

## ◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© Т. Г. АМСТИСЛАВСКАЯ, Н. К. ПОПОВА. 2003

УДК 612.621.5.06:612.616.311:577.175.823

Т. Г. Амстиславская, Н. К. Попова

РОЛЬ ОТДЕЛЬНЫХ ТИПОВ СЕРТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ  
В ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРИСУТСТВИЕМ САМКИ АКТИВАЦИИ  
ГИПОФИЗАРНО-СЕМЕННИКОВОГО КОМПЛЕКСА МЫШЕЙ<sup>1</sup>

Лаборатория феногенетики поведения (зав. — проф. Н. К. Попова) Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

Помещение рецептивной самки в отсек клетки, разделенной перегородкой, не допускающей физического контакта, но позволяющей ее видеть и обонять, вызвало у самцов мышей повышение уровня тестостерона в крови. Селективный агонист 5-HT<sub>1A</sub>-серотониновых рецепторов 8-OH-DPAT (0,1 мг/кг) и смешанный 5-HT<sub>1A/1B</sub>-агонист элтопразин (3,0 и 10,0 мг/кг) блокировали активирующее влияние предъявляемой самки на гипоталамо-гипофизарно-семенниковый комплекс (ГГСК) самца, а антагонист 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов p-MPPI (0,2 мг/кг) предотвращал ингибирующие эффекты 8-OH-DPAT и элтопразина. Агонист 5-HT<sub>1B</sub>-рецепторов CGS-12066A (1,0 и 2,0 мг/кг) не оказывал влияния, в то время как смешанный агонист 5-HT<sub>1B/2C</sub> TFMPP (5,0 мг/кг) блокировал повышение уровня тестостерона в крови самца в ответ на предъявление самки. Антагонист 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов кетансерин (1,0 и 2,0 мг/кг) предотвращал вызываемое присутствием самки повышение уровня тестостерона. Антагонист 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов ондансетрон (0,05 и 0,1 мг/кг) повышал исходный уровень тестостерона в плазме крови, но блокировал вызываемую рецептивной самкой активацию ГГСК. Сделано заключение о вовлечении 5-HT-рецепторов в регуляцию половой активации самцов. При этом разные типы и даже подтипы одного и того же типа 5-HT-рецепторов оказывают на индуцируемую рецептивной самкой активацию ГГСК различное, как ингибирующее, так и активирующее действие. Блокирование активации ГГСК, вызываемое присутствием самки, реализуется, по-видимому, с вовлечением 5-HT<sub>1A</sub>- и 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторов, активация — с участием 5-HT<sub>2A</sub>- и 5-HT<sub>3</sub>-типов рецепторов.

Placement of a sexually receptive female mouse behind a partition that prevents physical contacts, but permits it to see and smell caused an increase in the blood levels of testosterone in male mice. The selective 5-HT<sub>1A</sub>-serotonin receptor agonist 8-OH-DPAT (0.1 mg/kg) and the mixed 5-HT<sub>1A/1B</sub> agonist eltopazine, 3.0 and 10.0 mg/kg, blocked the activating effect of female exposure on the male pituitary-testicular system. The 5-HT<sub>1A</sub>-receptor agonist p-MPPI (0.2 mg/kg) prevented the inhibitory effects of 8-OH-DPAT and eltopazine. The 5-HT<sub>1B</sub>-receptor agonist CGS-12066A (1.0 and 2.0 mg/kg) exerted no effect while the mixed 5-HT<sub>1B/2C</sub>-receptor agonist TFMPP (5.2 mg/kg) inhibited a female-induced increase in the levels of male blood testosterone. The 5-HT<sub>2A</sub>-receptor agonist ketanserin (1.0 and 2.0 mg/kg) prevented a female-induced increase in the levels of testosterone. The 5-HT<sub>3</sub>-receptor agonist ondansetron (0.05 and 0.1 mg/kg) elevated the baseline level of plasma testosterone, but blocked receptive female-induced activation of the male hypothalamic-pituitary-testicular system (HPTS). It is concluded that 5-HT<sub>1A</sub>-receptors are involved in the control of male sexual activation. At the same time different types and even subtypes of the same type of 5-HT-receptors produce varying inhibitory and activating effects on the receptive female-induced activation of HPTS. Blocking of the female-induced activation of HPTS seems to be realized by involving 5-HT<sub>1A</sub>- and 5-HT<sub>2C</sub>-receptors and its activation occurs with the participation of 5-HT<sub>2A</sub>- and 5-HT<sub>3</sub>-receptors.

Главным фактором, инициирующим половое поведение у грызунов, являются феромоны самки, воспринимаемые самцом с помощью обоняния [2]. Установлено, что одно присутствие находящейся в эструсе самки за разделяющей животных и не допускающей физического контакта перегородкой вызывает у самцов мышей активацию гипоталамо-гипофизарно-семенникового комплекса (ГГСК) и повышение уровня тестостерона в периферической крови [3, 4]. Ранее нами было показано, что активирующее влияние присутствия рецептивной самки на уровень тестостерона в крови осуществляется с вовлечением люлибериновых рецепторов трансденогипофизарным путем [1]. Основная роль в этом процессе принадлежит гипоталамусу, который принимает непосредственное участие и в регулировании эмоционально-мотивационных реакций организма. В таких условиях в регуляции эндокринной функции семенников способны участвовать адренергические механизмы, причем выражен-

ность их влияния зависит от наследственных особенностей самца [12]. Гипоталамус является одной из наиболее богатых катехоламинами областей мозга, но, кроме того, он иннервируется и серотонинергическими волокнами, наиболее высокая концентрация которых отмечена в латеральной, медиальной и инфундибулярной областях [15]. В латеральной гипоталамической области серотонинергические волокна сосредоточены в медиальном пучке переднего мозга, через который осуществляется связь гипоталамуса со структурами лимбического мозга, коры и ствола мозга [14]. Вовлечение серотонинергической системы в регуляцию различных компонентов полового поведения является хорошо известным фактом [5]. В то же время четкого представления о роли серотонина в возникновении и поддержании половой активации не существует.

В последние годы молекулярно-биологическими методами выявлен значительный полиморфизм серотониновых (5-HT) рецепторов [9]. В литературе накоплены данные о том, что различные типы и даже подтипы одного и того же типа 5-HT-рецепторов мозга могут принимать участие в регуляции физиологических функций, оказывая различное влияние [6]. Существование гетерогенных 5-HT-рецепторов, различающихся генами, системами вторичных посредников и региональным распределением, поднимает множество вопросов, одним из которых является выявление роли отдельных типов и подтипов серотониновых рецепторов в эндокринной регуляции половой системы.

<sup>1</sup>Работа поддержана Государственной программой Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 99-04-49932). Авторы благодарят компанию "Glaxo" (Англия) за предоставленный в дар ондансетрон, а также признательны научному сотруднику Института цитологии и генетики СО РАН В. В. Булыгиной за консультации по статистической обработке полученных результатов.

Целью настоящего исследования было изучение роли различных типов 5-HT<sub>1</sub>- (5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>1B</sub>), 5-HT<sub>2</sub>- (5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> и 5-HT<sub>2C</sub>) и 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов в активации ГГСК самцов мышей, вызываемой присутствием рецептивной самки. Эти 3 типа 5-HT-рецепторов различаются контролирующими их генами, способом передачи сигнала (рецепторы 5-HT<sub>1</sub>-типа подавляют активность аденилатциклазы, 5-HT<sub>2</sub>-рецепторы стимулируют фосфолипазу С, а 5-HT<sub>3</sub>-рецепторы непосредственно встроены в ионные каналы) и чувствительностью к различным агонистам и антагонистам [9]. Исследование было проведено путем изучения влияния селективных 5-HT<sub>1A</sub>-агониста 8-ОН-ДРАТ [9] и антагониста р-MPPI [10], агониста 5-HT<sub>1A/1B</sub>-рецепторов элтопризина [8], селективного 5-HT<sub>1B</sub>-агониста CGS 12066A [13], агониста 5-HT<sub>1B/2C</sub>-рецепторов TFMPP [8], селективных антагонистов 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов кетансерина [7] и 5-HT<sub>3</sub>-антагониста ондансетрона [8] на возникающее при предъявлении самки повышение уровня тестостерона в периферической крови самцов мышей.

#### Материалы и методы

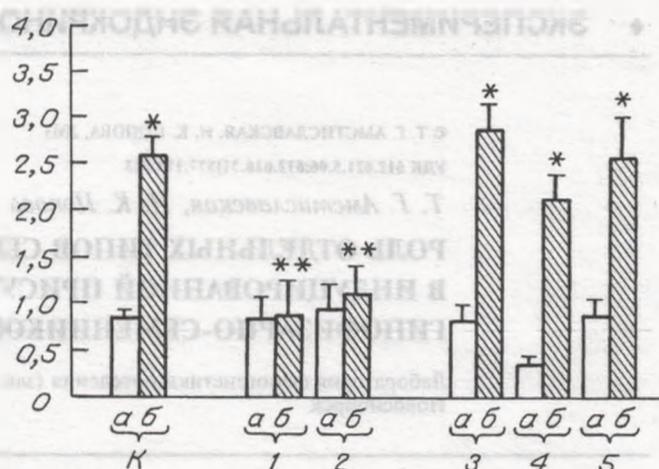
Опыты проводили на самцах мышей линии СВА в возрасте 2,5–3 мес. Животных содержали в стандартных условиях вивария Института цитологии и генетики СО РАН в группах по 8 самцов при естественном освещении и со свободным доступом к воде и пище.

За 5 дней до опыта с целью снятия эффекта социальных взаимоотношений, которые устанавливаются в микропопуляциях, самцов мышей помещали в отдельные клетки, разделенные пластиковой перегородкой с отверстиями на 2 половины. В день эксперимента к каждому самцу в свободную половину клетки подсаживали самку линии BALB/c в состоянии эструса, вызванного введением за 24 ч до опыта 10 ЕД хорионического гонадотропина (профаза, "Serono", Италия). Все используемые селективные агонисты и антагонисты вводили внутрибрюшинно за 20 мин до подсаживания самки. В отдельной серии опытов изучали эффекты исследованных препаратов на исходный уровень тестостерона в крови; в этих сериях, как и в опытах с самкой, животных декапитировали через 40 мин после введения препаратов. Фармакологический анализ первого типа 5-HT-рецепторов проводили с использованием селективных агониста 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов 8-ОН-ДРАТ (0,1 мг/кг; "Research Biochemicals Inc.", США) и антагониста р-MPPI HCl (0,2 мг/кг; "Research Biochemicals Inc.", США); смешанного агониста 5-HT<sub>1A/1B</sub>-рецепторов элтопризина (3,0 и 10,0 мг/кг; "Duphar", Англия); смешанного агониста 5-HT<sub>1B/2C</sub>-рецепторов TFMPP (5,0 мг/кг; "Duphar", Англия); селективного агониста 5-HT<sub>1B</sub>-рецепторов CGS-12066A-малеата (1,0 и 2,0 мг/кг; "Research Biochemicals Inc.", США). Для выявления роли 5-HT<sub>2</sub>-рецепторов использовали селективный антагонист 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов кетансерина тарtrat (1,0 и 2,0 мг/кг; "Janssen Pharmaceutica", Бельгия). Участие 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов в активации ГГСК при половой активации оценивали с помощью блокатора этого типа рецепторов ондансетрона (0,05, 0,1 и 0,5 мг/кг; "Glaxo", Англия). 8-ОН-ДРАТ, CGS-12066A, элтопризин, TFMPP растворяли в физиологическом растворе, кетансерин и ондансетрон — в дистиллированной воде, р-MPPI — в 1 капле 10 н. HCl и доводили дистиллированной водой до нужной концентрации, нейтрализуя 9 н. NaOH до окончательного pH раствора 3,5. Контрольным животным в тех же условиях вводили аналогичные объемы физиологического раствора, дистиллированной воды или растворителя.

Через 20 мин после подсаживания в соседний отсек самки или через соответствующее время в контрольных опытах самцов мышей декапитировали и собирали кровь из туловища. Плазму крови хранили при -18°C до анализа. Уровень тестостерона в плазме периферической крови определяли радиоиммунологическим методом с применением <sup>3</sup>H-тестостерона ("Amersham") и высокоспецифичной антисыворотки. Статистическую обработку результатов проводили с помощью дисперсионного анализа (ANOVA/MANOVA, Statistica, 5) с post-hoc-сравнением групповых средних (Newman-Keul-test). Независимыми факторами были дозы препаратов и наличие самки за перегородкой.

#### Результаты и их обсуждение

Появление самки за перегородкой вызывало, как это было показано и раньше [3, 4], значительное повышение уровня тестостерона в периферической крови самца: через 20 мин после предъявления самки концентрация тестостерона в крови самцов



Изменение уровня тестостерона в крови самцов мышей в ответ на предъявление рецептивной самки после воздействия агонистами 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов 8-ОН-ДРАТ и элтопризином и селективным антагонистом этих рецепторов р-MPPI.

K — контроль; 1 — 8-ОН-ДРАТ (0,1 мг/кг); 2 — элтопризин (3 мг/кг); 3 — р-MPPI (0,2 мг/кг); 4 — р-MPPI (0,2 мг/кг) + 8-ОН-ДРАТ (0,1 мг/кг); 5 — р-MPPI (0,2 мг/кг) + элтопризин (3 мг/кг).

\* —  $p < 0,001$  по сравнению с исходным уровнем; \*\* —  $p < 0,001$  по сравнению со значениями гормона при половой активации в контрольной группе.

a — исходный уровень; б — половая активация.  
По оси ординат — уровень тестостерона (в нг/мл).

линии СВА увеличилась почти в 2 раза (с  $2,50 \pm 0,56$  до  $4,84 \pm 0,38$  нг/мл;  $p < 0,001$ ). Введение физиологического раствора или других растворителей, использованных в данной работе, несколько снижая абсолютные значения, не влияло на вызываемое самкой повышение тестостерона в крови.

Участие 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов в половом возбуждении вызывает особый интерес, поскольку имеются сведения об их участии в половом поведении самцов мышей и крыс [5]. Было установлено ингибирующее действие 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов на индуцируемую присутствием рецептивной самки активацию ГГСК. Двухфакторный анализ показал, что на вызываемое самкой повышение уровня тестостерона в плазме крови самцов мышей ингибирующее действие оказывает как селективный агонист 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов 8-ОН-ДРАТ ( $F_{4,99} = 9,83$ ;  $p < 0,001$ ; см. рисунок), так и смешанный агонист 5-HT<sub>1A/1B</sub>-рецепторов элтопризин ( $F_{2,52} = 10,68$ ;  $p < 0,001$ ; см. таблицу). Взаимодействие факторов свидетельствует о том, что агонисты по-разному влияют на уровень тестостерона в присутствии и в отсутствие самки: не влияя на исходный уровень гормона, агонисты 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов достоверно снижали его в условиях полового возбуждения. Post-hoc-анализ показал отсутствие активирующего влияния рецептивной самки на ГГСК самцов мышей, обработанных агонистами 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов ( $p > 0,05$  по сравнению с животными с пустым соседним отсеком).

Введение антагониста 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов р-MPPI не препятствовало повышению уровня тестостерона в условиях половой активации ( $p < 0,001$ ; см. рисунок). Однако р-MPPI полностью предотвращал проявление ингибирующего влияния 8-ОН-ДРАТ и элтопризина на реакцию гипоталамо-гипофизарно-семенниковой системы (см. рисунок). Эти результаты хорошо соотносятся имеющимся данным о механизме действия этого селективного антагониста 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов, который назван "молчащим" 5-HT<sub>1A</sub>-антагонистом: р-MPPI ингибирует способность селективного агониста 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов 8-ОН-ДРАТ угнетать стимулированную форсколином аденилатциклазную активность, но при этом сам по себе на активность аденилатциклазы не влияет [10]. По данным двухфакторного анализа концентрация тестостерона в эксперименте по совместному введению блокатора и агонистов 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов зависела и от препарата ( $F_{7,222} = 4,19$ ;  $p < 0,001$ ) и от присутствия самки ( $F_{1,222} = 126,96$ ;  $p < 0,001$ ). Достоверное взаимодействие факторов ( $F_{7,222} = 4,27$ ;  $p < 0,01$ ) указывает на то, что влияние препаратов на уровень тестостерона в крови в присутствии самки отличается от такового при пустом соседнем отсеке. Post-hoc-сравнение в рамках двухфакторного анализа подтвердило достоверность различий в значениях гормона при пустом отсеке и

Уровень тестостерона (в нг/мл) в плазме периферической крови при изменении активности серотонинергической системы у самцов мышей в условиях половой активации ( $M \pm m$ )

Препарат	Доза, мг/кг	Уровень тестостерона, нг/мл	
		исходный уровень	половая активация
Физиологический раствор	3,0	0,84 ± 0,115 (15)	2,77 ± 0,284 (11)***
	Элтопризин	10,0	0,96 ± 0,256 (8)
Физиологический раствор	3,0	0,83 ± 0,254 (8)	0,78 ± 0,245 (8)***
	TFMPP	5,0	0,84 ± 0,115 (15)
Физиологический раствор	5,0	1,06 ± 0,163 (8)	1,16 ± 0,256 (8)***
	CGS-12066A	1,0	1,57 ± 0,392 (7)
Дистиллированная вода	1,0	1,25 ± 0,270 (9)	3,41 ± 0,832 (9)***
	Кетансерин	2,0	1,29 ± 0,337 (9)
Дистиллированная вода	1,0	0,79 ± 0,134 (17)	2,07 ± 0,248 (25)***
	Ондансетрон	2,0	0,49 ± 0,098 (8)
Ондансетрон	0,05	0,83 ± 0,087 (10)	2,59 ± 0,320 (10)**
	0,1	1,80 ± 0,284 (9)*	1,58 ± 0,244 (9)
	0,5	1,66 ± 0,487 (10)	2,15 ± 0,366 (10)
		0,81 ± 0,136 (9)	2,66 ± 0,416 (10)**

Примечание. В скобках — число животных. \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  по сравнению с исходным уровнем; # —  $p < 0,05$ ; ### —  $p < 0,001$  по сравнению с соответствующим растворителем.

половой активации. Уровень тестостерона повышался в присутствии самки во всех группах ( $p < 0,001$ ), кроме 8-ОН-ДРАТ и элтопризина ( $p > 0,05$ ). Однофакторный дисперсионный анализ четко показал влияние 8-ОН-ДРАТ и элтопризина на вызванную самкой половую активацию ( $F_{7,104} = 4,44$ ;  $p < 0,001$ ) и отсутствие влияния препаратов на исходный уровень тестостерона ( $F_{7,118} = 1,63$ ;  $p > 0,05$ ) и на группу животных с предварительной блокадой 5-НТ<sub>1A</sub>-рецепторов р-МППИ ( $p > 0,05$ ).

Из проведенного эксперимента следует, что ингибирующий эффект смешанного агониста 5-НТ<sub>1A/1B</sub>-рецепторов элтопризина связан со стимуляцией 5-НТ<sub>1A</sub>-типа рецепторов, поскольку введение селективного агониста 5-НТ<sub>1B</sub>-рецепторов CGS-12066A существенно не влияло на гормональный ответ ( $F_{2,45} = 0,315$ ;  $p > 0,05$ ) и появление самки вызывало повышение уровня тестостерона в крови, сходное с повышением уровня тестостерона у мышей после введения физиологического раствора ( $p < 0,001$ , см. таблицу). Подтверждают специфичность вовлечения 5-НТ<sub>1A</sub>-рецепторов в качестве факторов, ингибирующих активацию гипоталамо-гипофизарно-семенниковой системы, и опыты с предварительным введением антагониста этого типа рецепторов р-МППИ, предотвращавшего ингибирующее влияние 8-ОН-ДРАТ и элтопризина на повышение уровня тестостерона в крови (см. рисунок).

Результаты фармакологического анализа с применением селективного антагониста 5-НТ<sub>1A</sub>-рецепторов показали, что в условиях возникновения полового возбуждения эти рецепторы не активированы, так как их блокада не влияет на вызываемое рецептивной самкой повышение уровня тестостерона в крови, но предотвращает ингибирующее действие агонистов этого типа рецепторов. Можно предположить, что в естественных условиях активация 5-НТ<sub>1A</sub>-рецепторов, предотвращающая активирование ГГСК, происходит в состоянии стресса, тревожности и депрессии, в регуляции которых хорошо установлено участие 5-НТ<sub>1A</sub>-рецепторов [11].

Интересным оказался и факт отсутствия активации ГГСК в ответ на предъявление рецептивной самки после применения смешанного агониста 5-НТ<sub>1B/2C</sub>-рецепторов TFMPP. Не влияя на исходный уровень гормона ( $F_{1,21} = 1,33$ ;  $p > 0,05$ ), он оказывал ингибирующее действие при половой активации ( $F_{1,17} = 16,17$ ;  $p < 0,001$ ; см. таблицу). Вероятно, свое влияние он опосредует через 5-НТ<sub>2C</sub>-рецепторы, поскольку 5-НТ<sub>1B</sub>-рецепторы, по-видимому, не участвуют в регуляции ГГСК при половой активации, что было показано в экспериментах с введением селективного агониста этого типа рецепторов CGS-12066A.

Блокирование активации ГГСК в ответ на предъявление самки происходило и после введения селективного антагониста

5-НТ<sub>2A</sub>-рецепторов кетансерина (см. таблицу). Эти данные свидетельствуют о вовлечении 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторов в модуляцию начального этапа полового поведения. Поскольку антагонист этого типа рецепторов оказывал ингибирующее действие, можно полагать, что стимулирующее действие самки на ГГСК самца в определенной степени связано с активацией 5-НТ<sub>2A</sub>-рецепторов. Важно отметить, что разные подтипы одного и того же 5-НТ<sub>2</sub>-типа действуют противоположным образом: через 5-НТ<sub>2A</sub>-подтип, по-видимому, опосредуется активирующее влияние серотонина на половую активацию, а 5-НТ<sub>2C</sub>-рецепторы вовлечены в ингибирующие механизмы. Это дает основание предполагать их реципрокное влияние на регуляцию половой активации ГГСК.

Свособразным оказалось влияние антагониста 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов ондансетрона (см. таблицу). В дозе 0,5 мг/кг ондансетрон не оказывал влияния ни на исходный уровень тестостерона, ни на активирующее действие самки — уровень тестостерона в периферической крови не отличался от такового у контрольных мышей, которым вводили дистиллированную воду. Тем не менее взаимодействие факторов ( $F_{3,69} = 4,65$ ;  $p < 0,01$ ) при проведении двухфакторного анализа (дозы препарата и присутствие самки за перегородкой) показало разное влияние ондансетрона на уровень гормона в присутствии и в отсутствие самки. Однофакторный дисперсионный анализ выявил влияние препарата на исходный уровень тестостерона ( $F_{3,34} = 3,07$ ;  $p < 0,05$ ) и его отсутствие при предъявлении самки. Повышая исходный уровень гормонов в крови, меньшие дозы ондансетрона одновременно блокировали активирующий эффект рецептивной самки (см. таблицу).

Таким образом, антагонисты и агонисты 5 из 6 изученных подтипов 5-НТ-рецепторов существенно влияли на экспрессию вызываемой рецепторной самкой половой активации самцов. При этом разные типы и даже подтипы одного и того же типа 5-НТ-рецепторов оказывали на индуцируемую рецептивной самкой активацию ГГСК различное, как ингибирующее, так и активирующее, действие. Блокирование активации ГГСК, вызываемое присутствием самки, реализуется, по-видимому, с вовлечением 5-НТ<sub>1A</sub>- и 5-НТ<sub>2C</sub>-рецепторов, активация — с участием 5-НТ<sub>2A</sub>- и 5-НТ<sub>3</sub>-типов рецепторов. Эти результаты дают основание полагать существование реципрокной регуляции половой активации самцов, осуществляемой различного типа 5-НТ-рецепторами в пределах серотонинергической системы мозга.

Полученные данные привлекают внимание к агонистам и антагонистам разных типов 5-НТ-рецепторов как к возможным препаратам, которые могут быть использованы для фармакологической коррекции гормональных нарушений половой активации, тем более что некоторые из этих препаратов уже нашли клиническое применение. Так, агонисты 5-НТ<sub>1A</sub>-рецепторов широко используются при лечении депрессий и тревожности.

## Выводы

1. Серотониновые рецепторы вовлечены в регуляцию половой активации самцов мышей.
2. Разные типы и подтипы 5-НТ-рецепторов оказывают различное, как ингибирующее, так и активирующее, действие на вызываемую присутствием рецепторной самки активацию ГГСК самцов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Амстиславская Т. Г., Осадчук А. В., Науменко Е. В. // Пробл. эндокринолог. — 1989. — Т. 35, № 6. — С. 63—66.
2. Новиков С. Н. Феромоны и размножение млекопитающих. Л., 1988.
3. Осадчук А. В., Науменко Е. В. // Докл. АН СССР. — 1981. — Т. 258, № 3. — С. 746—749.
4. Попова Н. К., Амстиславская Т. Г., Кучерявый С. А. // Журн. высш. нерв. деят. — 1998. — Т. 48, № 1. — С. 84—90.
5. Ahlenius S., Larsson K., Wijkstrom A. // Eur. J. Pharmacol. — 1991. — Vol. 210, N 2—3. — P. 259—266.
6. Barnes N. M., Sharp T. // Neuropharmacology. — 1999. — Vol. 39, N 8. — P. 1083—1152.
7. Baxter G., Kennett G., Blaney F., Blackburn T. // Trends Pharmacol. Sci. — 1995. — Vol. 16, N 3. — P. 105—110.
8. Griebel G. // Pharmacol. and Ther. — 1995. — Vol. 65. — P. 319—395.
9. Hoyer D., Clarke D. E., Fozard J. R. et al. // Pharmacol. Rev. — 1994. — Vol. 46, N 2. — P. 157—200.
10. Kung M. P., Frederick D., Mu M. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1995. — Vol. 272. — P. 429—437.

11. Kurtz N. // Serotonin 1A Receptors in Depression and Anxiety / Eds S. M. Stahl et al. — New York, 1992. — P. 163—170.  
 12. Naumenko E. V., Amstislavskaya T. G., Osadchuk A. V. // Exp. Clin. Endocrinol. — 1991. — Vol. 97. — P. 1—12.  
 13. Neale R. F., Fallon S., Boyar W. et al. // Eur. J. Pharmacol. — 1987. — Vol. 136. — P. 1—9.

14. Rodriguez M., Castro R., Hernandez G., Mas M. // Physiol. Behav. — 1984. — Vol. 33, N 1. — P. 5.  
 15. Steinbusch H. W. M., Nieuwenhuys R. // Serotonin: Current Aspects of neurochemistry and Function / Eds B. Haber et al. — New York, 1981.

Поступила 19.11.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003  
 УДК 616-002-092:612.017.1]-02:613.863]-092.9

С. В. Гейн, Т. А. Симоненко, С. П. Тендрякова

**ВЛИЯНИЕ РОТАЦИОННОГО СТРЕССА НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА. РОЛЬ ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

Лаборатории электронной микроскопии и радиоизотопных исследований (зав. — канд. биол. наук Н. С. Чурилова) и экологической иммунологии (зав. — проф. Н. Н. Кеворков) Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН, Пермь. Кафедра микробиологии и иммунологии (зав. — акад. РАН В. А. Черешнев) Пермского государственного университета

*В эксперименте на беспородных мышцах-самцах изучено влияние блокады δ-, μ-, κ-опиатных рецепторов в модели ротационного стресса на антителообразование, гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) изменение числа антителообразующих (АОК) и ядросодержащих клеток лимфатических узлов и селезенки при локальной форме иммунного ответа. Выявлено, что ротационный стресс приводил к слабовыраженному угнетению иммунного воспаления при ГЗТ, значительному увеличению числа АОК и ядросодержащих клеток в регионарных лимфатических узлах без изменения титра антител в периферической крови. Блокада δ-, μ-, κ-опиоидных рецепторов налоксоном отменяла эти эффекты стресса. Высказано предположение о том, что отмена стимулирующего влияния ротационного стресса на количество АОК и депрессии ГЗТ может быть связана с блокадой эффектов β-эндорфина и мет-энкефалина, действующих преимущественно через стимуляцию δ-рецепторов.*

*Experiments on non-inbred male mice used a model of rotational stress to examine the impact of δ-, μ- κ-opiate receptor blockade on antibody formation, delayed-type hypersensitivity (DTH), changes in the count of antibody-forming cells (AFC) and nucleated cells of lymph nodes and spleen during a local immune response. Rotational stress was found to cause a slightly pronounced inhibition of immune inflammation in DTH, a considerable increase in the count of AFC and nucleated cells in the regional lymph nodes, without changing the titers of antibodies from peripheral blood. Naloxone blockade of δ-, μ- κ-opiate receptors abolished these effects of stress. It has been suggested that abolishment of the promoting effect of rotational stress on the count of AFC and on the depression of DTH may be associated with the blockade of effects of β-endorphin and met-enkephalin that act predominantly via stimulation of δ-receptors.*

Эндогенные опиоидные пептиды, такие как α-, β-, γ-эндорфины, лей- и метэнкефалины, а также некоторые продукты их эндогенного протеолиза играют важную роль в нейроэндокринной регуляции функций иммунной системы [1, 4, 12, 14, 15]. Влияние этих соединений на функции иммунокомпетентных клеток реализуется через различные типы опиоидных рецепторов [1, 10, 12, 14]. В последние годы большое внимание уделя-

ется изучению стрессзависимых эффектов опиоидных пептидов. Данные литературы, касающиеся этого вопроса, неоднозначны и противоречивы. Большинство авторов склоняются к мнению о том, что опиоидная система является стресслимитирующей [4, 6—8], однако есть данные, свидетельствующие об участии опиоидных пептидов в патогенезе стрессорных повреждений [5]. В разных моделях стресса выраженность иммунных

Таблица 1

**Изменение числа АОК и количества ядросодержащих клеток (ЯСК) в органах лимфомеллоидного комплекса на 5-й день иммунного ответа при ротационном стрессе, стрессе на фоне блокады δ-, μ-, κ-опиатных рецепторов и изолированном введении налоксона**

Группа животных	Экспериментальное воздействие	Число животных	Селезенка		Правый лимфатический узел			Левый лимфатический узел	
			число ЯСК на орган, · 10 <sup>6</sup>	log <sub>10</sub> числа АОК на орган	число ЯСК на орган, · 10 <sup>6</sup>	индекс изменения числа ЯСК, %	log <sub>10</sub> числа АОК на орган	число ЯСК на орган, · 10 <sup>6</sup>	log <sub>10</sub> числа АОК на орган
1-я	Контроль	10	292,2 ± 43,15	1,75 ± 0,48 (57)	13,9 ± 1,19	291,14 ± 58,29	2,69 ± 0,14 (490)	4,28 ± 0,71	0,7 ± 0,2 (5)
2-я	Стресс	10	310,56 ± 22,53	2,16 ± 0,49 (145)	17,82 ± 2,61**	367,65 ± 73,49	3,33 ± 0,15* (2142)	4,14 ± 0,57	0,69 ± 0,24 (4,7)
3-я	Стресс+ налоксон	10	346,2 ± 29,99	2,24 ± 0,51 (175)	11,42 ± 1,67	216,57 ± 20,7	2,97 ± 0,2 (945)	3,68 ± 0,52	0,41 ± 0,19 (2,6)
4-я	Налоксон	9	344,67 ± 46,39	1,81 ± 0,58 (64)	14,11 ± 1,71	407,65 ± 61,01	2,89 ± 0,26 (783)	3,56 ± 0,76	0,26 ± 0,1 (1,8)

При м е ч а н и е . \* — p < 0,05 по непарному t-критерию Стьюдента по отношению к контрольной группе; \*\* — p < 0,05 по непарному t-критерию Стьюдента по отношению к 3-й группе.

Индекс изменения числа ЯСК рассчитывали по формуле

$$\text{Индекс} = \frac{A - B}{B} \cdot 100\%$$

где A — число ЯСК в регионарном (правом подколенном) лимфатическом узле, B — число ЯСК в отдаленном (левом подколенном) лимфатическом узле.

В скобках указана средняя геометрическая (антилогарифм из средней арифметической log<sub>10</sub> числа АОК) числа АОК.