

11. Gerlach M., Ben-Shachar D., Riederer P., Youdim M. B. H. // J. Neurochem. — 1994. — Vol. 63, N 3. — P. 793–807.
12. Halliwell B. // J. Neurochem. — 1992. — Vol. 59. — P. 1609–1623.

13. Siesjo B. K. // Diabet. Metab. Rev. — 1988. — Vol. 4. — P. 113–141.

Поступила 28.02.97

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.432-008.1+616.68-008.1]-02:615.9]-07-092.9

Ш. Н. Галимов, Ф. Х. Камилов, Э. Г. Давлетов

ГИПОФИЗАРНО-ТЕСТИКУЛЯРНО-ТКАНЕВЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ И СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ ПРОСТАГЛАНДИНОВ В КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ХЛОРОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

В экспериментах на крысах-самцах установлено, что интоксикация аминной солью 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (гербицидом 2,4-Д) при ежедневном введении в дозах 50 и 5 мг/кг в течение 1 мес приводит к выраженному снижению уровня тестостерона в сыворотке крови и семенниках. Проведенный тест с хорионическим гонадотропином показал сохранение чувствительности клеток тестикул к его стимулирующему влиянию. Интоксикация 2,4-Д вызывала дефицит эндогенных гонадотропинов, проявляющийся снижением концентрации лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в сыворотке крови до 58–78% от уровня контроля в зависимости от дозы гербицида. Обнаружена корреляция между содержанием простагландинов I_2 , E_2 , лютеинизирующего гормона и тестостерона в сыворотке крови крыс при действии 2,4-Д, что свидетельствует о взаимосвязи нарушений в гипофизарно-гонадальной системе с изменениями продукции простагландинов.

Experiments with male rats demonstrated that intoxication with amine salt of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-DA herbicide) in daily doses of 50 and 5 mg/kg for a month led to a manifest decrease of testosterone level in the serum and gonads. Chorionic gonadotropin test showed that testicular cells retained sensitivity to its stimulating effect. Intoxication with 2,4-DA caused deficit of endogenous gonadotropins, manifesting by a decrease of LH and FSH concentrations in the serum to 58–79% of the control level, depending on the herbicide concentration. Serum concentrations of PGI_2 , PGE_2 , LH, and testosterone during exposure to 2,4-DA correlated, indicating a relationship between the pituitary-gonadal disorders and changes of prostaglandin production.

В условиях неослабевающего техногенного воздействия на окружающую среду одной из самых уязвимых в организме является мужская репродуктивная система [6, 9]. К числу наиболее токсичных и опасных экотоксикантов принадлежат хлорорганические соединения, содержащие микропримеси диоксинов, в частности гербициды на основе 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (2,4-Д), получившие широкое распространение в сельском хозяйстве вследствие их высокой эффективности. Поступление диоксинсодержащих соединений в организм наряду с другими неблагоприятными воздействиями приводит к нарушению функций репродуктивной сферы, снижению способности к зачатию и патологии потомства [10, 11, 17]. Единого мнения относительно механизмов повреждающего действия этих соединений на гипофизарно-тестикулярно-тканевую ось и уровня, на котором происходят первичные изменения, до настоящего времени нет. В связи с этим целью нашей работы явилось изучение функции системы гипофиз—гонады, состояния добавочных половых желез и связи их с содержанием некоторых простагландинов (ПГ) в сыворотке крови белых крыс при отравлении 2,4-Д.

Материалы и методы

В опыте использованы крысы-самцы массой 220–280 г, которым ежедневно в течение 1 мес перорально вводили водную взвесь аминной соли

2,4-Д (2,4-ДА) в дозах 50 и 5 мг/кг, что соответствовало суммарным дозам LD_{50} и $1/10 LD_{50}$.

Животных декапитировали в утренние часы. В сыворотке крови определяли содержание лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов с использованием стандартных наборов фирмы "Cis bio international" (Франция). Концентрацию PGE_2 и PGI_2 (по его стабильному метаболиту 6-кето- $PGF_{1\alpha}$) измеряли соответственно с помощью наборов фирм "PerSeptive Diagnostics" и "Biotech laboratories" (США).

После взятия крови у животных извлекали семенники, семенные пузырьки и вентральный отдел предстательной железы, отделяли от жировой ткани и взвешивали с точностью до 1 мг. Во всех органах определяли содержание белка по Лоури. В семенниках определяли также содержание тестостерона наборами "Стерон-Т- ^{125}I " (Минск, Беларусь) после предварительной экстракции гормона диэтиловым эфиром.

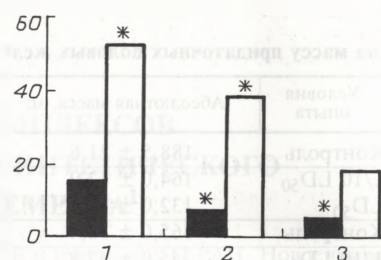
О гормональных резервах семенников судили по изменению уровня тестостерона в крови через 2 ч после введения хорионического гонадотропина (ХГ; "Profasi", Италия) в дозе 100 Ед/животное. Проба оценивалась по отношению стимулированного ХГ сывороточного уровня тестостерона к базальному и считалась положительной, т. е. исключала энзимный блок в биосинтезе гормона, если это отношение было больше 2 [13].

Статистическую обработку материала проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Введение 2,4-ДА приводит к угнетению эндокринной функции семенников, которое проявляется в синхронном снижении уровня тестостерона в сыворотке крови (см. рисунок) и в половых железах (табл. 1). Так, содержание тестостерона в сыворотке крови при поступлении 2,4-ДА в суммарной дозе 1/10 LD₅₀ составило 50% (в семенниках — 40%), а в дозе LD₅₀ — лишь 29% (в семенниках — 27%) по отношению к контролю. Тестостерон в семенниках практически не депонируется и составляет небольшую часть от общего содержания гормона в крови, поэтому концентрация в гонадах в известной степени отражает скорость его биосинтеза [5]. Следовательно, обнаруженные сдвиги можно интерпретировать как подавление биосинтеза тестостерона.

В исследовании [3] показано, что 2,4-Д и ее соединения способны проходить через гистогематические барьеры изолирующего типа, в том числе и через гематотестикулярный. Это приводит к накоплению в семенниках значительных количеств 2,4-Д, больших, чем в любом другом органе, за исключением тимуса. Вместе с тем известно, что введение 2,4-Д сопровождается снижением уровня холестерина в крови и тканях, что может отразиться на интенсивности процессов стероидогенеза в яичках [15]. В связи с этим для выяснения возможных причин уменьшения содержания тестостерона был проведен тест с ХГ, использование которого позволяет дифференцировать нарушения, возникающие в центральных звеньях регуляции продукции гормона, от повреждений в периферических железах — гонадах. Как видно из рисунка, при введении ХГ интактным животным происходило более чем трехкратное увеличение концентрации тестостерона. Введение ХГ животным на фоне 2,4-ДА предотвращало вызываемое гербицидом характерное понижение уровня гормона. При этом величины максимального ответа тестикул у подопытных животных в абсолютных единицах не достигали уровня контроля и составляли 36 и 74% при заправке в дозе LD₅₀ и 1/10 LD₅₀ соответственно. Однако андрогенная реактивность семенников при введении 2,4-ДА в относительных единицах даже превышала таковую у контрольных животных в 1,3—1,5 раза. Сохранение чувствительности к ХГ свидетельствует об интактности стероидогенных ансамблей тестикул и возможности развития дефицита эндогенных гонадотропинов.



Уровень тестостерона в сыворотке крови контрольных крыс-самцов (1), самцов, получавших 2,4-Д в дозе 1/10 LD₅₀ (2) и LD₅₀ (3) до (темные столбики) и после (светлые столбики) введения ХГ.

По оси ординат — уровень тестостерона (в нмоль/л). Звездочка — достоверность ($p < 0,05$) различий с контрольной группой.

Действительно, интоксикация 2,4-ДА сопровождалась ослаблением гонадотропной функции гипофиза: содержание ЛГ и ФСГ в сыворотке крови уменьшалось в зависимости от дозы гербицида до 58—78% от уровня контроля (см. табл. 1). Тесная корреляция ($r = 0,82$; $p < 0,05$), выявляемая между значениями ЛГ и тестостерона в продолжение всего периода введения токсиканта, указывает на вероятность ведущей роли гипофиза в механизмах ингибирования гормональной функции семенников. В свою очередь недостаточность гонадотропинов может быть следствием ослабления влияния эндогенных гонадолиберинов, так как уровень ЛГ и ФСГ характеризует функцию гипоталамуса [4]. Продукция ЛГ-рилизинг-гормона и гонадотропинов находится под множественным контролем биорегуляторов различной природы, которые образуются в отдельных мозговых структурах [1, 2]. Поскольку 2,4-ДА проникает через гематоэнцефалический барьер, причем предшествующие дозы облегчают проникновение последующих [14], не исключено, что длительное поступление и накопление гербицидов в мозге прямо или опосредованно влияет на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарного комплекса.

Демонстративным показателем нарушения активности гипофизарно-гонадальной системы являются изменения добавочных половых желез. Установлено, что введение 2,4-ДА вызывает уменьшение абсолютной и относительной массы вентрального отдела предстательной железы и семенных пузырьков, которое носит отчетливый дозозависимый характер: снижение массы аксессуарных органов при отравлении в дозе LD₅₀ было более выраженным, чем в дозе 1/10 LD₅₀ (табл. 2). Концентрация белка в добавочных железах также снижалась в пересчете как на 1 мг ткани, так и на массу целого органа, т. е. интоксикация гербици-

Таблица 1

Влияние 2,4-Д на состояние гипофиз—гонады и содержание протекторных ПГ в сыворотке крови крыс-самцов ($M \pm m$; $n = 10$)

Условия опыта	Тестостерон в семеннике, пмоль/г	ЛГ в сыворотке крови, Ед/л	ФСГ в сыворотке крови, Ед/л	ПГЕ ₂ , нг/л	ПГИ ₂ , нг/л
Контроль	145,6 ± 37,2	0,45 ± 0,06	0,51 ± 0,08	279,1 ± 15,0	144,8 ± 15,9
1/10 LD ₅₀	57,6 ± 14,3*	0,31 ± 0,05*	0,40 ± 0,03	214,0 ± 26,3*	165,5 ± 2,0
LD ₅₀	42,7 ± 10,3*	0,26 ± 0,02*	0,32 ± 0,02*	186,0 ± 22,0*	172,3 ± 16,8

Примечание. Здесь и в табл. 2 звездочка — достоверность ($p < 0,05$) различий с контрольной группой.

Влияние 2,4-Д на массу придаточных половых желез и содержание в них белка ($M \pm m$; $n = 11$)

Органы	Условия опыта	Абсолютная масса, мг	Относительная масса, мг/100 г	Содержание белка, мкг/мг ткани	Содержание белка, мг на орган
Вентральная предстательная железа	Контроль	188,5 $\pm$ 21,6	81,5 $\pm$ 8,3	86,4 $\pm$ 7,1	14,2 $\pm$ 2,6
	1/10 LD ₅₀	164,0 $\pm$ 12,9	58,0 $\pm$ 6,1*	75,7 $\pm$ 6,1	13,8 $\pm$ 3,6
	LD ₅₀	132,0 $\pm$ 12,4*	49,7 $\pm$ 4,2*	47,0 $\pm$ 7,8*	6,2 $\pm$ 1,3*
Семенные пузырьки	Контроль	365,0 $\pm$ 38,4	138,5 $\pm$ 21,6	60,1 $\pm$ 7,3	22,1 $\pm$ 1,8
	1/10 LD ₅₀	355,0 $\pm$ 47,8	124,7 $\pm$ 15,0	46,3 $\pm$ 7,7	17,3 $\pm$ 3,4
	LD ₅₀	219,0 $\pm$ 37,1*	83,0 $\pm$ 13,4*	38,3 $\pm$ 9,4*	8,8 $\pm$ 1,6*

дом приводит к блокаде стимулирующего действия андрогенов на биосинтез белка и развитию гипотрофических изменений в этих органах.

Модуляторами состояния гипофизарно-гонадной системы в различных ситуациях могут являться ПГ [7, 12]. Результаты наших исследований не противоречат этим представлениям. Так, обнаружены тесные корреляционные взаимосвязи между содержанием тестостерона и ПГ₁₂ ($r = -0,72$; $p < 0,05$), т. е. при поступлении 2,4-ДА устранялось ингибирующее влияние андрогена на образование этого простагличина и уровень его не претерпевал статистически значимых изменений (см. табл. 1). Напротив, содержание ПГЕ₂, активирующего освобождение ЛГ, уменьшилось, что хорошо согласуется с обнаруженным в наших экспериментах низким уровнем этого гонадотропина. ПГ классов Е и I относят к так называемым "протекторным" ПГ, поскольку они обладают способностью ограничивать повреждения в клетке при экстремальных состояниях [8, 16]. Полученные нами данные в целом показывают, что при отравлении 2,4-Д возникает относительное уменьшение количества ПГ этих классов, которое может снижать защитные возможности клетки.

В заключение можно констатировать, что изменения гипофизарно-тестикулярно-тканевых взаимоотношений при интоксикации хлорорганическими соединениями модифицируются ПГ, связаны с нарушением секреции гонадотропинов и снижением чувствительности аденогипофиза к низкому уровню тестостерона, что приводит к ослаблению контроля репродуктивной функции по механизму отрицательной обратной связи.

Выводы

1. Длительное введение диоксинсодержащего гербицида 2,4-ДА приводит к выраженным изменениям системы гипофиз—семенники—андрогензависимые органы, что проявляется в уменьшении уровня тестостерона, ЛГ и ФСГ в крови, снижении содержания тестостерона в семенниках, а также снижении массы добавочных половых желез и концентрации в них белка.

2. Тест с введением ХГ показал сохранение чувствительности семенников к его стимулирующему влиянию. Это указывает на интактность ферментных систем биосинтеза тестостерона в условиях отравления 2,4-ДА.

3. Установлена тесная корреляция между содержанием ЛГ, тестостерона, ПГ₁₂ и ПГЕ₂ в сыворотке крови крыс-самцов при действии 2,4-ДА, что свидетельствует о взаимосвязи нарушений в гипофизарно-гонадной системе с изменениями продукции ПГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В. Н. Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы. — Пушкино, 1995.
2. Гомозков О. А. Физиологически активные пептиды: Справочное руководство. — М., 1995.
3. Каюмова А. Ф. Нарушения в системе крови, вызванные гербицидом — аминной солью 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты: Дис. ... д-ра мед. наук. — Челябинск, 1996.
4. Нишарадзе И. А. // Пробл. эндокринологии. — 1996. — № 5. — С. 40—42.
5. Остин К., Шорт Р. Гормональная регуляция размножения у млекопитающих. — М., 1987.
6. Очерки профессиональной эндокринологии / Зельцер М. Е., Абылаев Ш. А., Чацкий Г. Я. и др. — Алма-Ата, 1991.
7. Простагличины и их аналоги в репродукции животных и человека / Толстиков Г. А., Мифтахов М. С., Лазарева Д. Н. и др. — Уфа, 1989.
8. Пшенинкова М. Г., Кузнецова Б. А., Шимкович М. В., Продуис П. А. // Бюл. экспер. биол. — 1996. — № 12. — С. 622—624.
9. Саноцкий И. В., Давтян Р. М., Глуценко Р. И. // Гиг. труда. — 1980. — № 5. — С. 28—31.
10. Chahoud J., Hartmann J., Rune G., Neubert D. // Arch. Toxicol. — 1992. — Vol. 66, N 8. — P. 567—572.
11. Dibb S. // Ecologist. — 1995. — Vol. 25, N 1. — P. 27—31.
12. Hammarstrom S. // Arch. Biochem. — 1982. — Vol. 214, N 2. — P. 431—445.
13. Hughes J., Williams D., Batch J. // Horm. Res. — 1992. — Vol. 38. — P. 77—81.
14. Kim K., Keizer K., Pritchard J. // Brain Res. — 1984. — Vol. 440, N 2. — P. 216—226.
15. Violante S., Lodi V., Mandes A. // La difesa delle piante. — 1989. — Vol. 12, N 3. — P. 37—40.
16. Wallace J., Cohen M. // Amer. J. Physiol. — 1984. — Vol. 247. — P. 6127—6132.
17. Wolfe W., Michalek J., Miner J. et al. // Epidemiology. — 1995. — Vol. 6, N 1. — P. 17—22.

Поступила 23.07.97