῶς	Μετὰ 20 ἡμέρας	Μετὰ 40 ἡμέρας
Βάρος ζῴου εἰς gr.	$302 \pm 2^*$	$291 \pm 16^{**}$	$286 \pm 14^{**}$
Βάρος δεξιοῦ νεφροῦ εἰς gr.	—	$1.127 \pm 0.101^{**}$	$1.182 \pm 0.109^{**}$
Βάρος ἀριστερ. νεφροῦ εἰς gr.	$0.980 \pm 0.106^*$	—	—

\* Μέσος ὄρος 8 ἐπιμύων

\*\* Μέσος ὄρος 4 ἐπιμύων

ΠΙΝΑΞ 5

Ό μ α ς Ε.

Άντίρροπος ύπερτροφία τοῦ δεξιοῦ νεφροῦ ἐπὶ ἐννουχισθέντων ἀρρένων ἐπιμύων ἐνισχυθεῖσα διὰ Μεθυλανδροστενεδιόλης καὶ βιταμίνης  $E_{12}$ . Τὰ ζῶα ἐτρέφοντο μὲ σιτηρέσιον πτωχὸν εἰς πρωτεΐνας.

	Ἀρχικῶς	Μετὰ 20 ἡμέρας	Μετὰ 40 ἡμέρας
Βάρος ζῴου εἰς gr.	$304 \pm 3^*$	$289 \pm 27^{**}$	$292 \pm 30^{**}$
Βάρος δεξιοῦ νεφροῦ εἰς gr.	—	$1.140 \pm 0.085^{**}$	$1.251 \pm 0.122^{**}$
Βάρος ἀριστερ. νεφροῦ εἰς gr.	$0.986 \pm 0.082^*$	—	—

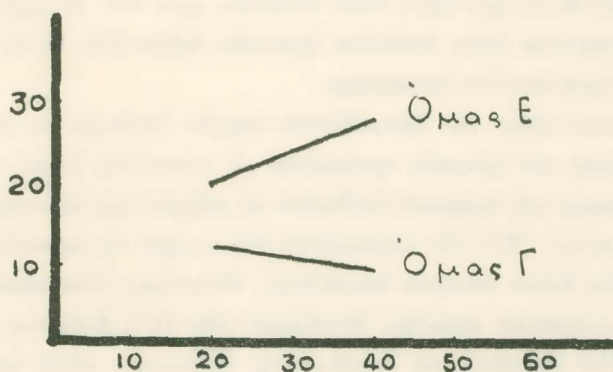
\* Μέσος ὄρος 8 ἐπιμύων

\*\* Μέσος ὄρος 4 ἐπιμύων

ΠΙΝΑΞ 6

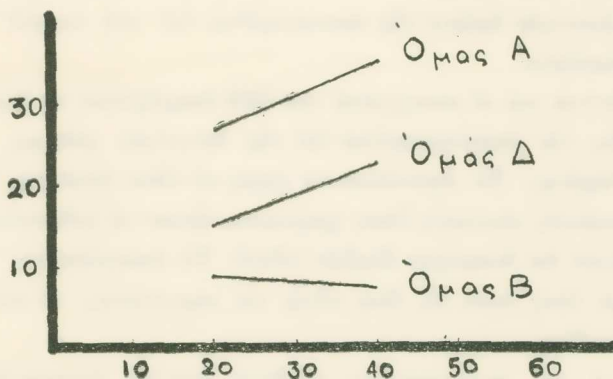
Ποσὰ ἀπορροφηθείσης Μεθυλοτεστοστερόνης, Μεθυλανδροστενεδιόλης καὶ ἐνεθείσης βιταμίνης  $B_{12}$  εἰς χρονικὸν διάστημα 20 (α) καὶ 40 (β) ἡμερῶν.

Εἶδος φαρμάκου	Όμᾶς Α		Όμᾶς Β		Όμᾶς Γ		Όμᾶς Δ		Όμᾶς Ε	
	α	β	α	β	α	β	α	β	α	β
Μεθυλοτεστοστερόνη χιλιοστα / χιλιογρ. βάρους	148 $\pm 17$	233 $\pm 16$	136 $\pm 19$	228 $\pm 23$			140 $\pm 12$	238 $\pm 11$		
Μεθυλανδροστενεδιόλη χιλιοστα / χιλιογρ. βάρους					113 $\pm 14$	190 $\pm 18$			104 $\pm 16$	184 $\pm 11$
Βιταμίνη $B_{12}$ χιλιοστα / χιλιογρ. βάρους							0,6	1,2	0,6	1,2



ΠΙΝΑΞ 1

Τεταγμένη: ἡ ἐπὶ τοῖς % αὔξεις τοῦ δεξιοῦ νεφροῦ. Τε-  
τιμημένη: τὸ χρονικὸν διάστημα εἰς ἡμέρας.



ΠΙΝΑΞ 2

Τεταγμένη: ἡ ἐπὶ τοῖς % αὔξεις τοῦ δεξιοῦ νεφροῦ. Τε-  
τιμημένη: τὸ χρονικὸν διάστημα εἰς ἡμέρας.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ὡς καταφαίνεται ἐκ τῶν πινάκων 1 - 6 καὶ τῶν σχηματικῶν παραστάσεων I - II ἡ νεφροτροφικὴ δράσις τῶν ἀνδρογόνων ἐπὶ ὑποσιτιζομένων ζῴων ἐνισχύεται εἰς ἱκανὸν βαθμὸν διὰ τῆς προσθήκης τῆς βιταμίνης Β12.

Μὲ κανονικὴν περιεκτικότητα εἰς πρωτεΐνας ὁ νεφρὸς αὔξάνει μέχρι 25 % κατὰ τὰς 20 πρώτας ἡμέρας. Ἡ αὔξις αὕτη συνεχίζεται καὶ πέρα τῶν 20 ἡμερῶν μὲ βραδύτερον ἀλλὰ σταθερὸν ρυθμὸν.

Ἡ λειτουργικὴ ἀντιρρόπησης εἶναι ἀνάλογος πρὸς τὴν ἀντίρροπον ὑπερτροφίαν καὶ συμπληροῦται ἐντὸς ἀναλόγων χρονικῶν ὁρίων (16, 17) δι' ὃ καὶ ἡ σημασία τῆς ὑπερτροφίας εἶναι γενικωτέρα.

Ἡ ἱστολογικὴ εἰκὼν τῶν ἐξετασθέντων νεφρῶν ἀπέδειξεν ὅτι κατὰ τὴν ἀντίρροπον ὑπερτροφίαν τῶν ἐπαρκῶς τροφόμενων μὲ πρωτεΐνας ζῳῶν παρουσιάζει ἀεκδηλὸς ὑπερτροφία τοῦ νεφρικοῦ ἐπιθηλίου μὲ αὔξησιν τῆς αἱματώσεως τῶν μαλπιγγιανῶν σωματίων. Ἐπὶ τῶν τροφόμενων διὰ πτωχοῦ εἰς πρωτεΐνας σιτηρεσίου αὕτη παρουσιάζει ἐνίοτε στοιχεῖα ἐκφυλίσεως, ἰδιαιτέρως ἐκσεσημασμένα ἐπὶ τῶν ζῳῶν εἰς ἃ τὸ σιτηρέσιον περιεῖχεν ὀλιγώτερον τῶν 10% Καζεΐνης. Ἡ προσθήκη τῆς βιταμίνης B12 ἐξηφάνιζε τὰς ἐκφυλιστικὰς ἀλλοιώσεις αὐτὰς ἐφ' ὅσον τὸ σιτηρέσιον περιεῖχεν ἄνω τοῦ 10% Καζεΐνην, παρουσιάζοντο ὅμως ἐφ' ὅσον τὸ σιτηρέσιον ἦτο πτωχότερον· πάντως σπανιότερον καὶ εἰς ἡσσονα βαθμὸν ἀπὸ τὰ ζῳα εἰς ἃ δὲν ἐχορηγεῖτο ἡ βιταμίνη B12.

Ὁ Η. Selye ἀρχικῶς καὶ ὁ L. P. Longley (18, 19) ἐν συνεχείᾳ ἐμελέτησαν τὴν προφυλακτικὴν δρᾶσιν τῆς τεστοστερόνης ἐπὶ τοῦ νεφροῦ μετὰ δηλητηρίασιν δι' ὕδραργύρου.

Ὁ Henderson καὶ οἱ συνεργάται του (20) ἐπεχείρησαν νὰ θεραπεύσουν τὴν ὀξεῖαν νεφρίτιδα, τὴν παρατηρουμένην ἐπὶ τῆς ἀσιατικῆς χολέρας, διὰ μεγάλων δόσεων τεστοστερόνης. Τὰ ἀποτελέσματα χωρὶς νὰ εἶναι ἀπολύτως ἱκανοποιητικὰ ἐνεθάρρουν πολλοὺς κλινικοὺς ὅπως χρησιμοποιήσουν τὰ ἀνδρογόνα διὰ τὴν ἐνίσχυσιν τοῦ νεφροῦ ἐπὶ διαφόρων βλαβῶν αὐτοῦ. Τὰ ἀποτελέσματα ἐξακολουθοῦν νὰ εἶναι πτωχά, ἴσως διότι εἰς ὅλας αὐτὰς τὰς περιπτώσεις τὸ σιτηρέσιον εἶναι πτωχὸν εἰς πρωτεΐνας.

Ἄν καὶ αἱ ἐπὶ περιορισμένου ἀριθμοῦ ἐπιμύων παρατηρήσεις δὲν ἐπιβάλλουν ἄμεσον κλινικὴν ἐφαρμογὴν τῶν ἐπιτευχθέντων συμπερασμάτων, θὰ ἦτο ἐν τούτοις ἐνδιαφέρουσα ἡ συνέχισις τῆς παρούσης ἐρεῦνης καὶ εἰς τὴν κλινικὴν\*.

#### S U M M A R Y

A series of 40 white rats were subjected to castration and to unilateral nephrectomy.

During undernutrition the administration of Methyltestosterone and

\* Εὐχαριστοῦμεν καὶ ἐνταῦθα θερμοῦς τὸν ὑφηγητὴν κ. Παπαχαράλαμπος ὅστις ἐξετέλεσε τὰς ἱστολογικὰς ἐξετάσεις τῆς παρούσης ἐρεῦνης.

Methylandrostenediol produces a much lower renotropic response than in the group of well-fed. The addition of 30 γ. vit. B<sub>12</sub>/Kg b. w. daily in animals with low protein diet increases the kidney response of Methyltestosterone and Methylandrostenediol.

## Β Ι Β Λ Ι Ο Γ Ρ Α Φ Ι Α

1. Bayle H., Hypertrophie compensatoire de rein. These. Paris 1926.
2. Bollman J. L., Mann F. C. Compensatory hypertrophy of the remaining kidney after nephrectomy following transplantation of its ureter into the duodenum. Arch. Path. 19, 28: 1935.
3. Allen P. B. εις Proc. Staff Meet, Mayo Clin. 9, 33: 1934.
4. Rollason H. D., Compensatory hypertrophy of the kidney of the young rat with special emphasis on the role of cellular hyperplasia. Anat. Rec. 104, 263: 1949
5. Arataki M., Experimental researches on the compensatory enlargement of the surviving kidney after unilateral nephrectomy. Am. J. Anat 36, 437: 1926
6. Moore R. A. The number of glomeruli in the kidney of adult white rat unilaterally nephrectomized in early life. J. Exp. Med 50, 709: 1929
7. Jackson C. M., Shiels M., Compensatory hypertrophy of the kidney during various periods after unilateral nephrectomy in very young albino rats. Anat. Rec 36, 221: 1927-28.
8. Addis T. Lew. W., The restoration of lost organ tissue. The rate and degree of restoration. J. Exp. Med. 71, 325: 1940
9. Mac Kay E. M. Mac Kay. L. L. Addis T., The degree of compensatory renal hypertrophy following unilateral nephrectomy. The influence of age. J. Exp. Med. 56, 255: 1932.
10. Ludden J. B. Krueger E. Wright S. I., Effect of testosterone propionate estradiol benzoate and desoxycorticosterone acetate on the kidneys of adult rats. Endocrinology 28, 619, 194.
11. Korenchevsky V., Ross A.M. Kidneys and sex hormones. Brit. Med. J. 1, 645: 1940.
12. Kockakian D. C., Comparison of renotropic with androgenic activity of various steroids. Am. J. Physiology 142, 315: 1944.
13. Kockakian D. C., Renotropic, androgenic and somatotrophic properties of further steroids. Am. J. Phys. 158, 51: 1949.
14. Kockakian D. C., Comparison of renotropic with androgenic activity of various steroids. Am. J. Phys. 145, 549: 1946
15. Schaefer και συνεργάται εις Proc. Soc. Exp. Biol. Med. Vol. 71 No 2, 193: 1949.
16. Braun - Menendez E. Cuidadi. H., La fonction renal en la rata blanca despues de la nephrectomie unilaterale. Rev. Soc. Arg. Biol. 23, 21: 1947.
17. Watschinger B. Werner G., Veränderungen der Nierenfunktion nach einseitiger Nephrektomie. Wiener Zeitschr. f. inn. Med. 11, 435: 1949.

18. *Selye H.*, On the protective action of testosterone against the kidney-damaging effect of sublimate. *J. Pharm. and Exp. Therap.* 68, 454 : 1940.
19. *Longley L. P.*, Protective action of testosterone against the kidney-damaging effect of sublimate 68, 454 : 1740. *J. Pharm. and Exp. Therap.* 74, 61 - 66 : 1942.
20. *Henderson E. H Seneca G. Abdel Messih. Weinberg M.*, Androgens and renal function. Effect of testosterone propionate in uremia due to cholera. *J. Cl. Ender* 8, 851 : 1948