

© Н. П. ГОНЧАРОВ, В. Ю. БУТНЕВ, 1995

УДК 616.681-008.6-02:615.357:577.175.632]-092.9-07

Н. П. Гончаров, В. Ю. Бутнев

ВЛИЯНИЕ МАЛЫХ ДОЗ ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОНА НА СТАНОВЛЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ СЕМЕННИКОВ НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ ОБЕЗЬЯН

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

В последние годы во всем мире проводится интенсивное изучение биологических эффектов дегидроэпиандростерона (ДГЭА). Интерес к этому стероиду обусловлен во многом тем, что изменения его концентрации ассоциированы с развитием рака молочной железы, ожирением, гипертонией и рядом других заболеваний.

Как известно, в ранний постнатальный период у детей регистрируется высокий уровень ДГЭА, а затем он снижается и снова значительно увеличивается в период адrenaрхе. Уровень ДГЭА достигает пика к 30 годам. После 30 лет его концентрация в плазме крови уменьшается приблизительно по 60 нг/мл в год. Физиологическое значение “включения” продукции ДГЭА в раннем возрасте и ее “выключения” с возрастом остается неясным до настоящего времени.

Уже в ранних работах было показано, что в онтогенезе человека увеличение секреции свободного ДГЭА и его сульфатной формы регистрируется задолго до усиления продукции половых стероидных гормонов и гонадотропином [1, 2]. Этот феномен получил определение “адrenaрхе” по аналогии с процессом созревания функции половых желез “гонадархе”. Ряд исследователей связывают адrenaрхе с инициацией процесса полового созревания, приписывая надпочечниковым андрогенам роль пускового механизма в активации секреции половых гормонов и гонадотропинов [9, 10, 14]. Однако в более поздних работах показано, что гонадархе и адrenaрхе являются независимыми друг от друга процессами [16].

В то же время известно, что ДГЭА обладает некоторой андрогенной и анаболической активностью [8], влияя тем самым на общее развитие организма. Можно думать о его модулирующем влиянии на половое созревание. Однако существующие данные не позволяют однозначно ответить на вопрос о его значении в становлении гормональной функции половых желез в период пубертации. В настоящей работе в опытах на самцах павианов гамадрилов мы попытались смоделировать “включение” повышенной продукции ДГЭА за 1-1,5 года до начала адrenaрхе путем введения экзогенного ДГЭА в физиологических дозах, с тем чтобы проследить за состоянием гормональной функции семенников во время введения стероида и в период пубертации, который у павианов заканчивается в 4-5 лет.

Материалы и методы

Опыты проведены на 5 неполовозрелых самцах павианов гамадрилов в возрасте 2-3 лет, массой 7-9 кг. После адаптации животных к содержанию в индивидуальных стандартных метаболических клетках им подкожно вводили препарат ДГЭА в персиковом масле. 5 неполовозрелых павианов такого же возраста и массы служили контролем.

В течение первого месяца препарат вводили в дозе 1 мг/животное через день, затем на протяжении второго месяца по 3 мг также через день. Кровь для определения стероидных гормонов брали из локтевой вены до начала введения препарата, а затем перед каждым вторым введением.

Через 1 год, а затем через 2 года после окончания курса, т. е. после вступления обезьян в период пубертации, у них была взята кровь для сравнения содержания стероидных гормонов у экспериментальной и контрольной групп животных.

Радиоиммунологическим методом в крови обезьян определяли содержание тестостерона, кортизола, 11-дезоксикортизола и кортикостерона. Статистическую обработку результатов проводили общепринятым методом, используя критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Содержание основных C_{21} -стероидных гормонов, продуцируемых корой надпочечника, — кортизола, 11 — дезоксикортизола и кортикостерона не изменялось на протяжении всего периода введения ДГЭА и составляло 1078 ± 27 , 36 ± 1 , 22 ± 1 нмоль/л ($M \pm m$) соответственно.

Концентрация тестостерона, который синтезируется у неполовозрелых животных в значительной степени в коре надпочечников, также не изменялась на протяжении всего периода введения ДГЭА и непосредственно после него, составляя $2,8 \pm 0,1$ нмоль/л.

Через год после окончания введения ДГЭА, когда экспериментальные животные находились в периоде пубертации (возраст 3-4 года), была проведена оценка содержания андрогенов в крови обезьян и прироста массы тела в сравнении с контрольной группой животных аналогичного возраста, но не получавших ДГЭА. Результаты представлены на рис. 1. Установлено, что содержание тестостерона в крови пубертатных животных, которым предварительно вводили ДГЭА, было на 45% выше, чем в контрольной группе животных того же возраста. Статистически достоверные различия, однако, отсутствовали в связи с выраженными индивидуальными колебаниями в концентрации тестостерона.

Масса тела животных, получавших препарат, была достоверно выше (на 37%), чем масса тела контрольных животных.

Сравнение содержания тестостерона в крови экспериментальных и контрольных животных было проведено повторно через 2 года после окончания введения ДГЭА, т. е. в возрасте 4-5 лет, когда они вступают в период половой зрелости. Концентрация тестостерона (рис. 2) в крови животных, которым вводили ДГЭА, в этот период была в 4,7 раза выше, чем у контрольных животных той же возрастной группы ($31,4 \pm 3,1$ и $6,6 \pm 1,4$ нмоль/л соответственно, $p < 0,001$). У экспериментальных животных масса тела по-прежнему значительно превышала аналогичный показатель у обезьян контрольной группы.

Таким образом, полученные данные позволили сделать вывод, что длительное введение ДГЭА обезьянам препубертатного возраста ускоряет процесс активации функции половых желез в период пубертации и способствует более быстрому нарастанию массы тела в этот период развития.

Данные мировой литературы о влиянии надпочечниковых андрогенов на процесс полового созревания и нарастания массы тела человека и животных неоднозначны. Так, клинические наблюдения показали, что у больных с задержкой полового созревания часто отмечается и задержка нарастания секреции андрогенов надпочечниками [5, 6], а врожденная гиперплазия надпочечников сопровождается преждевременным усилением секреции гонадотропинов [4]. В то же время у детей с преждевременным адrenaрхе не наблюдалось ускорения полового созревания [15]. В работе [7] показано, что у детей с преждевременным половым созреванием или с изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом не отмечалось сопутствующего преждевременного или запаздывающего адrenaрхе.

Описанные наблюдения не исключают некоторого влияния адреналовых андрогенов на время наступления пубертации, однако исследователи [11] полагают, что физиологические уровни надпочечниковых андрогенов не оказывают выраженного действия на время наступления полового созревания.

В экспериментах, выполненных на неполовозрелых крысах с введением ДГЭА, получены более однозначные результаты. Показано, что ДГЭА приводил к выраженному повышению концентрации ЛГ, увеличению массы матки и яичников, открытию влагалища и, как правило, наступлению овуляции [12, 13]. Однако следует отметить, что в этих опытах были использованы фармакологические дозы препарата до 60 мг на 1 кг массы тела.

Использование ДГЭА — энантата при задержке роста в педиатрической практике не дало выраженного соматического эффекта, однако у детей с преждевременным адrenaрхе отмечалось ускорение костного возраста и роста тела [8].

Группой профессора Е. Болье [3] показана возможность образования прегненолона и ДГЭА тканью мозга различных животных и человека. На этом основании ими была выдвинута концепция о "нейростероидах". При этом суточные ритмы нейростероидов имеют другие временные характеристики по сравнению с ритмами

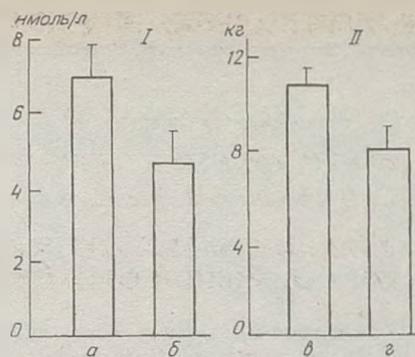


Рис. 1. Содержание тестостерона в плазме крови (I) и масса тела (II) самцов павианов гамадрилов через год после введения ДГЭА в сравнении с контрольными животными той же возрастной группы.

a — концентрация тестостерона в крови животного после введения ДГЭА; б — то же в крови контрольных животных; а — масса тела животных после введения ДГЭА; б — то же у контрольных животных.

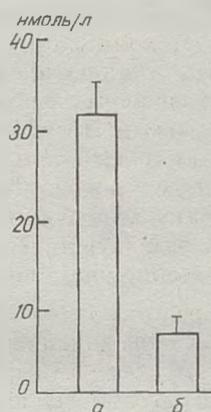


Рис. 2. Содержание тестостерона через 2 года после введения ДГЭА в крови экспериментальных (а) и контрольных (б) самцов павианов гамадрилов.

секреции прегненолона и ДГЭА надпочечниками.

Предлагаются три возможных механизма действия нейростероидов на структуры мозга: 1) включение в мембрану и изменение функции клетки; 2) превращение их в биологически активные производные; 3) способность связываться со специфическими мембранными рецепторами клеток.

Выявленное нами ускоряющее влияние физиологических доз ДГЭА на формирование гормональной функции семенников в период пубертации необходимо рассматривать с позиции вышеизложенной концепции о нейростероидах. Длительное введение ДГЭА в период препубертации приводит к активации определенных структур мозга, входящих в лимбическую систему, с последующим "включением" системы гипоталамус — гипофиз — половые железы.

Выводы

1. Длительное введение физиологических доз ДГЭА за 1 год до начала адrenaрхе приводит к активации системы гипофиз — гонады в период

пубертации, что сопровождается повышенной продукцией тестостерона и нарастанием массы тела.

2. Наиболее выраженный эффект отсроченной активации секреции тестостерона проявляется в начале полового созревания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Albright F., Smith P. H., Fraser R. // Amer J. med. Sci. — 1942. — Vol. 204. — P. 625-648.
2. Albright F. // Ann. intern. Med. — 1947. — Vol. 27. — P. 861-882.
3. Baulieu E. E., Robel P., Vatier O. et al. // Receptor-Receptor Interactions: Proceedings of the International Wenner-Gren Symposium / Eds K. Fuxe, L. F. Agnati. — Stockholm, 1987. — P. 89-104.
4. Boyar R. M., Finkelstein J. W., David R. et al. // New Engl. J. Med. — 1973. — Vol. 289. — P. 282-286.
5. Cohen H. N., Wallase A. M., Beatal G. H. et al. // Lancet. — 1981. — Vol. 1. — P. 689-692.
6. Copeland A. C., Paunier L., Sizonenko P. C. // J. Pediat. — 1977. — Vol. 91. — P. 985-990.
7. Counts D. R., Pescovitz O. H., Barnes K. M. et al. // J. clin. Endocr. — 1987. — Vol. 64. — P. 1174-1176.
8. Cutler G. B., Schiebinger R. J., Albertson B. D. et al. // Control of the Onset of Puberty / Eds M. G. Grumbach et al. — London, 1990. — P. 507-533.
9. Ducharme J. R., Forest M. G. et al. // J. clin. Endocr. — 1976. — Vol. N 3. — P. 468-476.
10. Forest M. G., Saez J. M., Bertrand J. // Some Aspects of Hypothalamic Regulation of Endocrine Functions / Ed. P. Franchimont. — Stuttgart, 1975. — P. 339-366.

11. Grumbach M. M., Richards G. E., Conte F. A., Kaplan S. L. // The Endocrine Function of the Human Adrenal Cortex / Eds V. H. T. James et al. — London, 1978. — P. 583-612.
12. Knudsen J. F., Mahesh Virendra B. // Endocrinology. — 1975. — Vol. 97, N 2. — P. 458-468.
13. Kraulis J., Traikov H., Sharpe M. et al. // Ibid. — 1978. — Vol. 103. — P. 1822-1828.
14. de Peretti E., Forest M. G. // J. clin. Endocr. — 1976. — Vol. 43. — P. 982-991.
15. Silverman S. H., Migeon C., Rosenberg E., Wilkins L. // Pediatrics. — 1952. — Vol. 10. — P. 426-431.
16. Sizonenko P. C. // Control of the Onset of Puberty III: Proceedings of the 3-d International Conference on the Control of the Onset of Puberty. — Amsterdam, 1989. — P. 375-385.

Поступила 20.05.94

N. P. Goncharov, V. Yu. Butnev — EFFECTS OF LOW DEHYDROEPIANDROSTERONE DOSES ON THE DEVELOPMENT OF THE GONADAL HORMONAL FUNCTION OF YOUNG MONKEYS

S u m m a r y. The effect of prolonged administration of dehydroepiandrosterone (DHEA) to young male Papyo hamadryas on the subsequent course of sexual maturation was studied. Blood levels of testosterone, hydrocortisone, corticosterone, and 11-deoxyhydrocortisone were radioimmunoassayed over the course of DHEA administration and after it. No appreciable changes in the said steroid compounds were observed during DHEA administration and soon after it. One year after DHEA administration, when the animals were in the pubertal stage, they had higher testosterone levels in the blood and a statistically higher mass in comparison with age-matched control monkeys. The most marked differences in testosterone levels were observed 2 years after DHEA administration, when the animals grew adult. Their testosterone levels surpassed the normal value by 4.7 times. The authors consider the effect of physiologic doses of DHEA the gonadal hormonal function from the "neurosteroid" concept viewpoint.

© С. В. ШИРШЕВ, 1995

УДК 612.017.1.06:577.175.3/8].08

С. В. Ширшев

РОЛЬ ГОРМОНАЛЬНО-ЦИТОКИНОВЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ФОРМИРОВАНИИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

Лаборатория иммунологии (зав. Н. Н. Кеворков)
Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, Пермь

В последнее время показано, что плацента наряду с белково-пептидными гормонами секретирует разнообразные цитокины [6, 12], которые в обычных условиях являются продуктами клеток лимфомиелоидного комплекса. Как гормоны, так и цитокины дают выраженные иммуномодулирующие эффекты [1, 4]. В фето-плацентарном компартменте, несущем признаки генетической чужеродности, активность иммунокомпетентных клеток матери модулируется комплексом биологически значимых соединений, среди которых в первую очередь можно выделить гормон беременности — хорионический гонадотропин (ХГ) и интерфероны (ИНФ) 1-го типа. Эти белки продуцируются трофобластом на протяжении всего периода беременности [5, 6, 12], причем ИНФ- α избирательно усиливает эктопическую секрецию β -субъединицы ХГ, прямо влияя на экспрессию гена ХГ [7].

Известно, что ИНФ- α и ИНФ- β не только обладают противовирусной активностью, но и дают иммуномодулирующий эффект, близкий таковому ХГ [3]. Однако совместное гормонально-ци-

токиновое действие на лимфоидные клетки не оценивалось. По-видимому, подобное воздействие имеет место в гестационный период, а при беременности, осложненной вирусной инфекцией, приобретает решающее значение.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния ИНФ 1-го типа и ХГ, а также их совместного воздействия на уровень адаптивного первичного иммунного ответа.

Материалы и методы

Опыты проводили на мышках-самках линии СВА массой 20-22 г. ХГ ("Profasi", Serano, Италия) в концентрациях 10 или 50 МЕ/мл вносили в краткосрочную макрокультуру спленоцитов ($2 \cdot 10^7$) клеток на 4 мл среды 199) и инкубировали при 37°C в течение 1 ч. Затем клетки трижды отмывали средой 199 и концентрировали из расчета $2 \cdot 10^7$ клеток в 0,5 мл питательной среды для совместного с антигеном (эритроциты барана $2 \cdot 10^8$) внутривенного введения сингенным, летально облученным (219,3 мКл/кг) реципиентам.

Функциональную активность клеток оценивали по уровню адаптивного иммунного ответа на 4-5-е сутки с момента сингенного переноса методом локального гемолиза в геле агарозы [9].