

УДК 612.432+612.453:612.67.018.2:612.621.31

С. А. Копьева

ВОЗРАСТНЫЕ И ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ЭСТРОГЕНОВ НА ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВУЮ СИСТЕМУ БЕЛЫХ КРЫС

К настоящему времени накоплено достаточно материала, свидетельствующего об изменении с возрастом межэндокринных взаимосвязей. Одна из наиболее существенных из них — связь между яичниками и надпочечниками. Эти железы объединяет общность происхождения, близость химической структуры гормонов этих органов, участие их во взаимокompенсаторных реакциях и определенное сходство механизма действия половых гормонов и кортикоидов. Известно, что в процессе старения в организме изменяется содержание эстрогенов и глюкокортикоидов. Как оказалось, эти изменения имеют существенные половые различия [2]. Однако, до сих пор специально не было изучено, как с возрастом меняется взаимосвязь между эстрогенами и корой надпочечников у особей разного пола. В нашей предыдущей работе были выявлены возрастные и половые особенности влияния различных доз эстрогенов на функциональное состояние коры надпочечников белых крыс и определено некоторое участие гипофиза в осуществлении овариально-надпочечниковых взаимосвязей [1]. Роль гипофиза в реализации влияния эстрогенов на надпочечники окончательно не выяснена до настоящего времени. Ряд авторов считают, что эстрогены способны влиять на глюкокортикоидную функцию надпочечников только опосредованно через гипофиз, стимулируя секрецию АКТГ [5, 6]. Однако, существует мнение, что эстрогены способны воздействовать на адреналовые железы и непосредственно, минуя гипофиз [4, 8]. Одним из путей решения этого вопроса является постановка эксперимента в условиях гипофизэктомии. В связи с этим и было предпринято настоящее исследование, целью которого явилось выяснение возрастных и половых особенностей роли гипофиза в осуществлении влияния эстрогенов на надпочечники.

Методика исследований

Опыты проводились на 72 интактных и 80 гипофизэктомированных белых крысах обоего пола двух возрастных групп: взрослых (8—10 мес) и старых (26—28 мес). Гипофизэктомия проводилась паратрахеальным путем по [3]. Животных брали в опыт через 10 дней после операции. Им вводили внутримышечно эстрадиол-дипропионат в дозе 0,5 мкг/100 г через день в течение двух недель. Контрольным животным вводили растворитель. Функциональную активность коры надпочечников оценивали по содержанию кортикостерона в ткани железы [10], а также по концентрации общего, свободного и связанного кортикостерона в плазме крови [11]. Исследовали также связывающую способность транскортина [11].

Результаты исследований

При введении эстрадиол-дипропионата интактным животным содержание кортикостероидов в крови изменялось однонаправленно у взрослых самцов и самок, но если у самцов отмечалось довольно значительное

повышение изучаемых показателей, то у самок оно было недостоверно (табл. 1).

Под влиянием эстрогенов у самцов наблюдалось перераспределение связанных и свободных форм глюкокортикоидов, что выразилось в повышении уровня общего кортикостерона на 39,1%, связанного — на 47,6% и снижении концентрации свободного кортикостерона на 45,5%. Помимо этого повысилась связывающая способность транскортина на 55,9%. У взрослых самок эстрадиол-дипропионат не вызвал достоверного изменения изучаемых показателей. Отмечена лишь тенденция к повышению концентрации общего и связанного кортикостерона и достоверное повышение связывающей способности транскортина — на 9,3% по сравнению с контролем.

У старых животных изменения концентрации кортикостерона при введении эстрадиол-дипропионата были разнонаправленны у самцов и у самок: у самцов наблюдалось уменьшение всех показателей, кроме связывающей способности транскортина, а у самок — увеличение. Концентрация общего кортикостерона и связанной его фракции у старых самцов изменились примерно одинаково (на 13,6 и 12,9% соответственно). Более резко снизилась концентрация свободного кортикостерона — на 23,6%. При исследовании связывающей способности транскортина выявлено довольно выраженное повышение ее — на 22,2%. У старых самок наблюдалось резкое увеличение количества глюкокортикоидов в крови, причем, как в свободном, так и в связанном состоянии, в результате чего концентрация общего кортикостерона крови возросла на 52,1%. Отмечалось повышение емкости транскортина на 42,8%.

При введении эстрадиол-дипропионата было отмечено резкое повышение содержания кортикостерона в ткани надпочечников у взрослых

Таблица 1

Концентрация кортикостерона в плазме крови и связывающая способность транскортина у белых крыс при введении 0,5 мкг/100 г эстрадиол-дипропионата (в мкг %)

Исследуемый показатель	Опыт		Контроль	
	самцы	самки	самцы	самки
Взрослые животные				
Общий кортикостерон	32,0±0,5 $p<0,01$	36,5±0,69 $p>0,6$	23,0±0,60	35,7±0,61
Связанный кортикостерон	30,7±0,48 $p<0,01$	33,6±0,9 $p>0,6$	20,8±0,66	32,6±0,82
Свободный кортикостерон	1,2±0,01 $p<0,05$	3,0±0,14 $p>0,6$	2,1±0,01	3,1±0,02
Связывающая способность транскортина	57,7±0,62 $p<0,01$	70,3±0,92 $p<0,01$	37,0±0,98	64,3±1,11
Старые животные				
Общий кортикостерон	22,3±0,48 $p<0,01$	43,2±1,03 $p<0,01$	25,8±0,38	28,5±0,39
Связанный кортикостерон	21,0±0,53 $p<0,02$	40,6±0,95 $p<0,01$	24,1±0,36	26,8±0,42
Свободный кортикостерон	1,2±0,001 $p<0,05$	2,5±0,01 $p<0,05$	1,7±0,01	1,7±0,01
Связывающая способность транскортина	35,2±1,6 $p<0,01$	60,0±1,4 $p<0,01$	28,8±0,40	42,0±0,85

самцов на 110,7%, у старых самок на 100% (табл. 2). У взрослых же самок и у старых самцов выявлена менее выраженная реакция: повышение содержания кортикостерона превышало контрольные величины лишь на 18,8% и 10,2% соответственно.

При проведении аналогичных исследований у гипofизэктомированных животных были отмечены некоторые особенности реакции коры надпочечников на введение эстрогенов. У взрослых самцов проявилась тенденция к снижению концентрации общего, свободного и связанного кортикостерона (различия недостоверны). Однако, у старых гипofизэктомированных самцов и самок наблюдались достоверные и разнонаправленные изменения концентрации кортикостерона в крови при введении эстрогенов (табл. 3). Так, у старых самцов концентрация общего, свободного и связанного кортикостерона снизилась вдвое по сравнению

Таблица 2

Содержание кортикостерона в ткани надпочечников белых крыс при введении 0,5 мкг/100 г эстрадиол-дипропионата (в мкг/г)

Возраст животных	Опыт		Контроль	
	самцы	самки	самцы	самки
8—10 месяцев	$51,0 \pm 2,3$ $p < 0,01$	$46,6 \pm 2,6$ $p < 0,05$	$24,2 \pm 0,84$	$39,2 \pm 0,78$
26—28 месяцев	$25,7 \pm 1,4$ $p < 0,01$	$66,0 \pm 3,33$ $p < 0,01$	$28,6 \pm 0,91$	$32,0 \pm 0,49$

Таблица 3

Концентрация кортикостерона в плазме крови и связывающая способность транскортина (в мкг %) у гипofизэктомированных белых крыс при введении 0,5 мкг/100 г эстрадиол-дипропионата

Исследуемый показатель	Самцы		Самки	
	контроль	опыт	контроль	опыт

Взрослые животные

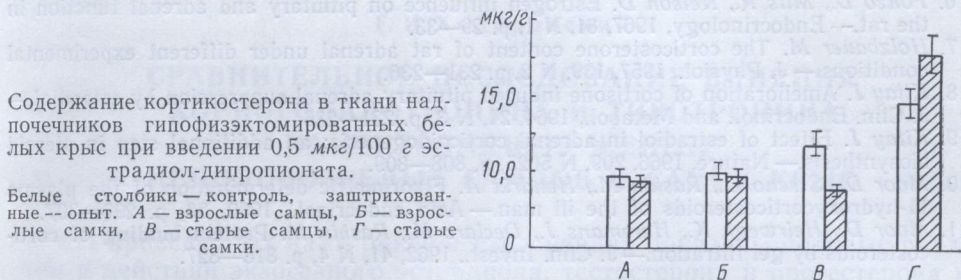
Общий кортикостерон	$8,61 \pm 0,62$ $p > 0,1$	$7,5 \pm 0,57$	$8,2 \pm 0,61$ $p < 0,9$	$8,2 \pm 0,71$
Связанный кортикостерон	$6,53 \pm 0,44$ $p > 0,1$	$5,6 \pm 0,33$	$6,5 \pm 0,31$ $p < 0,9$	$6,5 \pm 0,6$
Свободный кортикостерон	$2,0 \pm 0,19$ $p > 0,6$	$1,9 \pm 0,09$	$1,75 \pm 0,09$ $p > 0,7$	$1,7 \pm 0,08$
Связывающая способность транскортина	$10,2 \pm 0,9$ $p > 0,5$	$11,2 \pm 0,11$	$24,0 \pm 1,88$ $p > 0,6$	$25,1 \pm 2,34$

Старые животные

Общий кортикостерон	$10,9 \pm 1,11$ $p < 0,01$	$5,3 \pm 0,31$	$12,5 \pm 1,11$ $p < 0,05$	$17,0 \pm 1,15$
Связанный кортикостерон	$7,9 \pm 0,51$ $p < 0,01$	$3,9 \pm 0,11$	$9,8 \pm 0,76$ $p < 0,01$	$14,9 \pm 1,33$
Свободный кортикостерон	$2,7 \pm 0,13$ $p < 0,01$	$1,4 \pm 0,09$	$2,7 \pm 0,17$ $p < 0,02$	$2,0 \pm 0,18$
Связывающая способность транскортина	$12,4 \pm 1,13$ $p < 0,8$	$12,0 \pm 1,11$	$16,0 \pm 1,2$ $p < 0,9$	$16,0 \pm 1,2$

с гипофизэктомированным контролем. У старых самок в аналогичных условиях опыта отмечено достоверное повышение этих показателей. Связывающая способность транскортина под влиянием эстрадиол-дипропионата в условиях гипофизэктомии не изменялась ни в одной группе животных.

При исследовании содержания кортикостерона в ткани надпочечников гипофизэктомированных крыс при эстрогенизации отмечена такая



же закономерность, как при изменении концентрации кортикостерона в крови (см. рисунок). Изменения содержания кортикостерона в ткани железы взрослых самцов и самок идут почти параллельно, у старых животных эти изменения разнонаправлены: у самок — достоверное повышение, у самцов — достоверное снижение этого показателя.

Обсуждение результатов исследований

Интимный механизм описываемых возрастных и половых различий во влиянии эстрогенов на кору надпочечников представляется весьма сложным и требует специального анализа. По данным Гольцбауэра [7] и Китая [8], исходный уровень кортикостероидов в плазме крови предопределяет эффект, получаемый при стимуляции организма эстрогенами. Иными словами, чем ниже их исходный уровень, тем больший стимулирующий эффект может быть получен при введении эстрогенов и, наоборот, чем выше уровень кортикостероидов, тем меньший эффект следует ожидать. Результаты наших исследований свидетельствуют о некоторой односторонности данного положения: оно оказалось справедливым лишь для взрослых животных. Возрастные процессы приводят к исчезновению зависимости эффективности эстрогенной нагрузки от исходного уровня кортикостероидов. Эксперименты, проведенные в условиях гипофизэктомии, позволили сделать заключение о том, что прямое действие эстрогенов на надпочечники больше выражено у старых животных, чем у взрослых. Характер колебаний концентрации глюкокортикоидов в крови старых гипофизэктомированных крыс под влиянием эстрогенов остался таким же, как у интактных животных, хотя амплитуда этих колебаний и значительно снижена. У взрослых же крыс гипофизэктомия изменила характер ответа коры надпочечников на введение эстрогенов. Это положение позволяет думать, что в старости ослабевает гипоталамо-гипофизарный контроль за функцией коры надпочечников и большее значение приобретают внутриорганные механизмы регуляции.

Литература

1. Копьёва С. А. Возрастные и половые особенности влияния различных доз эстрогенов на функциональную активность коры надпочечников белых крыс. Автореф. дис. канд. Киев, 1974, с. 21.

2. Мишина Г. А. Содержание общего кортикостерона в плазме крови белых крыс разного возраста.— Молекулярная биология старения. Киев, 1969, с. 139—143.
3. Смит Ф. Цитировано по Киршенблату Я. Д.— Практикум по эндокринологии М., 1969, с. 169—172.
4. Юдаев Н. А., Дружинина К. В. О возможности использования андрогенов и эстрогенов в биосинтезе гормонов коры надпочечников.— Пробл. эндокринол., 1958, № 1, с. 21—28.
5. Fels E., Zurro A. Accion del estriol sobre la hipofisis de la rata.— Rev. Soc. argent. biol., 1967, 43, N 53, p. 129—133.
6. Fonzo D., Mits R., Nelson D. Estrogen influence on pituitary and adrenal function in the rat.— Endocrinology, 1967, 81, N 1, p. 29—33.
7. Holzbauer M. The corticosterone content of rat adrenal under different experimental conditions.— J. Physiol., 1957, 139, N 2, p. 231—236.
8. Kitay J. Amelioration of cortisone induced pituitary adrenal suppression by estradiol.— J. Clin. Endocrinol. and Metabol., 1964, 24, N 3, p. 231—236.
9. Kitay J. Effect of estradiol in adrenal corticoidogenesis: an additional step in steroid biosynthesis.— Nature, 1966, 209, N 5025, p. 808—809.
10. Moor D., Steeno O., Raskin M., Hendrix A. Fluorimetric determination of the plasma 11-hydroxycorticosteroids of the ill man.— Acta endocrinol., 1960, 33, p. 297—307.
11. Moor D., Heirwegh K., Heremans J., Declarc M., Raskin M. Protein binding of corticosteroids by gel filtration.— J. Clin. Invest., 1962, 41, N 4, p. 816—827.

Институт геронтологии
АМН СССР, Киев

Поступила в редакцию
12.XI 1977 г.

S. A. Korjova

AGE AND SEX PECULIARITIES OF ESTROGEN EFFECT ON HYPOPHYSADRENAL SYSTEM OF ALBINO RATS

Summary

The glucocorticoid function of adult and old albino rats of both sexes under the influence of administration of estradiol dipropionate was examined experimentally.

Direct estrogen effect on the adrenal tissue depends on the age of experimental animals and is more developed in old ones. These data permit supposing the reduction of hypothalamo-pituitary control of the adrenal function in old animals and the rise of the role of intraorganal regulations mechanisms.

Institute of Gerontology,
Academy of Medical Sciences, USSR, Kiev