В. Н. Бабичев, Е. И. Адамская, Т. А. Кузнецова, И. В. Шишкина

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЙ КОНТРОЛЬ ГОНАДОТРОПНОЙ ФУНКЦИИ ГИПОФИЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИАБЕТЕ

Лаборатория физиологии эндокринной системы (зав. — проф. В. Н. Бабичев) Института экспериментальной эндокринологии (дир. — акад. РАМН И. Г. Акмасв) Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Стабильность функционирования репродуктивной системы зависит от множества факторов внутренней и внешней среды. Серьезные нарушения ее работы связаны с изменением углеводного гомеостаза, лежащего в основе такого заболевания, как сахарный диабет. Известно, что нарушения функциональной активности репродуктивной системы организма у лабораторных животных при диабете связаны не только с деструктивными изменениями гонад, но и с дисфункцией гипоталамо-гипофизарного комплекса [9, 11]. Данные литературы свидетельствуют о том, что у особей мужского и женского пола эти нарушения проявляются в разной степени [7, 8]. До сих пор остается спорным вопрос о том, насколько нарушения, вызванные диабетогенным состоянием, зависимы от уровня половых стероидов и инсулина в организме. В отличие от самцов для самок характерны циклические изменения в активности репродуктивной системы. Следовательно, не исключено, что наблюдаемые в норме различия в регуляции гонадотропной функции у самцов и самок крыс могут объяснять их различную восприимчивость к диабету.

В связи с вышесказанным мы провели комплексное исследование функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у самцов и самок крыс с экспериментальным диабетом, вызванным введением стрептозотоцина (СТЗ).

Материалы и методы

Опыты проведены на беспородных половозрелых самцах и самках крыс массой тела 160–200 г, которых содержали в условиях контролируемого температурного режима (22–25°C) и освещенности (свет с 5 до 19 ч). Все животные имели свободный доступ к пище и воде. Интактным циклирующим и овариэктомированным (через 7 дней после операции) самкам и интактным самцам внутрибрюшинно вводили СТЗ в дозе 60 мг на 1 кг массы тела в 0,2 мл цитратного буфера pH 4,5. В группу экспериментальных животных отбирали только тех крыс, у которых концентрация глюкозы в крови составляла не менее 12 ммоль/л (при уровне у контрольных крыс 2,7–3,5 ммоль/л). Самцов контрольной и экспериментальной групп декапитировали на 14-й день эксперимента. В опытах с заместительной терапией группе самцов, начиная с 14-го дня после введения СТЗ, внутримышечно вводили пролонгированный препарат инсулина (суспензию цинк-инсулина) 1 раз в сутки в течение 14 дней. Дозу инсулина подбирали индивидуально до нормализации содержания глюкозы в крови, концентрацию которой оп-

ределяли ежедневно глюкозооксидазным методом на глюкозиметре "Эксан".

Через 14 дней после индукции диабета у интактных самок ежедневно брали влагалищные мазки для проверки эстральной цикличности. У 65–80 % животных, больных диабетом, отмечали постоянный диэструс (Д). Материал брали в 10 ч стадии Д₁ и в 17 ч стадии проэструса (П) у контрольных самок или в предполагаемую стадию П у подопытных крыс, в вагинальных мазках которых наряду с эпителиальными клетками наблюдали много лейкоцитов.

Овариэктомированным самкам (контрольным и получавшим СТЗ) через 21 день вводили половые стероиды: эстрадиол — Э₂ (5 мкг в 0,2 мл масла) и через 72 ч прогестерон (20 мг в 0,2 мл масла). Материал брали в 10 и 17 ч в день введения прогестерона.

После декапитации интактных самцов и самок крыс гипоталамические фрагменты (преоптико-переднегипоталамическая область — ПО и область медиобазального гипоталамуса — МБГ) и аденогипофизы от 40 крыс обрабатывали, как описано ранее [2, 5], для получения ядерной фракции. В качестве меченых гормонов использовали 1, 2, 6, 7-³H-тестостерон и 2, 4, 6, 7-³H-эстрадиол (удельная активность 85–104 Ки/мм). Условия инкубации меченых стероидов и расчет числа специфических связывающих мест были такими же, как в ранее опубликованной работе [6]. Количество связывающих мест в ядрах рассчитывали в фемтомолях на 1 мг ДНК.

Овариэктомированных самок декапитировали в 10 и 17 ч (через 72 и 79 ч после введения Э₂) и из ткани гипоталамуса методом микропункции выделяли следующие фрагменты: медиальную часть преоптической области, аркуатное ядро (АРК) и срединное возвышение (СВ), в которых определяли концентрацию люлиберина (ЛГ-РГ) радиоиммунологическим методом [1]. В качестве стандарта для построения калибровочной кривой и получения антигена использовали синтетический ЛГ-РГ ("Ноеchst", ФРГ). Концентрацию ЛГ-РГ выражали в нанограммах на 1 мг белка.

В опытах *in vitro* по изучению чувствительности гипофиза к ЛГ-РГ у интактных самцов инкубировали по 2 половины от разных гипофизов, как описано ранее [4], и добавляли в среду ЛГ-РГ в дозе 50 нг/мл.

Концентрации лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов в среде и сыворотке крови определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов NIDDK (США). Концентрацию гормонов выражали в нанограммах NIDDK-rLH-RP-3 и NIDDK-rFSH-RP-2 соответственно на 1 мг тка-

Рис. 1. Концентрация рецепторов Т (1) и Θ_2 (2) в гипоталамусе (а), ПО и МБГ (б) контрольных самцов крыс (светлые столбики), самцов, получавших СТЗ (заштрихованные столбики) или СТЗ + инсулин (темные столбики).

По оси ординат — связанный ^3H -гормон в ядерной фракции (в фмоль на 1 мг ДНК). * — $p < 0,001$ при сравнении с контрольной группой.

ни гипоталамуса или 1 мл сыворотки крови. Содержание Θ_2 и тестостерона (Т) в крови определяли наборами для радиоиммунологического анализа ESTR-Direct ("Sorin", Франция) и TESTO-CT (Франция), концентрацию гормонов выражали в пико- и нанogramмах на 1 мл сыворотки соответственно. Уровень инсулина в крови определяли с помощью набора рино-ИНС-ПГ- ^{25}I и выражали в микроединицах на 1 мл сыворотки.

Результаты обрабатывали статистически с помощью t -критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В I серии экспериментов, выполненных на самцах крыс с экспериментальным диабетом, в аденогипоталамусе, МБГ и ПО определяли концентрацию ядерных рецепторов половых гормонов, участвующих в регуляции секреции гонадотропинов по механизму отрицательной обратной связи и полового поведения, и изучали чувствительность гипоталамуса к ЛГ-РГ.

Введение СТЗ вызывало достоверное снижение концентрации ядерных рецепторов Т в гипоталамусе самцов крыс (рис. 1, а), при этом не отмечено различий в числе ядерных Θ_2 -связывающих мест в гипоталамусе контрольных и получавших СТЗ животных. В опытной группе самцов, получавших инсулин, концентрация ядерных рецепторов андрогенов в гипоталамусе приближалась к таковой у

контрольных животных. Концентрация ядерных рецепторов Т в ПО и МБГ была одинаковой у контрольных и подопытных крыс, однако наблюдалось увеличение числа ядерных рецепторов Θ_2 в ПО у крыс с диабетом, которое после инсулинотерапии достигало уровня контрольных самцов (рис. 1, б).

Уровень ЛГ и ФСГ в крови крыс с диабетом, вызванным введением СТЗ ($1,00 \pm 0,14$ и $9,45 \pm 1,27$ нг/мл соответственно), не отличался от такового у интактных животных ($0,66 \pm 0,09$ и $9,53 \pm 1,30$ нг/мл соответственно). В экспериментальной группе концентрация Т была снижена с $2,80 \pm 0,31$ до $1,52 \pm 0,32$ нг/мл ($p < 0,01$), а содержание Θ_2 повышено с $6,66 \pm 1,00$ до $26,83 \pm 3,68$ пг/мл ($p < 0,001$). При компенсаторной терапии инсулином уровень половых гормонов в крови приближался к норме.

В опытах *in vitro* по определению чувствительности гонадотрофов гипоталамуса к ЛГ-РГ показано, что развитие диабета у крыс не влияет на уровень базальной секреции ЛГ в течение всего периода инкубации (рис. 2). Однако ответная реакция на ЛГ-РГ в группе экспериментальных животных наступала в более ранние сроки: увеличение концентрации ЛГ после добавления ЛГ-РГ наблюдали через 1 ч инкубации, хотя по абсолютным значениям это увеличение незначительно отличалось от такового в контрольной группе. Максимальный ответ на ЛГ-РГ был зарегистрирован у контрольных крыс через 3 ч инкубации, в то время как скорость секреции ЛГ у животных с экспериментальным диабетом не отличалась от базальной.

Тот факт, что уровень ЛГ и ФСГ в крови оставался неизменным на фоне сниженной концентрации рецепторов андрогенов в гипоталамусе самцов крыс, получавших СТЗ, свидетельствует о нарушении у них механизма отрицательной обратной связи между гонадами и гипоталамусом. Данные о снижении чувствительности гипоталамических клеток к ЛГ-РГ у крыс, больных диабетом, дают основание предположить, что дисфункция гипоталамуса может быть основной причиной, изменяющей

Рис. 2. Концентрация ЛГ в среде при инкубации аденогипоталамусов интактных (а) и получавших СТЗ (б) самцов крыс в норме (1а, 1б) и при добавлении в среду ЛГ-РГ (2а, 2б).

По оси ординат — содержание ЛГ в среде (в нг на 1 мг гипоталамуса); по оси абсцисс — время инкубации (в ч). * — $p < 0,05$ при сравнении групп 1б и 2б; ** — $p < 0,001$ при сравнении групп 1а и 2а.

Группа крыс	ЛГ	ФСГ	Э ₂	Т	ИНС, (мкед/мл)
	нг/мл				
1. К-Д ₁	5,11 ± 0,36 (5)	7,78 ± 0,16 (5)	12,28 ± 2,95 (6)	0,25 ± 0,02 (7)	28,17 ± 2,33 (7)
2. К-П _{17 ч}	36,91 ± 3,65* (5)	17,48 ± 0,27* (5)	10,52 ± 2,32 (5)	0,35 ± 0,02* (7)	42,34 ± 3,13* (9)
3. СТЗ-Д ₁	3,52 ± 0,77 (5)	7,60 ± 0,21 (5)	5,55 ± 0,80* (5)	0,33 ± 0,04 (6)	9,32 ± 1,06* (7)
4. СТЗ-П _{17 ч}	2,07 ± 0,23* (5)	6,74 ± 0,06* (5)	4,16 ± 0,72* (6)	0,38 ± 0,04 (6)	9,12 ± 0,65* (7)

Примечание. В скобках — число животных. * — различия между 1-й и 2-й, 1-й и 3-й, 2-й и 4-й группами достоверны при $p < 0,05$.

нейроэндокринную регуляцию репродуктивной функции у самцов крыс с экспериментальным диабетом. На уровне гипоталамуса этот механизм обратной связи остается неповрежденным, так как концентрация ядерных андрогенных рецепторов не изменялась в МБГ.

Резкое увеличение связывания Э₂ с ядерными рецепторами ПО, на уровне которой осуществляется регуляция полового поведения, на фоне высокого уровня Э₂ в крови при диабете, возможно, обусловлено усилением процесса ароматизации. Увеличение уровня ядерных рецепторов Э₂ в ПО в какой-то степени может свидетельствовать о феминизации самцов, больных диабетом.

Восстановление уровня рецепторов Э₂ и Т гормонального фона при введении инсулина самцам с диабетом, вызванным введением СТЗ, позволяет сделать заключение, что у самцов инсулин вовлекается в регуляцию гонадотропной функции гипофиза.

Аналогичные исследования были выполнены на самках крыс с экспериментальным диабетом, у которых определяли концентрацию ядерных рецепторов половых гормонов в аденогипофизе, ПО и МБГ. Кроме того, у овариэктомизированных самок с компенсаторным введением Э₂ и прогестерона определяли чувствительность гипофиза к ЛГ-РГ с целью исключения возможного нарушения

секреции стероидов на уровне яичников при диабете.

У экспериментальных животных содержание ЛГ и ФСГ в стадии Д₁ и предполагаемого П было снижено по сравнению с их уровнем в соответствующие стадии у интактных циклирующих крыс (см. таблицу). Что касается уровня половых гормонов в сыворотке, то можно отметить резкое снижение концентрации Э₂ в обеих стадиях цикла у самок, получавших СТЗ. В отличие от интактных крыс, у которых уровень Т был выше в стадии П (17 ч), чем в дневные часы стадии Д₁, у экспериментальных самок уровень Т в крови был одинаковым в обеих стадиях и не отличался от такового у интактных самок в П. Таким образом, при развитии диабета у самок крыс циклические изменения ЛГ, ФСГ и половых гормонов в крови отсутствуют.

В следующей серии опытов исследовали зависимость этих изменений от действия половых гормонов на гипоталамо-гипофизарный комплекс по механизму обратных связей. Одним из показателей этого действия стероидов является уровень их рецепторов в гормончувствительных тканях.

В норме отмечали увеличение концентрации ядерных рецепторов Э₂ в ПО в 17 ч стадии П по сравнению с их уровнем в 10 ч стадии Д₁ (рис. 3, а). У крыс, получавших СТЗ, не наблюдали повышения уровня эстрогенных рецепторов в ПО в стадии предполагаемого П. В отличие от этого в стадии Д₁ число ядерных Э₂-связывающих мест в ПО и МБГ не было одинаковым у контрольных и экспериментальных самок. Наблюдающееся в норме увеличение числа Э₂-связывающих мест в ядерной фракции гипофиза в 17 ч стадии П отсутствовало в стадии предполагаемого П у крыс, получавших СТЗ (рис. 3, б).

В отношении уровня рецепторов Т можно заметить, что у интактных самок концентрация рецепторов Т в гипофизе была выше в стадии П, чем в стадии Д₁. У крыс с диабетом уровень ядерных андрогенных рецепторов был одинаковым в стадиях Д₁ и П (рис. 4, б). При этом не обнаружено различий в числе Т-связывающих мест в ПО и МБГ по стадиям у получавших СТЗ и контрольных самок крыс (рис. 4, а).

Таким образом, очевидно, что развитие диабета у самок сопровождается отсутствием преовуля-

Рис. 3. Концентрация ядерных рецепторов Э₂ в ПО (светлые столбики), МБГ (заштрихованные столбики) (а) и гипофизе (б) контрольных (1) и получавших СТЗ (2) самок крыс.

По оси ординат — связанный ³Н-эстрадиол в ядерной фракции (в фемоль на 1 мг ДНК); по оси абсцисс — стадия цикла.

* — а: $p < 0,01$ при сравнении с концентрацией рецепторов в ПО в стадии Д₁ у контрольной группы и в ПО в стадии П у опытной группы; б: $p < 0,001$ при сравнении с концентрацией рецепторов в стадии Д₁ у контрольной группы и в стадии П у опытной группы.

торной волны гонадотропинов. На основании полученных данных можно предположить, что в основе этого процесса лежит снижение уровня Σ_2 в крови и концентрации ядерных рецепторов Σ_2 в ПО и гипофизе, т. е. в тех областях ЦНС, которые участвуют в регуляции освобождения гонадотропинов по механизму положительной обратной связи в ключевую стадию эстрального цикла. Следует, однако, заметить, что механизм отрицательной обратной связи, опосредуемый через эстрогенные рецепторы МБГ, не нарушается у самок крыс с диабетом.

Ранее [3] мы показали, что андрогенные рецепторы гипофиза также играют важную роль в циклической секреции гонадотропинов. И в данной работе уровень Т в крови и ядерных рецепторов Т в гипофизе был выше в 17 ч стадии П, чем в стадии Д₁ у интактных циклирующих самок. При дефиците инсулина в организме отсутствовали циклические изменения в уровне Т в сыворотке, при этом не наблюдалось и повышения концентрации андрогенных рецепторов в гипофизе в предполагаемую стадию П. На основании полученных данных можно сделать заключение, что отсутствие овуляции у самок крыс при диабете, отмечаемое многими исследователями, по крайней мере частично обусловлено снижением концентрации эстрогенных и андрогенных рецепторов в гипофизе и эстрогенных рецепторов в ПО в стадии П.

Для того чтобы выяснить, является ли основной причиной этих нарушений деструкция гонад, приводящая к снижению продукции половых гормонов, или дефицит инсулина в организме вызывает нарушение гипоталамо-гипофизарного комплекса, была выполнена серия опытов на овариэктомированных самцах, которым вводили половые гормоны по определенной схеме, вызывающей волну гонадотропинов, подобную той, которая наблюдается в стадии П.

Введение Σ_2 снижало уровень ЛГ и ФСГ в крови, причем у животных, получавших СТЗ, даже в большей степени, чем у контрольных крыс. На фоне введения прогестерона отмечалось развитие гонадотропинвызванной волны в 17 ч, однако в экспериментальной группе самок ее амплитуда была гораздо ниже, чем в контрольной (рис. 5, а).

Рис. 4. Концентрация ядерных рецепторов Т в ПО (светлые столбики), МБГ (заштрихованные столбики) (а) и гипофизе (б) контрольных (1) и получавших СТЗ (2) самок крыс.

По оси ординат — связанный ^3H -тестостерон в ядерной фракции (в фмоль на 1 мг ДНК); по оси абсцисс — стадия цикла. * — $p < 0,05$ при сравнении с концентрацией рецепторов в стадии Д₁.

Рис. 5. Концентрация ЛГ (светлые столбики) и ФСГ (темные столбики) в сыворотке крови (а), а также содержание ЛГ-РГ в ПО (светлые столбики), АРК (вертикально заштрихованные столбики) и СВ (столбики с крестовой штриховкой) (б) у овариэктомированных самок крыс, получавших половые гормоны (1) или половые гормоны + СТЗ (2).

По осям ординат: а — концентрация ЛГ (в нг на 1 мл), б — концентрация ЛГ-РГ (в пг на 1 мкг белка); по оси абсцисс — время дня (в ч). * — а, $2 \cdot p < 0,01$ при сравнении с концентрациями ЛГ и ФСГ в 10 ч; б, $1 \cdot p < 0,01$ при сравнении с концентрацией ЛГ-РГ в соответствующей области в 10 ч; ** — $p < 0,001$ при сравнении с концентрациями ЛГ и ФСГ в 20 ч; Δ — а, $2 \cdot p < 0,01$ при сравнении с концентрациями ЛГ и ФСГ в контрольной группе (1) в те же временные интервалы; б, $2 \cdot p < 0,01$ при сравнении с концентрацией ЛГ-РГ в соответствующей области у контрольных групп (1) в 10 ч.

Таким образом, хотя нарушение цикличности при диабете и связано с дефицитом половых гормонов в циркулирующей крови, однако компенсация их уровня в организме не восстанавливала функциональную активность репродуктивной системы в полном объеме. По-видимому, это обусловлено нарушением и других регуляторных механизмов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

В следующей серии опытов исследовали изменения концентрации ЛГ-РГ в областях гипоталамуса, связанных с продукцией этого либерина и регуляцией секреции гонадотропинов. На рис. 5, б видно, что в утренние часы, когда секреция ЛГ и ФСГ находилась на базальном уровне, содержание ЛГ-РГ было более низким во всех областях у самок экспериментальной группы, чем контрольной. В период вызванной волны гонадотропинов уровень ЛГ-РГ в контрольной группе снижался в СВ, ПО и АРК. В отличие от этого в экспериментальной группе содержание ЛГ-РГ было на том же уровне, что и в утренние часы.

Анализируя эти данные и учитывая уровень гонадотропинов в крови, можно предположить, что при диабете, по-видимому, в первую очередь нарушена продукция ЛГ-РГ, поскольку наблюдали снижение его концентрации в тех областях, которые связаны с его синтезом и транспортом. Одна-

ко снижение содержания ЛГ-РГ в СВ может быть вызвано истощением, связанным с повышенным высвобождением ЛГ-РГ из СВ, а сниженный уровень гонадотропинов в крови обусловлен снижением чувствительности гипофиза к ЛГ-РГ у крыс с экспериментальным диабетом [10]. Отсутствие изменений уровня ЛГ-РГ к 17 ч, в период максимального содержания гонадотропинов в крови после введения стероидов, также свидетельствует о том, что отсутствие циклической секреции гонадотропинов при диабете связано с нарушением активности гипоталамических центров регуляции репродуктивной функции. Нельзя исключить, правда, опосредованного влияния измененного уровня инсулина при диабете на функцию ЛГ-РГ-продуцирующей системы через изменения активности нейромедиаторных систем мозга. Например, установлено, что у линии мышей с генетически обусловленным диабетом в возрасте 2—5 мес снижен синтез катехоламинов в ПО, а в более позднем возрасте — также в области МБГ и СВ [11]. В этих же областях гипоталамуса у крыс, получавших СТЗ, отмечено изменение активности нейропептида У [12] и серотонина [13].

Таким образом, можно констатировать, что изменение механизма регуляции функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у самцов крыс при экспериментальном диабете связано с нарушениями гипофизарного звена, включающими снижение ЛГ-РГ-стимулированного освобождения гонадотропинов и уровня ядерных рецепторов Т, что приводит к ослаблению контроля репродуктивной функции по принципу отрицательной обратной связи. Изменение же базальной и циклической секреции гонадотропинов у самок крыс с экспериментально вызванным диабетом связано с нарушением активности ЛГ-РГ-продуцирующей системы и рецепторного связывания на уровне гипоталамо-гипофизарного комплекса.

Выводы

1. При развитии экспериментального диабета у самцов крыс отмечено снижение концентраций Т в крови и ядерных андрогенных рецепторов в аденогипофизе. Уровень ЛГ и ФСГ в крови не изменялся.

2. Чувствительность гипофиза к ЛГ-РГ у самцов крыс, получавших СТЗ, резко снижалась при его инкубации более 1 ч.

3. Введение СТЗ самкам крыс приводило к нарушению эстрального цикла и сопровождалось уменьшением циклической секреции гонадотропинов и половых гормонов.

4. Развитие диабета у циклирующих самок крыс приводило к снижению концентрации ядерных рецепторов E_2 в ПО и гипофизе, при этом

число Т-связывающих мест снижалось только в гипофизе.

5. Волна гонадотропинов, стимулированная половыми стероидами, у овариэктомированных самок крыс, больных диабетом, была значительно снижена, что обусловлено изменением активности ЛГ-РГ-продуцирующей системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В. Н., Адамская Е. И., Самсонова В. М. // Пробл. эндокринол. — 1975. — № 4. — С. 63—68.
2. Бабичев В. Н., Перышкова Т. А., Озоль Л. Ю. // Там же. — 1983. — № 6. — С. 46—51.
3. Бабичев В. Н., Перышкова Т. А., Адамская Е. И. // Там же. — 1989. — № 2. — С. 59—62.
4. Бабичев В. Н., Перышкова Т. А., Адамская Е. И. // Там же. — 1993. — № 1. — С. 42—45.
5. Бабичев В. Н., Адамская Е. И., Перышкова Т. А. // Там же. — 1994. — № 1. — С. 43—46.
6. Перышкова Т. А., Бабичев В. Н. // Там же. — 1989. — № 6. — С. 41—44.
7. Bestetti G., Locatelli V., Tirone F. et al. // Endocrinology. — 1985. — Vol. 117. — P. 208—216.
8. Homo-Delarche F., Fitzpatrick F., Christeff N. // J. Steroid Biochem. — 1991. — Vol. 40. — P. 619—637.
9. Katayama S., Brownsheidle C. M., Wootten V. et al. // Diabetes. — 1984. — Vol. 33. — P. 324—327.
10. King T. S., Rohrback D. N., Miller A. L. et al. // Biomed. Res. — 1987. — Vol. 8. — P. 37—143.
11. King T. S., Kang I. S. // Biochem. Res. — 1989. — Vol. 10. — P. 333—339.
12. King T. S., Rohrback D. N. // Exp. Brain Res. — 1990. — Vol. 81. — P. 619—625.
13. Sahu A., Shinsky C. A., Kalra P. S. // Endocrinology. — 1990. — Vol. 126. — P. 192—198.

Поступила 27.09.96

V. N. Babichev, Ye. I. Adamskaya, T. A. Kuznetsova, I. V. Shishkina — NEUROENDOCRINE REGULATION OF THE PITUITARY GONADOTROPIC FUNCTION IN EXPERIMENTAL DIABETES

Summary. The hypothalamo-pituitary-gonadal system was examined in male and female rats with experimental diabetes induced by streptozotocin (STZ). Injection of STZ caused a decrease of testosterone (T) concentration and of T nuclear receptors in the pituitary. The levels of luteinizing and follicle stimulating hormones (LH and FSH) in the blood of diabetic rats did not differ from those in intact animals. *In vitro* experiments showed that the development of diabetes did not change the basal secretion of LH by the pituitary in males. Maximal response to LH-RH was recorded in control males after 3-hour incubation, whereas the rate of LH secretion in experimental rats did not differ from basal values. Injection of STZ to cycling females disordered the estrous cycle and involved decreases of the basal and cyclic secretion of LH, FSH, and sex hormones. The concentrations of estradiol nuclear receptors in the preoptic anterohypothalamic region and pituitary decreased, whereas the number of T-binding sites decreased only in the pituitary. Sex hormone-stimulated gonadotropin wave in oophorectomized females was decreased in diabetes, which was due to changed activity of the LH-RH producing system. The authors hypothesize that changes in the mechanism of regulation of the hypothalamo-pituitary-gonadal system in experimental diabetes are related to pituitary disorders in males, whereas changed basal and cyclic secretion of LH and FSH in females is caused by disordered activity of the LH-RH production and receptor binding at the level of the hypothalamo-pituitary complex.