

нально-ослабленных под влиянием стрептозотона) проявляют специфическую реакцию под действием глюкозы и гепоксидина HxV_3 .

2. Гепоксидин HxV_3 обладает свойством прямого влияния на функцию инсулинсекретирующих клеток через АТФ-зависимые K^+ -каналы β -клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В. Н., Игнатъев Н. С., Балаболкин М. И. // Пробл. эндокринол. — 1993. — № 5. — С. 43–46.
2. Бабичев В. Н., Игнатъев Н. С., Балаболкин М. И. // Там же. — 1995. — № 5. — С. 28–30.
3. Федотов В. П., Садовникова Н. В., Гудовников В. И. и др. // Актуальные проблемы эндокринологии. — М., 1996. — С. 26.
4. Boyd A. E. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 847–850.
5. Cook D., Ikeuchi M. // Ibid. — 1989. — Vol. 38. — P. 416–421.
6. Dho S., Grinstein S., Corey E. J. et al. // Biochem. J. — 1990. — Vol. 266. — P. 63–68.

7. Dunne M. J., Jllot F. C., Peterson O. J. // Membr. Biol. — 1987. — Vol. 99. — P. 215–224.
8. Gillis K. D., Gee W. M., Hammond A. et al. // Amer. J. Physiol. — 1989. — Vol. 257. — P. 1118–1127.
9. Henguin J. C., Meissner H. P. // Biochem. Pharmacol. — 1982. — Vol. 31. — P. 1407–1415.
10. Loubatieres A. // The Diabetic Pancreas/Eds B. W. Wolk, E. Wellman. — London, 1977. — P. 489–515.
11. Misler S., Falke L., Gillis K. et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1986. — Vol. 83. — P. 7119–7123.
12. Pace-Asciak C. R., Martin J. M. // Prostagland. Leucotr. Med. — 1984. — Vol. 16. — P. 173–180.
13. Pace-Asciak C. R. // Biochim. biophys. Acta. — 1994. — Vol. 1215. — P. 1–8.
14. Rossman P., Trube G. Potassium Channels: Structure, Classification and Therapeutic Potential./Ed. N. S. Cook. — Chichester, 1990. — P. 96–116.
15. Rossman P., Berggren P. O., Bokvist K., Efendic S. News physiol. Sci. — 1990. — Vol. 5. — P. 143–147.
16. Tabcharami J. A., Misler S. // Biochim. biophys. Acta. — 1989. — Vol. 982. — P. 62–72.

Поступила 05.12.96

© Н. П. ГОНЧАРОВ, В. Ю. БУТНЕВ, 1997

УДК 612.43:577.175.829].08

Н. П. Гончаров, В. Ю. Бутнев

ФУНКЦИЯ СИСТЕМ ГИПОФИЗ—ГОНАДЫ, ГИПОФИЗ—КОРА НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ МНОГОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНА В ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Лаборатория биохимической эндокринологии и гормонального анализа (руководитель — проф. Н. П. Гончаров) Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва; Приматологический центр, Сухуми

Изучено влияние многократного введения гонадотропин-релизинг-гормона (люлиберина, ЛГ-РГ) на функциональную активность систем гипофиз—гонады, гипофиз—кора надпочечников у неполовозрелых самцов павианов гамадрилов разного возраста. В крови обезьян на фоне 6-кратного (через день) введения ЛГ-РГ радиоиммунологическими методами было определено содержание тестостерона, дигидротестостерона, кортизола, 11-дезоксикортизола и лютеинизирующего гормона. Установлено снижение стимулирующего влияния люлиберина (при его повторном введении) на уровень лютеинизирующего гормона у самцов павианов гамадрилов в возрасте 1 года. При этом сопутствующее повышение уровня тестостерона не обнаруживало тенденции к снижению стимулирующего влияния ЛГ-РГ. Введение ЛГ-РГ не изменяло содержания кортизола в крови животных в возрасте 2 лет, но приводило к повышению его уровня у обезьян в возрасте 1 года. Повторное введение ЛГ-РГ неполовозрелым самцам павианов гамадрилов приводило к изменению надпочечникового стероидогенеза, что выражалось в снижении содержания в крови

кортикостерона, 11-дезоксикортизола и дигидротестостерона.

The effect of repeated injections of gonadotropin releasing factor (LH-RF) on the functional activity of the pituitary-gonadal and pituitary-adrenal systems of young *Papio hamadrias* of different age was investigated. Blood levels of testosterone, dihydrotestosterone, hydrocortisone, 11-deoxycortisone, and luteinizing hormone were radioimmunoassayed in monkeys over the course of LH-RF injections (six injections every other day). The stimulating effect of the factor on the level of luteinizing hormone decreased after its repeated injections to male monkeys aged under 1 year. The simultaneous increase of testosterone level did not tend to decrease the stimulating effect of LH-RF. Injections of LH-RF did not change the level of hydrocortisone in animals aged 2 years and increased it in monkeys aged 1 year. Repeated injections of LH-RF to young male *Papio hamadrias* changed the adrenal steroidogenesis, which manifested by a decrease in the blood levels of corticosterone, 11-deoxycortisone, and dihydrotestosterone.

Одним из актуальных направлений исследований современной биологии и медицины является эндокринология развития. Это обусловлено как важной ролью эндокринной системы в регуляции и координации различных процессов жизнедеятельности организма, так и постоянным увеличением числа патологий, ассоциированных с нарушением нормального процесса формирования эндокринных функций на ранних стадиях постнатального онтогенеза [5, 7, 9].

В последнее время в клинической эндокринологии широкая распространение получила гона-

дотропин-релизинг-гормон (люлиберин, ЛГ-РГ) и его многочисленные аналоги. Как диагностический препарат ЛГ-РГ применяется в исследовании гонадотропной функции гипофиза и локализации уровня поражения в системе гипоталамус—гипофиз—гонады [4, 10, 12]. Эти препараты используют для коррекции процесса полового созревания и лечения гипогонадотропного гипогонадизма [6, 15, 17, 19].

При использовании ЛГ-РГ и его аналогов в качестве лечебных препаратов особое значение приобретает способ их введения. Установлено, что

их импульсное введение оказывает стимулирующее влияние на гонадотропную функцию гипофиза и активность половых желез, тогда как непрерывное введение, например с помощью биополимерных полупроницаемых капсул, приводит к ингибированию гонадотропной функции гипофиза [16].

Показано, что пульсовое введение ЛГ-РГ приводило к ускорению полового созревания у интактных лабораторных животных [2], а также являлось эффективным средством лечения задержки полового созревания [6, 19]. В то же время другие авторы указывают на отсутствие длительного эффекта активации гипоталамо-гонадальной системы у больных с задержкой полового созревания [11] и гипогонадотропным гипогонадизмом [3, 14, 20] после прекращения введения ЛГ-РГ и его аналогов.

Цель настоящей работы заключалась в оценке эффективности стимуляции повторными инъекциями люлиберина функции системы гипофиз—гонады у неполовозрелых обезьян разного возраста, а также исследовании характера изменений в системах гипофиз—гонады, гипофиз—кора надпочечников в условиях повторного введения ЛГ-РГ.

Материалы и методы

Исследования проводили на клинически здоровых неполовозрелых самцах павианов гамадрилов, родившихся в Сухумском приматологическом центре. Использованы следующие возрастные группы экспериментальных животных: $1,0 \pm 0,1$, $2,0 \pm 0,1$ и $3,0 \pm 0,1$ года.

Люлиберин Lutrelef ("Ferring Arzneimittel GMBH", ФРГ) вводили внутримышечно в дозе 30 мкг на 1 животное через день на протяжении 2 нед. Кровь брали — перед каждым введением препарата и через 1 ч после него.

Содержание стероидных гормонов и их предшественников (тестостерона, дигидротестостерона, кортизола, кортикостерона и 11-дезоксикортизола) в крови экспериментальных животных определяли радиоиммунологическим методом [1]. Содержание лютеинизирующего гормона (ЛГ) в плазме крови экспериментальных животных определяли биорадиоиммунологическим методом *in vitro* [18], модифицированным и адаптированным для плазмы обезьян [8].

Статистическую обработку результатов проводили общепринятым методом, используя критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

На рис. 1 представлена динамика содержания ЛГ в крови обезьян разного возраста в условиях повторных введений ЛГ-РГ. При равных базальных уровнях в крови обезьян всех возрастных групп максимальное повышение концентрации ЛГ регистрировалось у животных в возрасте 3 лет, минимальное — 1 года. Обращает на себя внимание снижение стимулирующего влияния ЛГ-РГ на ЛГ с каждой последующей инъекцией у животных в возрасте 1 года. Если после 1-го введения ЛГ-РГ уровень ЛГ увеличился в 6,9 раза, то после 4-й стимуляции — только в 3,2 раза.

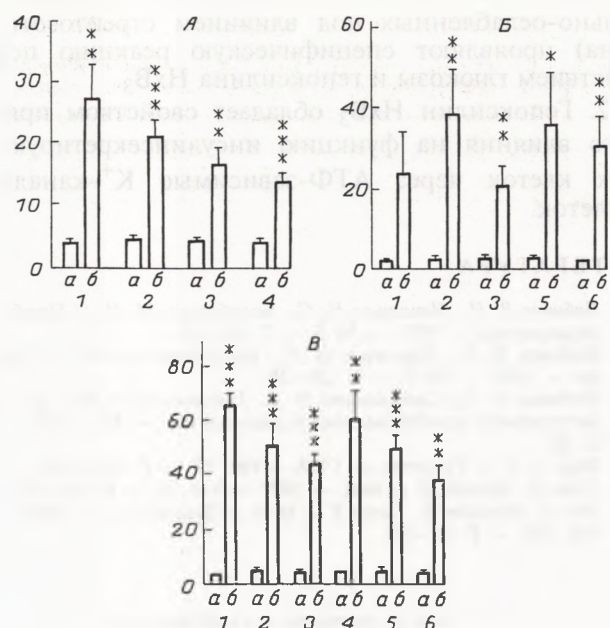


Рис. 1. Динамика содержания ЛГ в крови неполовозрелых самцов павианов гамадрилов разного возраста (А — 1 год; Б — 2 года; В — 3 года) в условиях многократного введения ЛГ-РГ.

По оси ординат — концентрация ЛГ (в МЕ/л; $M \pm m$); по оси абсцисс — последовательные введения ЛГ-РГ. а — концентрация ЛГ до введения; б — через 1 ч после введения ЛГ-РГ. Здесь и на рис. 2 звездочки — достоверность различий с исходным уровнем: * — при $p < 0,05$; ** — при $p < 0,01$; *** — при $p < 0,001$.

У 3-летних животных концентрация ЛГ после 3-й и 6-й стимуляции была достоверно ниже ($p < 0,05$ в обоих случаях), чем после 1-й инъекции. У животных в возрасте 2 лет четкого снижения стимулирующего влияния ЛГ-РГ на уровень ЛГ не прослеживалось.

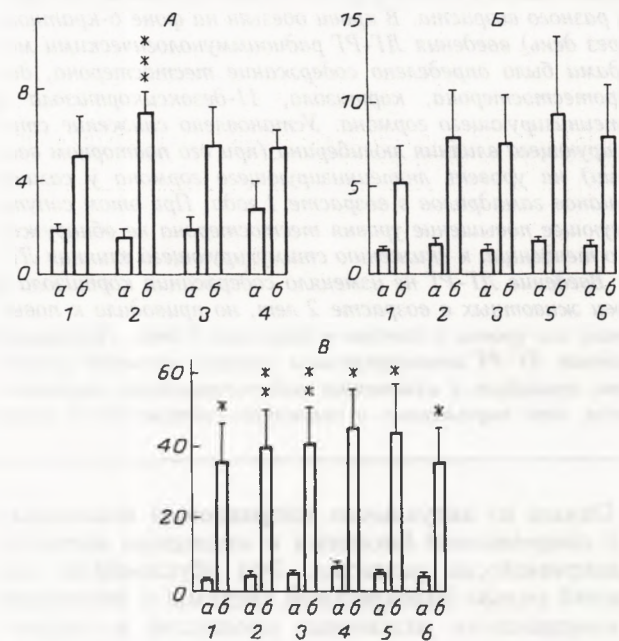


Рис. 2. Динамика содержания тестостерона в крови неполовозрелых самцов павианов гамадрилов разного возраста (А — 1 год; Б — 2 года; В — 3 года) в условиях многократного введения ЛГ-РГ.

По оси ординат — концентрация ЛГ (в нмоль/л; $M \pm m$); по оси абсцисс — последовательные введения ЛГ-РГ; а — концентрация тестостерона до введения ЛГ-РГ; б — через 1 ч после введения ЛГ-РГ.

Динамика содержания стероидных гормонов (в нмоль/л) в крови самцов павианов гамадрилов в возрасте 1 года в условиях многократного введения ЛГ-РГ ($M \pm m$; $n = 5$)

Введение препарата	Стероиды				
	кортизол	кортикостерон	11-дезоксикортизол	дигидротестостерон	андростендион
1-е:					
до введения	921 $\pm$ 41	63 $\pm$ 7	45 $\pm$ 4	2,3 $\pm$ 0,4	1,4 $\pm$ 0,2
через 1 ч после введения	957 $\pm$ 83	39 $\pm$ 7*	41 $\pm$ 5	2,1 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,2
2-е:					
до введения	940 $\pm$ 66	63 $\pm$ 6	43 $\pm$ 5	2,0 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,2
через 1 ч после введения	860 $\pm$ 58	42 $\pm$ 5*	34 $\pm$ 7	1,7 $\pm$ 0,1*	1,3 $\pm$ 0,1
3-е:					
до введения	1042 $\pm$ 110	65 $\pm$ 8	45 $\pm$ 9	1,9 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,1
через 1 ч после введения	1199 $\pm$ 77*	59 $\pm$ 4	48 $\pm$ 6	2,1 $\pm$ 0,1	1,7 $\pm$ 0,2
4-е:					
до введения	1216 $\pm$ 102*	68 $\pm$ 7	46 $\pm$ 9	1,8 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,2
через 1 ч после введения	1199 $\pm$ 105*	57 $\pm$ 9	47 $\pm$ 3	1,6 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,1
Через 2 дня после 6-го введения	1144 $\pm$ 113	77 $\pm$ 10	49 $\pm$ 9	1,9 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,2
Через 6 дней после 6-го введения	960 $\pm$ 94	60 $\pm$ 8	51 $\pm$ 7	1,6 $\pm$ 0,1	1,8 $\pm$ 0,4

Примечание. * — достоверность ($p < 0,05$) различий с исходным уровнем (до 1-го введения препарата).

В отличие от динамики ЛГ уровень тестостерона не обнаруживал тенденции к снижению стимулирующего влияния ЛГ-РГ с последующими введениями препарата (рис. 2).

Отсутствие снижения прироста уровня тестостерона у обезьян в возрасте 1 года, вероятно, обусловлено тем, что даже при последовательном снижении прироста содержания ЛГ уровень последнего превышает пороговые значения, необходимые для адекватной стимуляции секреции тестостерона. Минимальные значения концентрации тестостерона после стимуляции ЛГ-РГ наблюдались у животных в возрасте 1 года, а макси-

мальные — у обезьян в возрасте 3 лет, который у данного вида обезьян является началом пубертации.

Параллельно с исследованием функции системы гипофиз—гонады проведена оценка функциональной активности коры надпочечников, результаты которой представлены в табл. 1 и 2. В крови обезьян в возрасте 1 года после 3-го и 4-го введения ЛГ-РГ отмечено достоверное повышение уровня кортизола ($p < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем до 1-го введения люлиберина. Данные изменения не могут являться следствием стрессорного влияния процедуры введения препарата, сопряженной с краткосрочной иммобилиза-

Таблица 2

Динамика содержания стероидных гормонов (в нмоль/л) в крови самцов павианов гамадрилов в возрасте 2 лет в условиях многократного введения ЛГ-РГ ($M \pm m$; $n = 5$)

Введение препарата	Стероиды				
	кортизол	кортикостерон	11-дезоксикортизол	дигидротестостерон	андростендион
1-е:					
до введения	1076 $\pm$ 157	81 $\pm$ 14	25 $\pm$ 1	2,3 $\pm$ 0,1	2,1 $\pm$ 0,5
через 1 ч после введения	1120 $\pm$ 157	69 $\pm$ 14	26 $\pm$ 5	2,7 $\pm$ 0,5	1,4 $\pm$ 0,2
2-е:					
до введения	940 $\pm$ 94	63 $\pm$ 14	26 $\pm$ 4	2,1 $\pm$ 0,6	1,9 $\pm$ 0,7
через 1 ч после введения	811 $\pm$ 163	37 $\pm$ 6*	17 $\pm$ 4	2,3 $\pm$ 0,5	1,1 $\pm$ 0,2
3-е:					
до введения	709 $\pm$ 127	46 $\pm$ 17	15 $\pm$ 1***	2,3 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 0,1
через 1 ч после введения	855 $\pm$ 154	49 $\pm$ 6	16 $\pm$ 1***	2,3 $\pm$ 0,5	1,1 $\pm$ 0,3
5-е:					
до введения	893 $\pm$ 168	46 $\pm$ 6	20 $\pm$ 1**	2,3 $\pm$ 0,4	1,4 $\pm$ 0,5
через 1 ч после введения	847 $\pm$ 143	37 $\pm$ 6*	17 $\pm$ 2**	2,8 $\pm$ 0,5	1,5 $\pm$ 0,5
6-е:					
до введения	734 $\pm$ 102	35 $\pm$ 6*	18 $\pm$ 1**	2,3 $\pm$ 0,1	0,9 $\pm$ 0,1
через 1 ч после введения	797 $\pm$ 94	40 $\pm$ 9*	18 $\pm$ 1**	2,4 $\pm$ 0,4	0,9 $\pm$ 0,1
Через 2 дня после 6-го введения	1029 $\pm$ 163	43 $\pm$ 6*	19 $\pm$ 2*	2,1 $\pm$ 0,4	1,4 $\pm$ 0,4
Через 6 дней после 6-го введения	883 $\pm$ 124	46 $\pm$ 9	21 $\pm$ 2	2,6 $\pm$ 0,3	1,7 $\pm$ 0,5

Примечание. Звездочки — достоверность различий с исходным уровнем (до 1-го введения препарата): * — при $p < 0,05$; ** — при $p < 0,01$; *** — при $p < 0,001$.

цией животного, так как отсутствуют достоверные изменения содержания кортизола до и после каждого введения ЛГ-РГ. Обнаруженное повышение уровня кортизола наблюдается лишь относительно исходного уровня до 1-го введения ЛГ-РГ. У этой же группы животных зарегистрированы изменения содержания кортикостерона, уровень которого достоверно снижался после 1-го и 2-го введения ЛГ-РГ ($p < 0,05$).

Следует обратить внимание на снижение концентрации активного метаболита тестостерона дигидротестостерона ($p < 0,05$) через 1 ч после 2-го введения ЛГ-РГ (см. табл.1). У животных в возрасте 2 лет наблюдался иной характер изменения уровня кортикостероидов (см. табл. 2). Достоверные изменения содержания кортизола в крови животных данной возрастной группы в условиях повторного введения ЛГ-РГ отсутствовали, однако наблюдалось четкое снижение концентрации кортикостерона ($p < 0,05$) во время 2, 5 и 6-го введения люлиберина, которое прослеживалось и через 2 сут после 6-го введения препарата. Кроме того, регистрировалось выраженное снижение содержания 11-дезоксикортизола, начиная с 3-го введения ЛГ-РГ ($p < 0,001$), которое наблюдалось до 2-го дня после 6-го введения препарата ($p < 0,05$).

Относительно снижения уровня кортикостероидов после введения ЛГ-РГ необходимо отметить следующее. Как известно, существует определенная зависимость надпочечниковой функции от эндокринного баланса половых стероидов, что наглядно демонстрируют половые различия в массе надпочечниковых желез и секреции глюкокортикостероидов с выраженным преобладанием у самок. Эти данные служат косвенным доказательством ингибирующего влияния андрогенов на функциональную активность надпочечниковых желез. Одним из возможных механизмов ингибирующего эффекта андрогенов является их непосредственное влияние на активность ферментных систем адреналовых желез, участвующих в биосинтезе глюкокортикоидов [13]. Можно предполагать, что у неполовозрелых животных, для которых характерен постоянный низкий уровень тестостерона, активность ферментных систем стероидогенеза в надпочечниках особенно чувствительна к колебаниям концентрации андрогенов в крови. В результате этого даже индуцированное ЛГ-РГ физиологическое повышение уровня тестостерона является достаточно мощным импульсом, ингибирующим секрецию кортикостероидов.

Выводы

1. Повторные (через день) инъекции ЛГ-РГ приводят к снижению стимулирующего влияния

препарата на уровень ЛГ у самцов павианов гамадрилов в возрасте 1 года.

2. Сопутствующее повышение уровня тестостерона не обнаруживает тенденцию к снижению с последовательными инъекциями ЛГ-РГ у обезьян всех возрастных групп, тогда как содержание дигидротестостерона после отмены введения люлиберина не увеличивается.

3. Повторное введение ЛГ-РГ не изменяет содержание кортизола в крови в возрасте 2 лет, но приводит к повышению его уровня у обезьян в возрасте 1 года.

4. В крови неполовозрелых обезьян повторное введение ЛГ-РГ приводило к изменению надпочечникового стероидогенеза, что выражалось в снижении содержания кортикостерона и 11-дезоксикортизола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров Н. П., Антоничев А. В., Кацяя Г. В. и др. // *Вопр. мед. химии.* — 1979. — № 1. — С. 92—97.
2. Aubert M. L., Conne B. S., Nawratil M. F. et al. // *Control of the Onset of Puberty* / Eds M. G. Grumbach, P. C. Sizonenko, M. L. Aubert. — Baltimore, 1990. — P.357—373.
3. Brook C. G. D., Dombey S. // *Clin. endocrinol.* — 1979. — Vol. 11. P. 81—87.
4. Chaussain J. L., Garnier P. E., Vassal J., Job J. C. // *J. clin. Endocrinol.* — 1974. — Vol. 38. — P. 58—63.
5. Dichek H. L., Nieman L. K., Oldfield E. N. et al. // *J. clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 78, N 2. — P. 418—422.
6. Faiman C., Winter J. S. D. // *J. clin. Endocrinol.* — 1971. — Vol. 33, N 2. — P. 186—192.
7. Fraser H. M., Recio R., Conn P. M., Lunn S. F. // *J. clin. Endocrinol. metab.* — 1994. — Vol. 78, N 1. — P. 121—125.
8. Goncharov N., Antonichev A. V., Gorluschkin V. M. et al. // *Acta endocrinol.* — 1970. — Vol.91, N 1. — P. 49—58.
9. Jay N., Mansfield M. J., Blizzaerd R. M. // *J. clin. endocrinol. Metab.* — 1992. — Vol. 75, N 3. — P. 890—894.
10. Job J. C., Chaussain J. L., Garnier P. E., Toubian J. E. // *J. Pediatr.* — 1976. — Vol. 88. — P. 494—498.
11. Loose M. D., Terasawa E. // *Biol. Reproduct.* — 1985. — Vol. 33, N 5. — P. 1084—1093.
12. Mies R. // *Acta endocrinol.* — 1980. — Suppl. 234. — P.77.
13. Parker L. N., Odell W. D. // *Endocr. Rew.* — 1980. — Vol. 1, N 4. — P. 392—410.
14. Rabin D., Mac Neil L. N. // *J. clin. Endocrinol. Metab.* — 1981. — Vol. 52. — P. 557—561.
15. Savage D. C. L., Brook C. G. D. // *J. Endocrinol.* — 1985. — Vol. 104, Suppl. — P. 8.
16. Snyder P. J., Rudenstein R. S., Gardner D. F., Rothman J. C. // *J. clin. Endocrinol. Metab.* — 1979. — Vol. 48. — P. 864—868.
17. Stanhope R., Adams J., Jacobs H. S., Brook C. G. D. // *J. Endocrinol.* — 1985. — Vol. 104, Suppl. — P. 8.
18. Van Damme M.-P., Robertson D. M., Diczfalusy E. // *Acta endocrinol.* — 1974. — Vol. 77. — P. 655—671.
19. Wielgosz G. J., Jenner M. R., Fazekas A. T. // *J. Steroid Biochem.* — 1984. — Vol. 20, N 6—B. — P. 1411.
20. Yen S. S. C. // *Fertil. Steril.* — 1983. — Vol. 39, N 3. — P. 257—266.

Поступила 28.10.96