видимому, можно объяснить торможение базальной секреции ЛГ и ФСГ у крыс, больных диабетом, после добавления инсулина к среде. Каким образом и на каком уровне осуществляется данное влияние инсулина, остается пока неясным.

В заключение следует отметить, что полученные результаты свидетельствуют о нарушении чувствительности гонадотрофов гипофиза к ЛГ-РГ при экспериментальном диабете и возможной физиологической роли инсулина в регуляции репродуктивной функции организма на уровне гипофиза.

Выводы

1. Введение E_2 овариэктомированным самкам крыс изменяет характер ЛГ-РГ-стимулированной секреции гонадотропинов из аденогипофиза.
2. Уровень базальной, но не ЛГ-РГ-стимулированной секреции гонадотропинов повышен у крыс с экспериментальным диабетом.
3. Инсулин тормозит базальную и повышает ЛГ-РГ-стимулированную секрецию ЛГ и ФСГ у ОВК, получавших E_2, со стрептозотоцининдуцированным диабетом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ельцева Т. В., Адамская Е. И., Перышкова Т. А., Бабичев В. Н.* // Пробл. эндокринол.— 1992.— № 6.— С. 46—50.
2. *Adashi E. Y., Hsueh A. J. W., Yen S. S. C.* // Endocrinology.— 1981.— Vol. 108.— P. 1441—1449.
3. *Bestetti G., Locatelli V., Tirone F.* et al. // Ibid.— 1985.— Vol. 117.— P. 208—216.
4. *Bestetti G., Yuiker V., Locatelli V.* et al. // Diebetes.— 1987.— Vol. 36.— P. 1315—1319.
5. *Betteridge A., Wallis M.* // J. Endocr.— 1979.— Vol. 80.— P. 239—245.
6. *Chandrashekar V., Steger R. W., Bartke A.* et al. // Neuroendocrinology.— 1991.— Vol. 54.— P. 30—36.
7. *Dong Q., Lazarus R. M., Wong L. S.* et al. // J. Endocr 1991.— Vol. 131.— P. 49—55.
8. *Fallest P. C., Hiatt E. S., Schwartz N. B.* // Endocrinology.— 1989.— Vol. 124.— P. 1370—1379.
9. *Porsting M. L., Stempniak B., Guzek J. W.* // J. Physiol. (Lond.).— 1992.— Vol. 446.— P. 272.
10. *Howland B. E., Zebrowski E. J.* // Experientia.— 1980.— Vol. 36.— P. 610—611.
11. *Katayama S., Brownsheidle C. M., Wootten V.* et al. // Diabetes.— 1984.— Vol. 33.— P. 324—327.
12. *King T. S., Kang I. S.* // Biochem. Res.— 1989.— Vol. 10.— P. 333—339.
13. *Olson D. R., Blake C. A.* // Neuroendocrinology.— 1991.— Vol. 53.— P. 124—133.
14. *Sahu A., Sninsky C., Kalra P. S.* et al. // Endocrinology.— 1990.— Vol. 126.— P. 192—198.
15. *Seethalakshimi L., Menson M., Diamond D.* // J. Urol. (Baltimore).— 1987.— Vol. 138.— P. 190—194.
16. *Shenai R., Wallis M.* // Biochem. Soc. Trans.— 1974.— Vol. 2.— P. 955—950.
17. *Steger R. W., Amador A., Lam E.* et al. // Endocrinology.— 1989.— Vol. 124.—P. 1737—1743.
18. *Tesone M., Ladenheim R. G., Cheb-Terrab R.* et al. // Ibid.— 1986.— Vol. 119.— P. 2412—2416.
19. *Valdes C. T., Elkind-Hirsch K. E., Rogers D. G.* // Neuroendocrinology.— 1990.— Vol. 51.— P. 406—412.

Поступила 25.06.93

V. N. Babichev, Ye. I. Adamskaya, T. A. Peryshkova — BASAL AND LH-RH-STIMULATED GONADOTROPIN SECRETION IN OOPHORECTOMIZED FEMALE RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES

Summary. *In vitro* insulin effect on basal and LH-RH-stimulated gonadotropin secretion in oophorectomized female rats with streptozotocin diabetes administered estradiol as replacing hormone therapy was studied. The results were compared to those obtained after a similar incubation of adenohypophyses of oophorectomized rats and of oophorectomized rats administered estradiol. Estradiol was found to change the type of LH-RH-stimulated gonadotropin secretion in oophorectomized animals. Basal, but not LH-RH-stimulated gonadotropin secretion, was increased in rats with experimental diabetes as against other groups. Insulin inhibited basal and increased LH-RH-stimulated gonadotropin secretion in oophorectomized rats with streptozotocin diabetes administered estradiol. A conclusion is made about impaired sensitivity of hypophyseal gonadotrophs to LH-RH in streptozotocin diabetes and about a possible contribution of insulin to regulation of body reproductive system at the level of hypophysis.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.379-008.64-092.9-07|616.831.41+616.432+618.11|-008.6

В. Н. Бабичев, Е. И. Адамская, Т. А. Перышкова

АНАЛИЗ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДАЛЬНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ У САМОК КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ВЫЗВАННОМ ДИАБЕТЕ

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

Логическим продолжением выполненных нами ранее работ [4, 5] по анализу взаимосвязи нарушений репродуктивной системы и полового поведения у самцов крыс при диабете явились исследования по оценке состояния репродуктивной системы у самок крыс при экспериментальном диабете, вызванном введением стрептозотоцина (СТЗ). Известно, что в отличие от самцов, для самок характерны циклические изменения активности репродуктивной системы. Следовательно, не исключено, что наблюдаемые в норме различия в регуляции гонадотропной функции гипофиза у самцов и самок крыс могут объяснять тот факт, что самцы, в основном более чувствительны к гипергликемическому действию СТЗ, чем самки [13]. Кроме того, некоторые данные указывают на неодинаковые изменения в организме самцов и самок при дефиците инсулина [10]. На основании результатов морфологических и физиологических исследований G. Bestetti и соавт. [7] заключили, что у самок крыс изменения в гипофизе менее выражены, чем у самцов. Трактовка результатов, полученных разными исследователями при изучении репродуктивной системы у самок при диабете, осложнена наличием циклических изменений.

Нарушения цикличности при тяжелых формах диабета могут быть обусловлены множественными нарушениями гипоталамо-гипофизарно-гонад-

Содержание ЛГ, ФСГ, $Э_2$, Т и инсулина (ИНС) в сыворотке крови у контрольных (К) и получавших СТЗ самок крыс ($M \pm m$)

№ группы	Группа крыс	ЛГ, нг/мл	ФСГ, нг/мл	$Э_2$, пг/мл	Т, нг/мл	ИНС, мкЕД/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* (7)
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. Звездочка — достоверность различий между 1-й и 2-й, 1-й и 3-й и 2-й и 4-й группами $p<0,05$.

ной оси, включающей как структуры ЦНС, так и уровень яичников.

В работе проведено комплексное исследование функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у самок крыс со стрептозотоциновым диабетом. Для этого определяли концентрацию ядерных рецепторов половых гормонов в аденогипофизе и областях гипоталамуса, участвующих в регуляции секреции гонадотропинов по механизму обратных связей. Кроме того, у овариэктомированных самок крыс с компенсаторным введением эстрадиола ($Э_2$) и прогестерона определяли чувствительность гипофиза к люлиберину (ЛГ-РГ) с целью исключения возможного нарушения секреции стероидов на уровне яичников при диабете.

Материалы и методы

В опытах использовали беспородных половозрелых самок крыс массой тела 170—200 г, которых содержали в условиях контролируемого температурного режима (22—25 °С) и освещенности (свет с 5 до 19 ч). В ходе эксперимента все животные имели свободный доступ к пище и воде. Интактным циклирующим и овариэктомированным (через 7 дней после операции) самкам вводили (внутрибрюшинно) 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 самок — 2,7—3,6 ммоль/л). Через 14 дней после индукции диабета у самок ежедневно брали влагалищные мазки для проверки эстральной цикличности. У 65—80 % животных, больных диабетом, отмечали постоянный диэструс (Д). Материал у самок брали в 10 ч стадии $Д_1$ и 13 или 17 ч стадии проэструса (П) у контрольных животных или в предполагаемую стадию П у подопытных крыс, в вагинальных мазках которых наряду с эпителиальными клетками наблюдали много лейкоцитов. В сыворотке крови определяли концентрации половых гормонов, гонадотропинов и инсулина.

Овариэктомированным самкам, контрольным и получавшим СТЗ, через 21 день вводили половые стероиды: $Э_2$ (5 мкг в 0,2 мл масла) и через 72 ч прогестерон (20 мг в 0,2 мл масла).

После декапитации интактных животных на стадиях Д и П гипоталамические фрагменты (преоптико-переднегипоталамическая область — ПО и область медиобазального гипоталамуса — МБГ) и аденогипофизы, объединенные от 40 крыс, обрабатывали, как было описано ранее для получения ядерной фракции [2]. В качестве меченых гормонов использовали 1, 2, 6, 7-^{3}Н-тестостерон и 2, 4, 6, 7-^{3}Н-эстрадиол с высокой удельной активностью (85—105 Ки/мМ). Условия инкубирования 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 крыс декапитировали в 10 и 17 ч (через 72 и 79 ч после введения $Э_2$ соответственно) и из ткани гипоталамуса выделяли методом микропункции следующие фрагменты: медиальную часть преоптической области (МПО), аркуатное ядро (АРК) и срединное возвышение (СВ). Фрагменты объединяли от 5 животных, гомогенизировали в 250 мкл 1 н. уксусной кислоты и замораживали до определения ЛГ-РГ радиоиммунологическим методом [1]. В качестве стандарта для построения калибровочной кривой и для получения меченого антигена использовали синтетический ЛГ-РГ («Hoechst», ФРГ). Концентрацию ЛГ-РГ выражали в нанограммах на 1 мкг белка, который определяли методом M. Bradford [9].

В сыворотке крови всех групп животных измеряли содержание ЛГ и ФСГ радиоиммунологическим методом с использованием наборов NIDDK (США). Концентрацию гормонов выражали в нанограммах NIDDK-rLH-RP-3 и NIDDK-rFSH-RP-2 соответственно на 1 мл сыворотки крови. Содержание $Э_2$ и тестостерона (Т) в крови определяли наборами для радиоиммунологического анализа ESTR-Direct («Sorin», Франция) и TESTO-CT (Франция). Концентрацию гормонов выражали в пино- и нанограммах на 1 мл сыворотки соответственно. Уровень инсулина в крови определяли с помощью набора рио-ИНС-ПГ-^{125}I и выражали в микроединицах на 1 мл сыворотки. В цельной урови измеряли концентрацию глюкозы глюкозооксидазным методом на приборе «Эксан», которую выражали в миллимолях на 1 л.

Результаты обработаны статистически с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В первой серии опытов определяли содержание гонадотропинов и половых стероидов в крови у интактных и получавших СТЗ самок крыс. У экспериментальных групп животных содержание ЛГ и ФСГ в стадии $Д_1$ и предполагаемого П было снижено по сравнению с их уровнем в соответствующие стадии у интактных циклирующих крыс (см. таблицу). Кроме того отмечалось резкое снижение концентрации $Э_2$ в обеих стадиях цикла у самок, получавших СТЗ. В отличие от интактных крыс, у которых уровень Т в крови был выше в стадии П (17 ч), чем в дневные часы стадии $Д_1$, у экспериментальных самок уровень андрогена в крови был одинаковым в обеих стадиях. Таким образом, при развитии сахарного диабета у самок крыс циклические изменения уровня гонадотропинов и половых гормонов в крови практически 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. Как видно на рис. 1, *а*, в норме отмечали увеличение концентрации ядерных рецепторов $Э_2$ в ПО в 17 ч стадии П по сравнению с их уровнем в этой области в 10 ч стадии $Д_1$. У крыс, получавших СТЗ, не наблюдали такого повышения

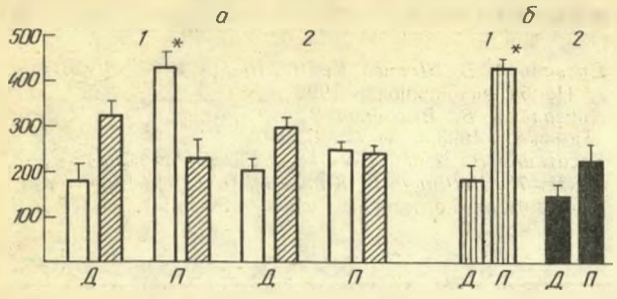

Рис. 1. Концентрация ядерных рецепторов $Э_2$ в ПО (светлые столбики), МБГ (заштрихованные столбики) (*а*) и гипофизе (*б*) контрольных самок крыс (*1*) и получавших СТЗ (*2*).

По оси ординат — связанный ^{3}H-эстрадиол в ядерной фракции (в фмоль на 1 мг ДНК); по оси абсцисс — стадия цикла. *а* — звездочка: $p<0,01$ при сравнении с концентрацией рецепторов в ПО в стадии Д у контрольной группы и в ПО в стадии П у опытной группы; *б* — звездочка: $p<0,001$ при сравнении с концентрацией рецепторов в стадии Д у контрольной группы и в стадии П у опытной группы

уровня ядерных эстрогенных рецепторов в ПО в стадии предполагаемого П. В стадии $Д_1$ число ядерных $Э_2$ связывающих мест в ПО и МБТ не различалось у контрольных и экспериментальных самок. Следует также отметить, что в стадии $Д_1$ как у контрольных самок, так и у крыс, получавших СТЗ, концентрация ядерных рецепторов эстрогенов была выше в МБГ, чем в ПО.

Наблюдающееся в норме увеличение (в 3 раза) числа $Э_2$ связывающих мест в ядерной фракции гипофиза в 17 ч стадии П отсутствовало в стадии предполагаемого П у крыс, получавших СТЗ (рис. 1, *б*).

В отношении уровня рецепторов андрогенов можно заметить, что у интактных самок концентрация ядерных рецепторов Т в гипофизе была выше в стадии П, чем в стадии $Д_1$. У крыс с диабетом уровень ядерных рецепторов андрогенов в гипофизе был одинаковым в стадиях $Д_1$ и предполагаемого П (рис. 2, *б*). При этом не обнаружено различий в числе ядерных тестестерон-связывающих мест в ПО и МБГ по стадиям у СТЗ-получавших и контрольных самок крыс (рис. 2, *а*).

Таким образом, очевидно, что развитие диабета у самок сопровождается отсутствием преовулярной волны гонадотропинов. На основании полученных нами данных можно предположить, что в основе этого процесса лежит снижение уровня $Э_2$ в крови и концентрации ядерных рецепторов $Э_2$

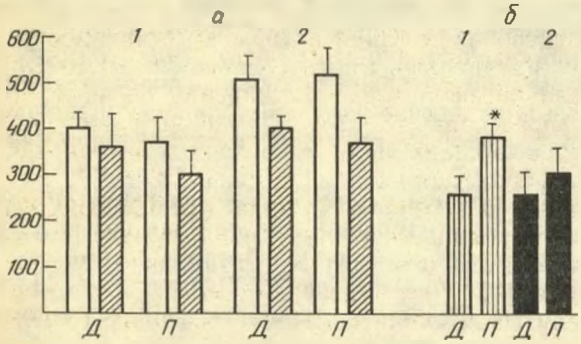

Рис. 2. Концентрация ядерных рецепторов Т в ПО (светлые столбики), МБГ (заштрихованные столбики) (*а*) и гипофизе (*б*) контрольных самок крыс (*1*) и получавших СТЗ (*2*).

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

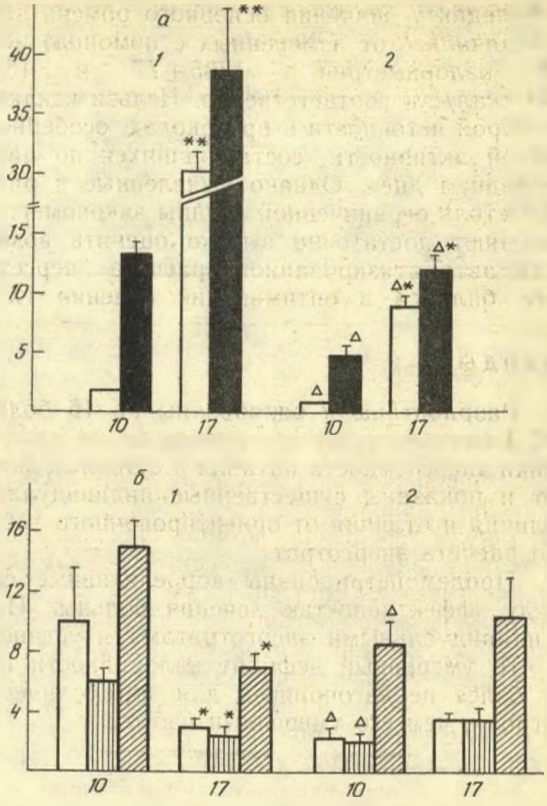

Рис. 3. Концентрация ЛГ (светлые столбики) и ФСГ (темные столбики) в сыворотке крови (*а*), а также содержание ЛГ-РГ в ПО (светлые столбики), АРК (вертикально заштрихованные столбики) и СВ (столбики с косой штриховкой) (*б*) у овариэктомированных самок крыс, получавших половые гормоны (*1*) и СТЗ (*2*).

По оси ординат: *а* — концентрация ЛГ (в нг/мл); *б* — концентрация ЛГ-РГ (в пг на 1 мкг белка); по оси абсцисс — время дня (в ч).

а, *1* — две звездочки: $p<0,001$ при сравнении с концентрациями ЛГ и ФСГ в 10 ч; *а*, *2* — одна звездочка: $p<0,01$ при сравнении с концентрациями ЛГ и ФСГ в 10 ч; *а*, *2* — треугольник — $p<0,01$ при сравнении с концентрациями ЛГ и ФСГ в контрольной группе (*1*) в те же временные интервалы.

б, *1* — одна звездочка — $p<0,01$ при сравнении с концентрацией ЛГ-РГ в соответствующей области в 10 ч; *б*, *2* — треугольник — $p<0,01$ при сравнении с концентрацией ЛГ-РГ в соответствующей области у контрольных групп (*1*) в 10 ч.

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 экспериментальным диабетом.

Ранее [3] мы показали, что андрогенные рецепторы гипофиза также играют важную роль в циклической секреции гонадотропных гормонов. И в данной работе уровень Т в крови и ядерных рецепторов Т в гипофизе был выше в 17 ч стадии П, чем в стадии $Д_1$, у интактных циклирующих самок. Концентрация же ядерных рецепторов Т не претерпевала изменений в ПО и МБГ ни в одну из стадий эстрального цикла. При дефиците инсулина в организме отсутствовали циклические изменения в уровне Т в сыворотке, при этом не наблюдали и повышения концентрации андрогенных рецепторов в предполагаемую стадию П. На основании полученных данных можно заключить, что отсутствие овуляции у самок крыс при диабете, отмечаемое многими исследователями, по крайней мере частично, обусловлено снижением кон-

центрации эстрогенных и андрогенных рецепторов в гипофизе и эстрогенных рецепторов в ПО в стадии П.

Однако полученные нами данные не позволяют ответить на вопрос, что является основной причиной этих нарушений: деструкция гонад, приводящая к снижению продукции половых гормонов, или дефицит инсулина в организме вызывает нарушение гипоталамо-гипофизарного комплекса. Для исследования этого вопроса была выполнена серия опытов на овариэктомированных самках, которым вводили половые гормоны по определенной схеме, вызывающей волну гонадотропинов, подобную той, которая наблюдается в стадии П.

Введение $Э_2$ снижало уровень ЛГ и ФСГ в крови, причем у животных, получавших СТЗ, даже в большей степени, чем у контрольных крыс. На фоне введения прогестерона отмечали развитие гонадотропинвызванной волны в 17 ч. Однако у экспериментальной группы ее амплитуда была гораздо ниже (примерно в 5 раз), чем у контрольной.

Таким образом, нарушение цикличности при диабете, хотя 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-гонадальной оси.

В следующей серии опытов мы исследовали изменения концентрации ЛГ-РГ в областях гипоталамуса, связанных с продукцией этого либерина и регуляцией секреции гонадотропинов. На рис. 3 видно, что в утренние часы, когда секреция гонадотропинов находится на базальном уровне, содержание ЛГ-РГ было более низким во всех областях у животных экспериментальной группы, чем у контрольной. В период вызванной волны гонадотропинов уровень ЛГ-РГ в группе контроля 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. Сопоставляя полученные результаты с изменениями содержания гонадотропинов в крови, можно предполагать, что повышенная секреция гонадотропинов, вызванная введением половых гормонов, сопровождается интенсивным высвобождением ЛГ-РГ в сосуды портальной системы, следствием чего является истощение ЛГ-РГ-продуцирующей системы гипоталамуса. Однако в группе экспериментальных животных уровень ЛГ-РГ в утренние часы был значительно снижен в ПО и АРК, т. е. в местах локализации клеточных тел и проводящих путей, но оставался на уровне контроля в СВ — месте высвобождения ЛГ-РГ в сосуды портальной системы. К 17 ч содержание ЛГ-РГ во всех областях не отличалось от такового 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 концентрации либерина в тех областях, которые связаны с его синтезом и транспортом. Однако снижение содержания ЛГ-РГ в СВ может быть обусловлено истощением, связанным с повышенным высвобождением ЛГ-РГ из СВ, а сниженный уровень гонадотропинов обусловлен снижением чувствительности гипофиза к ЛГ-РГ у крыс с экспериментальным диабетом.

Аналогичные результаты о снижении уровня ЛГ-РГ в СВ при экспериментальном диабете у самок крыс были получены G. Bestetti и соавт. [7]. Данные же C. Valdes и соавт. [15] о сниженной чувствительности гипофиза к экзогенному ЛГ-РГ позволяют предполагать истощение ЛГ-РГ-продуцирующей системы, связанное с повышенным высвобождением в сосуды портальной системы.

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. Подтверждением этого являются данные морфологических исследований, свидетельствующие о деструктивных изменениях в ЛГ-РГ-продуцирующих аксонах МБГ при дефиците инсулина в организме [8]. Нельзя исключить также 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 снижен синтез катехоламинов в ПО в возрасте 2—5 мес, а в более позднем возрасте — также в области МБГ и СВ [12]. В этих же областях гипоталамуса у крыс, получавших СТЗ, было отмечено изменение активности нейропептида Y [14] и серотонина [11].

Таким образом, на основании полученных результатов можно предположить, что изменение базальной и циклической секреции гонадотропинов у крыс с экспериментально вызванным диабетом связано с нарушением активности ЛГ-РГ-продуцирующей системы и рецепторного связывания на уровне гипоталамо-гипофизарного комплекса.

Выводы

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

2. При развитии сахарного диабета у циклирующих самок крыс концентрация ядерных рецепторов $Э_2$ снижалась в ПО и гипофизе. При этом число ядерных Т-связывающих мест снижалось только в гипофизе.

3. 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. Б.* // 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. *Ельцева Т. В., Адамская Е. И., Перышкова Т. А., Бабичев В. Н.* // Там же.— 1992.— № 4.— С. 46—50.
6. *Перышкова Т. А., Бабичев В. Н.* // Там же.— 1986.— № 6.— С. 41—44.
7. *Bestetti G., Locatelli V., Tirone F.* et al. // Endocrinology.— 1985.— Vol. 117.— P. 208—216.
8. *Bestetti G., Bonjon C. R., Reymond M.* et al. // Diabetes.— 1989.— Vol. 38.— P. 471—476.
9. *Bradford M.* // Analyt. Biochem.— 1976.— Vol. 272.— P. 248—254.
10. *Homo-Delarche F., Fitzpatrick F., Christeff N.* // J. Steroid Biochem.— 1991.— Vol. 40.— P. 619—637.
11. *King T. S., Rohrach D. N., Miller A. L.* et al. // Biomed. Res. 1987.— Vol. 8.— P. 137—143.
12. *King T. S., Rohrbach D. H.* // Exp. Brain Res.— 1990.— Vol. 81.— P. 619—625.
13. *Paik S. G., Michelis M. A., Kim J. T.* et al. // Diabetes.— 1982.— Vol. 31.— P. 724—729.
14. *Sahu A., Sninsky C. A., Kalra P. S.* et al. // Endocrinology.— 1990.— Vol. 126.— P. 192—198.
15. *Valdes C. T., Elkind-Hirsch K. E., Rogers D. G.* // Neuroendocrinology.— 1990.— Vol. 51.— P. 406—412.

Поступила 25.03.93

V. N. Babichev, Ye. I. Adamskaya, T. A. Peryshkova — ANALYSIS OF HYPOTHALAMO-HYPOPHYSEO-GONADAL RELATIONSHIPS IN FEMALE RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES

Summary. Hypothalamo-hypophyseo-gonadal system functional activity was studied in rats with streptozotocin diabetes. In intact rats concentrations of sex hormones nuclear receptors were measured in the hypothalamic preopticoanterior, mediobasal segments and in the adenohypophysis, as were blood serum gonadotropins and sex hormones. Estradiol and progesterone were injected to ovariectomized females and LH-RH levels measured in preopticoanterior segment of the hypothalamus, arcuate nucleus, and median eminence, as well as LH and FSH concentrations in the blood in order to detect disorders in basal and cyclic gonadotropin secretion. Streptozotocin injection to cycling females disordered the estral cycle and was associated with reduction of LH, FSH, and sex hormones basal and cyclic secretion. Estradiol nuclear receptors concentrations reduced in the preopticoanterior hypothalamus and hypophysis, the count of nuclear testosterone-binding sites reduced only in the hypophysis. Gonadotropin wave stimulated with sex steroids in ovariectomized females was reduced in diabetes because of changed activity of LH-RH-producing system. We believe that changes in basal and cyclic secretion of gonadotropins in rat females with experimental diabetes is explained by reduced activity of LH-RH-producing system and receptor binding at the level of the hypothalamo-hypophyseal complex.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.441-02:613.863]-092.9-07

Н. И. Дмитриева, Д. А. Идрисова, А. И. Вайдо, Н. В. Ширяева, Н. А. Арутюнян, Н. Г. Лопатина, В. Г. Шаляпина

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССИРОВАНИЯ У ЛИНИЙ КРЫС, СЕЛЕКТИРОВАННЫХ ПО ВОЗБУДИМОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Лаборатории онтогенеза высшей нервной деятельности и генетики высшей нервной деятельности (зав.— профессора В. Г. Кассиль и Н. Г. Лопатина) Института физиологии им. И. П. Павлова (дир — акад. В. А. Говырин), Санкт-Петербург

Ранее было показано, что селекция линий крыс по порогу возбудимости нервной системы приводит к дивергенции по исходным морфофункциональным характеристикам щитовидной железы [1] и по ее реактивности в ответ на стрессирующее воздействие, ведущее к формированию неврозоподобного состояния [2]. Высокая реактивность в ответ на длительное стрессовое воздействие непосредственно после его окончания наблюдалась у высоковозбудимых животных по сравнению с низковозбудимыми. Целью настоящего исследования, которое представляет собой логическое продолжение двух вышеупомянутых работ, явилось изучение морфофункциональных характеристик щитовидной железы в отдаленные сроки после стрессирования с одновременной оценкой содержания трийодтиронина и тироксина в сыворотке крови.

Материалы и методы

Работа выполнена на 80 крысах-самцах по 10 животных в контрольной и опытной группах во всех тестах двух линий — $НП_2$ (низкий порог возбудимости, вторая селекционная программа, 18-е поколение селекции) и $ВП_1$ (высокий порог возбудимости, первая селекционная программа, 28-е поколение селекции). Подробно методика гистологического исследования описана в наших предыдущих работах [1, 2]. Определение содержания трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4) в сыворотке крови проводили иммунолюминесцентным методом в системе Амерлайт (фирма «Амеркард», Москва — Лондон).

Результаты и их обсуждение

Результаты исследований представлены в табл. 1—3. Из них видно, что как масса щитовидной железы, так и площадь фолликулов у крыс

Таблица 1

Масса щитовидной железы (в мг на 100 г ткани) у крыс линий, селектированных по порогу возбудимости нервной системы ($M \pm m$)

Линия	Срок после окончания невротизирующего воздействия			
	2 нед		6 мес	
	контроль	опыт	контроль	опыт
$НП_2$	10,1±0,50*	9,9±0,77	10,4±1,36*	10,7±1,22
$ВП_1$	5,46±0,27	5,15±0,73	5,84±1,01	7,66±0,90

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 звездочки — достоверные различия ($p<0,05$): одна — линейные, две — между контролем и опытом