

2. Копьева С. А. Возрастные и половые особенности влияния эстрогенов на гипофизарно-надпочечниковую систему белых крыс.— Физиол. журн., 1978, 84, № 4, с. 446—450.
3. Сурина М. Н. Выявление 3β -ол-стероиддегидрогеназы в коре надпочечников крыс.— Пробл. эндокринолог., 1967, 13, № 4, с. 56—59.
4. Фролькис В. В., Бежанян С. А., Безруков В. В. Возрастные особенности реакции организма на введение катехоламинов.— Фармакол. и токсикол. 1968, 31, № 2, 222—226.
5. De Moor P., Steeno O., Raskin M., Hendrix A. Fluorimetric determination of the plasma 11-hydroxycorticosteroids in man.— Acta endocrinol., 1960, 33, p. 297—307.
6. Kaplow L. A histochemical procedure for localizing and evaluating leucocyte alkaline phosphatase activity in smears of blood and marrow.— Blood, 1955, 10, N 10, p. 1023—1029.
7. Frolkis V. V., Bezrukov V. V., Duplenko Y. K., Genis E. D. The hypothalamus in aging.— Exp. Gerontol., 1972, N 7, p. 169—184.

Лаборатория эндокринологии
Института геронтологии АМН СССР,
Киев

Поступила в редакцию
2.VII 1979 г.

УДК 612.616.31:613.13

А. И. Гладкова, Л. А. Бондаренко

ВЛИЯНИЕ СЕЗОННЫХ ФАКТОРОВ НА ЭКСКРЕЦИЮ С МОЧОЙ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ 17-КЕТОСТЕРОИДОВ У КРОЛИКОВ-САМЦОВ

Новые методы исследования позволили глубже изучить физиологию половых желез и, в частности, привести объективные доказательства существования биологического ритма в их функциональной активности. Установлены колебания в содержании тестостерона, зависящие от времени суток и года. Показаны видовые различия в сезонной интенсивности тестикулярной секреции андрогенов, при этом большинство авторов выявили максимальное содержание тестостерона в зимнее или весеннее время [8].

Вопрос о сезонной периодике инкреторной функции семенников у животных, находящихся в лабораторных условиях содержания, все еще остается спорным [7, 8]. Возможно, повышение концентрации тестостерона в крови белых крыс-самцов летом [5] является следствием не только видовой принадлежности, но и условий лабораторного содержания. В отношении мочевых метаболитов андрогенов, в частности 17-кетостероидов, имеются единичные указания, свидетельствующие об отсутствии изменений в их экскреции у детей в зависимости от времени года [4], либо о повышении выделения андрогенов в весенний период у кроликов [2, 3]. Общеизвестно, что андрогены, в том числе и тестостерон, образуются из холестерина, благодаря ряду ферментативных превращений, и между концентрацией холестерина, тестостерона и его мочевых метаболитов существует тесная связь [3]. Вместе с тем данные о влиянии сезонных факторов на корреляционную зависимость между содержанием холестерина и его стероидных производных в литературе не представлены.

Мы изучали сезонные различия в экскреции андрогенов у молодых половозрелых кроликов-самцов и характер коррелятивных взаимоотношений между содержанием холестерина и андрогенов в зависимости от времени года.

Методика исследований

В хроническом эксперименте обследовано 28 интактных кроликов-самцов породы «шиншилла», у которых в течение года (январь, май, август, ноябрь) исследовали суточную экскрецию с мочой фракций андрогенов — андростерона, этиохоланолон, дегидроэпиандростерона и 11-окси-17-КС, а также содержание холестерина в крови. Животных содержали в закрытом помещении вивария в условиях естественного освеще-

ния, на обычном рационе (концентрированные и зеленые корма, сено и корнеплоды). Индивидуальные 17-КС определяли по [4] в нашей модификации [1], содержание холестерина в крови — с использованием цветной реакции Либерман — Бурхардта. Кровь для анализа брали утром.

Результаты исследований и их обсуждение

Все результаты были сгруппированы по четырем сезонам. Данные гормональных определений представлены на рисунке, из которого видно, что в зимнее время года содержание андростерона в суточной моче составило $5,42 \pm 0,75$ мкг, в весенний период



оно повысилось до $12,00 \pm 2,48$ мкг ($p < 0,02$) и оставалось на высоком уровне ($14,20 \pm 2,80$) и летом ($p < 0,01$). Экскреция андростерона в осенний период — $6,87 \pm 2,04$ мкг/сут — уже не отличалась от наблюдаемой зимой ($p < 0,5$).

В экскреции этиохоланолонa изменения не были столь отчетливыми — проявлялась лишь тенденция ($p < 0,1$) к повышению в летний период — до $11,27 \pm 2,17$ мкг/сут — по сравнению с зимним ($7,32 \pm 0,84$ мкг/сут).

Экскреция дегидроэпиандростерона, как и андростерона, была повышенной в весенне-летний период. Так, в январе она составляла $7,21 \pm 0,79$, в мае — $15,82 \pm 2,69$, а в августе достигала наиболее высокого уровня — $22,81 \pm 3,86$ мкг/сут ($p < 0,001$). Экскреция этого метаболита в осенний период ($8,31 \pm 1,79$ мкг/сут) не отличалась от наблюдаемой в зимнее время ($p < 0,8$).

Наряду с этим фракция 11-окси-17-КС обнаруживала несколько иную цикличность — помимо пика, выявляемого в весенний период — $21,61 \pm 2,48$ по сравнению с $13,57 \pm 1,55$ мкг/сут в январе ($p < 0,01$) — наблюдался спад в ноябре до $9,13 \pm 1,31$ мкг/сут ($p < 0,05$).

На фоне указанных изменений представлял интерес анализ холестеринемии. Как выяснилось, между содержанием холестерина в крови и экскрецией андрогенов существует отрицательная корреляция ($p < 0,05$). Наиболее тесная зависимость обнаруживалась с андростероном, содержание которого было высоким в весенне-летний период. Напротив, в это время наблюдались самые низкие концентрации холестерина в крови. Если в зимнее время уровень холестерина в крови у кроликов-самцов составлял $43,8 \pm 1,14$ мг%, то в весеннее он уменьшился до $34,6 \pm 1,60$ мг% ($p < 0,001$) и оставался низким летом ($35,00 \pm 4,20$ мг%; $p < 0,05$). Содержание холестерина в осенний период не отличалось от наблюдаемого зимой. Полученные нами данные расширяют представление о физиологии мужских половых желез и их инкреторной активности в зависимости от времени года.

Используемые методы исследования способствовали объективной оценке динамики андрогенной активности, обеспечиваемой гонадами и надпочечниками. Однако определение индивидуальных фракций позволило судить отдельно об активности этих эндокринных желез. Кроме того, среди указанных фракций 17-КС некоторые (андростерон и

этиохоланолон) являются основными метаболитами тестостерона [6], другие андрогены полностью (11-окси-17-КС) или в большей степени (дегидроэпиандростерон) отражают активность надпочечников. Это дает возможность с известной долей допущения говорить о влиянии сезона на гонады и на надпочечники, которые обнаруживают сходные изменения — повышение активности весной. Вместе с тем, летом на фоне значительного повышения экскреции андростерона и ДГЭА, а также достаточно высокого уровня этиохоланолона отмечалось уменьшение (по отношению к весеннему периоду) экскреции фракций 11-окси-17-КС. Усиление экскреции андрогенных метаболитов отражает, по-видимому, активизацию тестикулярного андрогенолиза. Уменьшение содержания холестерина в крови, наблюдаемое нами, является не только подтверждением использования холестерина в качестве исходного продукта для биосинтеза тестостерона, но и подтверждает гипохолестеринемическое действие андростерона [3]. Сезонные изменения функциональной активности гонад у кроликов, выявленные нами, синхронны с наблюдаемыми в гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системе [2]. Это обстоятельство, а также то, что сезонные изменения в содержании тестостерона исчезают после разрушения медиального базального гипоталамуса [5], убеждают, что корригирующим центром сезонной половой активности является гипоталамус.

Результаты наших исследований подтверждают точку зрения о том, что у кроликов в лабораторных условиях существует сезонная периодичность андрогенной активности. Возможно, это положение не распространяется на дикоживущих животных, помещенных в искусственные условия [7, 8]. Установление сезонных колебаний андрогенной активности имеет значение не только для подтверждения существования биологических ритмов, но и позволит правильно обосновать время проведения эксперимента, связанного с изучением процессов, на которых отражается функциональная активность половых желез. Полученные данные являются обоснованием для хронофармакологии, основные положения которой исходят из необходимости коррекции дозы назначаемых препаратов в зависимости от цикличности функциональной активности органа, связанной с временем суток или года.

Выводы

1. У молодых кроликов-самцов, содержащихся в лабораторных условиях, обнаруживается сезонная цикличность в андрогенной активности гонад и надпочечников.
2. В весенне-летний период у кроликов экскреция андростерона и ДГЭА повышена, выведение этиохоланолона обнаруживает тенденцию к увеличению.
3. Мочевая экскреция андростерона и содержание холестерина в крови находятся в отрицательно-коррелятивной зависимости (во все времена года).

Литература

1. Бондаренко Л. А. Способ определения 17-кетостероидов у лабораторных животных. — В сб.: Рационализаторские предложения и изобретения в медицине. Киев: Здоров'я, 1976, вып. 2, с. 163.
2. Демко П. С., Красновская И. А. Сезонные изменения функциональной активности гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы кроликов. — Пробл. эндокр., 1973, № 5, с. 52—55.
3. Крехова М. А., Чехранова М. К. Превращение тестостерона в возможное участие его метаболитов в регуляции обмена холестерина у кроликов. — В кн.: Современные вопросы эндокринологии. М., 1969, с. 167—175.
4. Самосудова Н. В., Басс Ж. Ж. Определение общего и фракционного состава 17-КС мочи методом тонкослойной хроматографии. — В кн.: Методы клинической биохимии гормонов и медиаторов. М., 1967, с. 73—74.
5. Серова Л. И. Роль медиально-базального гипоталамуса в сезонных изменениях уровня тестостерона в периферической крови самцов белых крыс. — Пробл. эндокр., 1974, № 5, с. 45—47.
6. Dorfman R., Shipley R. Androgens. — N. Y., 1956.
7. Michael R. P., Bonsall R. W. A 3-year study of an annual rhythm in plasma androgen levels in male rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) in a constant laboratory environment. — J. Reprod. and Fert., 1977, 49, N 1, p. 129—131.