

Синдромальная тетрада больной А.

личие рецессивного наследования описанного синдрома. Для подтверждения этой гипотезы необходимо дальнейшее накопление наблюдений данного синдрома с привычной невынацииваемостью.

В отношении сочетания описанного симптомокомплекса с сахарным диабетом возможно случайное совпадение. Вопрос об ассоциации с сахарным диабетом может быть решен при наличии повторных наблюдений.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- Анисимова E. Л., Бабурова E. M. // Тер. apx. 1987. № 6. — C. 66--67
- Вельтищев Ю. Е., Казанцева Л. З., Семячкина А. И. // На-следственная патология человека / Под ред. Ю. Е. Вельтищева, Н. П. Бочкова. — М., 1992. — Т. 1. — С. 100—109.
- Зинченко А. П., Ливандовский Ю. А., Пишель Л. В. и др. // Журн. невропатол. и психиатр. — 1980. — № 7. C. 1005-1011
- 4. Керими Н. Б. Генетика сахарного диабета с учетом возраста начала заболевания: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1982. —
- Ливандовский Ю. А. // Вестн. дерматол. 1994. № 5. C. 21-22.
- 6. Логинов А. С., Сахарова Т. Н., Ткачук В. Д. и др. // Тер apx. - 1985. -- № 7. - C. 112-114.
- Мацко Д. Е. Пороки развития сосудов головного и спинного мозга: Дис. ... д-ра мед. наук. - СПб., 1993. -C. 57-7
- *Морова Н. А., Шуголь С. А., Стефаненко Г. Н.* и др. // Тер. арх. 1991. № 2. С. 94—95.
- Ушнги Д., Браунвальд Е. // Внутренние болезни/ Под ред. Блаунвальда, К. Д. Иссельбахера и Р. Г. Петерсдорфа и др.: Пер. с англ. — М., 1995. — Кн. 5. — С. 332.
   Alkolado J. C., Rees J. A., Owens D. R. // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37, № 6. — Р. 639—640.
   Farag T. I., Schimke R. N. // Clin. Genet. — 1989. — Vol. 35.
- P. 121-124.
- 12. McKusick V. A. Mendelian Inheritance in Man: Catalogs of Autosomal Dominant, Autosomal Recessive, and X-Linked Phenotypes. — 8-th Ed. — Baltimore, 1988.
- Rimoin D. L. // The Genetics of Diabetes Mellitus / Eds W. Creuntzfeld, J. Koberling, J. V. Neel. Berlin, 1976. P. 43--64
- 14. Swift M. // Ataxia Teleangiectasia: Genetics, Neuropathology and Immunology of a Degenerative Disease of Childhood, Eds R. A. Gatti, M. Swift. — New York, 1985. — P. 137—139

Поступила 27.06.95

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ 1996

УДК 616.69-085.357-036.8-092.9

Н. П. Гончаров, Г. В. Кация, В. Ю. Бутнев, В. М. Горлушкин

## ВЛИЯНИЕ НОВОГО ЭФИРА ТЕСТОСТЕРОН-БУЦИКЛАТА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ НА СПЕРМАТОГЕНЕЗ И ЭНДОКРИННУЮ ФУНКЦИЮ СТЕРОИДСЕКРЕТИРУЮЩИХ ЖЕЛЕЗ У САМЦОВ ПАВИАНОВ ГАМАДРИЛОВ<sup>1</sup>

Эндокринологический научный центр (дир. - акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва; Сухумский приматологический центр

В настоящее время препараты тестостерона широко используются для компенсации дефицита андрогенов у мужчин, а также в качестве одного из компонентов контрацептивных препаратов [3, 11].

Существующие эфиры тестостерона (энантат, ципионат, циклогексанкарболоксилат и др.) дают относительно кратковременный эффект и для поддержания физиологического уровня тестостерона требуется их введение с интервалом 1—3 нед. Кроме того, высвобождение тестостерона из депо носит неравномерный характер и сопровождается начальным импульсом с нефизиологическим повышением концентрации тестостерона в крови [4].

По инициативе специальной программы ВОЗ в начале 80-х годов была начата работа по синтезу производных стероидных гормонов, в том числе и эфиров тестостерона с улучшенными фармакодинамическими свойствами [7]. Предварительный скрининг выявил перспективность нового эфира транс-4-н-бутилциклогексил-карбоксилат-тестостерона (тестостерон-буциклат—ТБ), однократное внутримышечное введение которого поддерживает физиологический уровень тестостерона на протяжении 18 нед с более плавной динамикой его выделения из депо в периферическую циркуляцию [5, 13, 16].

Работа выполнена при поддержке Программы репродукции человека ВОЗ, консультант д-р Дж. Вейтс.

Этот препарат был рекомендован в качестве андрогенного компонента мужских контрацептивов в комбинации с гестагеном пролонгированного действия — левоноргестрел-бутанатом.

Преклинические испытания этих препаратов в качестве индукторов азооспермии проводились на самцах обезьян павианов гамадрилов.

В настоящей работе представлены результаты оценки эффективности использования различных доз ТБ в индукции азооспермии и сопутствующих эндокринных изменений гонадотропной функции гипофиза, стероидсекретирующих желез и секс-стероидсвязывающего глобулина (ССГ).

### Материалы и методы

Работу проводили на половозрелых самцах павианов гамадрилов (Papio hamadryas) Сухумского приматологического центра. Эффект пролонгированного ТБ изучали на двух группах животных (по 5 в каждой) с массой тела 18—26 кг. Животным 1-й группы препарат вводили в дозе 4 мг/кг, животным 2-й группы — в дозе 8 мг/кг.

За обезьянами наблюдали в течение 15 мес: 3 мес — контрольный период, 6 мес (0—24 нед) — двукратное введение ТБ с интервалом 3 мес и последующие 6 мес (24—48 нед) — восстановительный период. Образцы крови и спермы брали с интервалом 2 нед в период введения препарата и 4 нед — в контр

ольный и восстановительный периоды.

Содержание тестостерона и кортизола в плазме определяли радиоиммунологическим методом с использованием стандартизированных систем реагентов ВОЗ. Содержание лютеинизирующего гормона (ЛГ) определяли биологическим микрометодом іп vitro, используя суспенизю клеток Лейдига мышей и в качестве стандарта — международный стандарт ВОЗ 69/104 [17].

Радиоиммунологическое определение уровня прегненолона, 17-оксипрегненолона, 17-оксипрогестерона и дегидроэпиандростерона (ДЭА) проводили после предварительного хроматографического выделения стероидов на колонках с целитом [1].

Концентрацию ССГ определяли методом сатурационного анализа [6].

Образцы спермы собирали методом ректальной электростимуляции под кетамин-гидрохлоридным наркозом (4—5 мг/кг, внутримышечно). Перед анализом образцы спермы инкубировали на водяной бане при 37 °С в течение 30 мин. В случае неразжижения сгустка к образцу добавляли равный объем 1% протеиназы и продолжали инкубировать при той же температуре дополнительно в течение 15—45 мин. Количество сперматозоидов подсчитывали с помощью гемоцитометра. Подвижность сперматозоидов оценивали по категории а, b, c, d (а— сперматозоид движется быстро, прямо, прогрессивно вперед; b— совершает медленное вялое движение вперед; с— не имеет поступательного движения; d— неподвижный).

Статистическую обработку результатов проводили с приме-

нением /-критерия Стыодента.

## Результаты и их обсуждение

Через 2 нед после первого введения ТБ в дозе 4 мг/кг количество сперматозоидов возрастает до  $615 \pm 123 \cdot 10^9$ /мл по сравнению с  $275 \pm 57 \cdot 10^9$ /мл в контрольном периоде (рис. 1). В дальнейшем количество сперматозоидов и их подвижность резко снижаются, достигая стадии азооспермии на 8-12-й неделе после первого введения препарата (см. рис. 1).

Спустя 2 нед после второго введения ТБ вновь наблюдается незначительное повышение количества сперматозоидов, достигающее в среднем нижней границы нормальных пределов с последующим резким ингибированием до стадии азоос-

пермии (см. рис. 1).

Введение 8 мг/кг ТБ также вызывает снижение количества сперматозоидов и их подвижности,

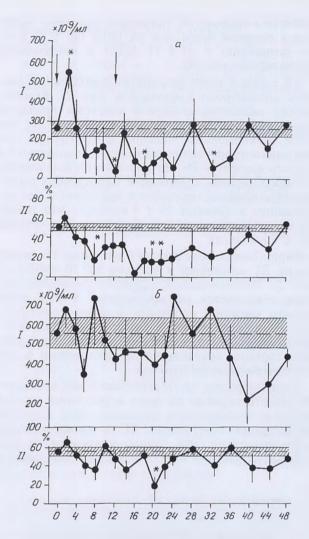


Рис. 1. Динамика средних значений ( $M\pm m$ ) количества сперматозоидов (I) и их подвижности (II) при введении ТБ в дозах 4 (a) и 8 мг/кг ( $\delta$ ).

Здесь и на рис. 2 стредками указаны дни введения ТБ. Заштрихованная область — пределы средних значений показателей на протяжении контрольного периода. Здесь и на рис. 2 и 3: одна звездочка — p < 0.05, две — p < 0.01, три — p < 0.001.

но в меньщей степени, чем при введении 4 мг/кг (см. рис. 1). Из 78 образцов эякулята, взятых у животных после введения ТБ в дозе 8 мг/кг, азооспермия наблюдалась только в 5 (6,4%) образцах, в то время как после введения ТБ в дозе 4 мг/кг — в 23 (33%) из 69 образцов эякулята.

Характер динамики уровня тестостерона в периферической крови обезьян также зависит от дозы вводимого препарата. При введении ТБ в дозе 4 мг/кг содержание тестостерона в периферической крови составляет 50—60% от контрольного уровня. Нормализация уровня тестостерона наблюдается на 36-й неделе восстановительного периода (рис. 2).

Динамика содержания ЛГ в период введения андрогена носит волнообразный характер, с амплитудой колебания от -50 до +80% по сравнению с контрольными величинами. Однако, начиная с 16-й недели экспериментального периода, проявляется закономерная тенденция к формированию высокого уровня гонадотропного гормона, который сохраняется на протяжении 6 мес восстановительного периода. На 24-й неделе на-

блюдения уровень ЛГ превышал исходные значения в среднем более чем на 100% (99 ± 12 ЕД/л по сравнению с  $41 \pm 11$  ЕД/л в контрольном периоде) (см. рис. 2).

ТБ в дозе 8 мг/кг формирует повышенный уровень тестостерона в крови (см. рис. 2). Концентрация андрогена в период введения препарата колеблется, превышая исходные значения на 20-120%. Максимальное значение концентрации гормона регистрируется через 4 нед после первого и второго введений ТБ. На протяжении восстановительного периода содержание тестостерона постепенно снижается, составляя в последние 3 мес наблюдения в среднем  $29\pm4$  нмоль/л, что достоверно не отличается от контрольных значений  $(23\pm3$  нмоль/л).

Через 2 нед после каждого введения ТБ содержание ЛГ снижается в среднем на 50—60% (см. рис. 2). Ингибирующий эффект экзогенного гормона сохраняется на протяжении 4 нед после второго введения препарата, а затем концентрация ЛГ стремительно нарастает, достигая 300—370% контрольных значений. Этот высокий уровень гормона сохраняется на протяжении 6 мес восстановительного периода.

Таким образом, на протяжении 6 мес восстановительного периода на фоне нормальных (доза 4 мг/кг) и повышенных значений (доза 8 мг/кг) тестостерона содержание ЛГ в крови обезьян резко повышено. Эти данные указывают на возможные нарушения в механизме обратной связи в

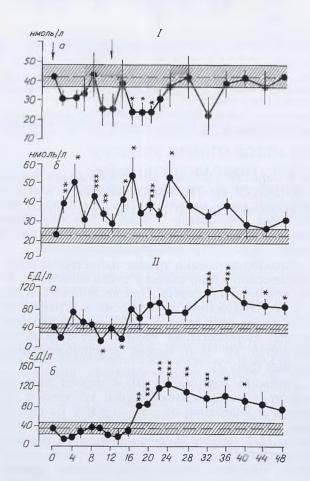


Рис. 2. Динамика средних значений содержания тестостерона (I) и ЛГ (II) при введении ТБ в дозах 4 (a) и 8 мг/кг ( $\delta$ ).

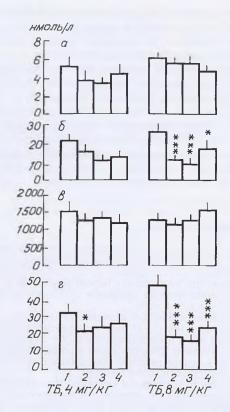


Рис. 3. Содержание надпочечниковых гормонов в периферической крови  $(M\pm m)$  на протяжении 3 мес контрольного периода (I), после первого введения ТБ (2), на протяжении 3 мес после второго введения ТБ (3) и в восстановительный период (4).

a — прегненолон, a — 17-оксипрегненолон, a — кортизол,  $\epsilon$  — ДЭА.

системе гипоталамус—гипофиз—гонады, вызванные изменением либо чувствительности центральных звеньев регуляции, либо баланса свободных и связанных форм тестостерона.

Для проверки последнего предположения была изучена динамика уровня ССГ.

Концентрация ССГ в плазме крови обезьян составляет 42  $\pm$  5 нМ (n=15). Введение ТБ в дозе 8 мг/кг приводит к кратковременному повышению концентрации ССГ до  $108 \pm 5\%$ , а затем к ее снижению на 12-й неделе до  $75 \pm 3\%$  от исходного уровня (p < 0,05). При повторном введении препарата динамика уровня ССГ повторялась: после повышения до  $91 \pm 2\%$  на 16-й неделе он снижался и оставался достоверно ниже исходного уровня ( $61 \pm 5\%$ ; p < 0,05).

Сочетание пониженного уровня ССГ с повышенными значениями тестостерона и высоким уровнем ЛГ позволяет предполагать нарушение чувствительности центральных звеньев системы гипоталамус—гипофиз—гонады к половым стероидам. Возможно, этот эффект опосредован эстрогенами, количество которых возрастает за счет периферической трансформации экзогенного тестостерона [8].

Как показали результаты, введение ТБ вызывает также снижение уровня  $\Delta^5$  -предшественников в периферической крови — 17-оксипрегненолона и ДЭА с достоверными различиями при введении большей дозы андрогена (рис. 3). При этом содержание кортизола в крови на протяжении всего эксперимента сохраняется в нормальных пре-

делах. Аналогичные изменения в динамике уровня надпочечниковых стероидов и ССГ зафиксированы при длительном приеме анаболиков спортсменами [10, 12]. Можно предполагать, что повышенный уровень тестостерона оказывает неравномерное ингибирующее действие на отдельные системы стероидогенеза [14, 15], подавляя, в частности, образование ДЭА из ДЭА-сульфата [2]. Нельзя исключить и возможного поддержания уровня кортизола за счет торможения его периферического метаболизма в результате увеличения связывающей активности транскортина

Таким образом, полученные результаты подтверждают возможность применения ТБ в качестве компонента мужских контрацептивных препаратов и указывают на важность правильного выбора дозы экзогенного андрогена для сбалансированного воздействия как на процесс сперматогенеза, так и на поддержание андрогенного статуса мужчин.

### Выводы

- 1. С увеличением дозы ТБ с 4 до 8 мг на 1 кг массы тела эффективность подавления процесса сперматогенеза снижается. При введении меньшей дозы азооспермия у обезьян регистрируется в 33% образцов эякулята, а при большей дозе — в
- 2. При введении 4 мг/кг ТБ доминирует ингибирующее действие экзогенного гормона на секрецию эндогенного тестостерона и уровень последнего в периферической крови снижается в 2 раза. При двукратном увеличении дозы ТБ проявляется заместительный эффект экзогенного гормона и содержание тестостерона в периферической крови превышает контрольные значения на 20 - 120%.
- 3. Длительное воздействие высоких доз ТБ может вызывать изменения в секреции надпочечниковых андрогенов. Содержание ДЭА и предшественника 17-оксипрегненолона в ответ на введение ТБ в дозе 8 мг/кг снижается в 2,5—3 раза.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

Гончаров Н. П., Антоничев А. В., Кация Г. В. и др. // Вопр. мед. химии. — 1979. — № 1. — С. 92—95.

> © Н. Д. ГОНЧАРОВА, Л. А. МХИТАРОВА, 1996 УДК 616.43-07;616.154;577.175.5/.6]-092.9

Н. Д. Гончарова, Л. А. Мхитарова

# Azziz R., Gay F. L., Potter S. R. et al. // J. clin. Endocrinol. Metabol. — 1991. — Vol. 72. — P. 1025—1030. Bardin C. W., Swerdloff R. S., Santen R. J. // Ibid. — Vol. 73. — P. 4—7.

- Behre H. M., Oberpenning F., Nieschlag E. // Testosterone-Action, Deficiency, Substitution. — Berlin, 1990. — P. 115—135.
- Behre H. M., Nieshlag E. // J. clin. Endocrinol. Metabol. 1993. Vol. 75. P. 1204—1210.
- Belgorsky A., Ruvarola M. A. // Medicine. 1982. Vol. 42. P. 141-144.
- *Crabbe P., Archer S., Benajiano G.* et al. // Steroids. 1983. Vol. 44. P. 243—253.
- Cunningham Q. R., Cordero E., Thornby J. I. // J. Amer. med. Assoc. 1989. Vol. 261. P. 2525—2530. Dickinson P., Zinneman H. H., Swain W. R. et al. // J. clin. Endocrinol. Metabol. 1969. Vol. 29. P. 837—841.
- Laurell C. B., Rannevik G. // Ibid. 1979. Vol. 49. -
- P. 719--725.
- Nieschlag E., Behre H. M., Weinbauer G. F. // Perspectives in Andrology (Serono Symposia Vol. 53). New York, 1989. P. 517—529.
- 12. Petra P. H., Stanchzyk F. Z., Numkung D. C. et al. // J. Steroid Biochem. — 1985. — Vol. 22. — P. 739--746.
- Rajalakshmi M., Ramakrishnan P. R. // Contraception. 1989. Vol. 40. P. 399—412.
- Sharma D. C., Forchielli E., Dorfman R. I. // J. biol. Chem. 1963. Vol. 238. P. 572–574.
  Vates J., Deshpande M. // J. Endocrinol. 1974. Vol. 60. –
- P. 27-33.
- Weinbauer G. F., Marshall G. R., Nieshlag E. // Acta endocrinol. 1986. Vol. 113. P. 128—132.
  Wickings E. J., Qasi M. H., Nieschlag E. // J. Reprod. Fert. 1979. Vol. 157. P. 497—504.

Поступила 23.05.95

N.P. Goncharov, G.V. Katsiya, V.Yu. Butnev, V.M. Gorlushkin -THE EFFECT OF NEW LONG-ACTING TESTOSTERONE BUCYCLATE ESTER ON THE SPERMATOGENESIS AND ENDOCRINE **FUNCTION** OF STEROID-SECRETING GLANDS IN MALE PAPIO HAMADRYAS

Summary. Effects of two (at 3 month interval) intramuscular injections of testosterone bucyclate (TB) in doses of 4 and 8 mg/kg b. w. were studied in adult male Papio hamadryas. Both TB doses suppressed spermatogenesis, but this effect abated with dose increase. Azoospermia was observed in 33% ejaculate samples after TB in a dose of 4 mg/kg, whereas after injection of 8 mg/kg it was found in only 6% samples. Moreover, the level of peripheral testosterone depends on TB dose as well. It reduces by half after injection of a lower dose and surpasses the control values by 20 to 120% after injection of 8 mg/kg. Time course of LH after injection of the androgen in both doses was characterized by a phase pattern: during the first phase (0 to 16 weeks) the levels of hormone varied, and a trend to reduction could be traced; during the second phase (weeks 16-24) the concentration of the hormone sharply increased and thus remained till the end of experiment. Prolonged exposure to longacting TB may inhibit the secretion of adrenal androgen dehydroepiandrosterone and precursor of the  $\Delta_5$ -pathway of steroid synthesis 17-oxypregnenolone.

# ГОРМОНАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ И НАДПОЧЕЧНИКОВ У ОБЕЗЬЯН В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

Лаборатория биологического контроля (зав. — доктор мед. наук Р. И. Крылова) Института медицинской приматологии (дир. — акад. РАМН Б. А. Лапин) РАМН, Сочи

Известно, что обезьяны являются адекватной моделью при изучении различных проблем репродуктивной эндокринологии, в частности характера стероидогенеза и его регуляции в надпочечниках и половых железах [1]. Эти данные основывались на сравнительном анализе гормональной функции стероидпродуцирующих желез у

человека и обезьян, главным образом репродуктивного возраста, и практически не затрагивали старых животных. В литературе имеется лишь незначительное число работ, отражающих характер возрастных изменений стероидогенеза в надпочечниках и половых железах у низших приматов, особенно у самцов [10, 12, 15]. В то же время