

BEHAVIOUR OF CERTAIN ADRENERGIC REACTIONS OF ALBINO RAT ORGANISM UNDER EXPERIMENTAL HYPERTHYROID

The behaviour of adrenergic reaction of the cardiovascular system under experimental hyperthyroidism was studied. The influence of the β -receptors blockage was comparatively estimated under various thyroid conditions. High doses of phenylephrine hydrochloride, a specific α -agonist, during infusion stimulate β_1 -reaction of the heart. The action of the agonist is inverted in hyperthyroid animals. The hypothesis on the increased number of β -adrenoblocking agent binding sites in the heart with an excess of thyroid hormones in an organism is confirmed.

State University, Donetsk

1. Бару И. М. Особенности экскреции катехоламинов при заболеваниях щитовидной железы // Биогенные амины.— М.: 1967.— С. 35—36.
2. Гольбер Л. М., Кандрор В. И. Тиреотоксическое сердце.— М.: Медицина, 1972.— 344 с.
3. Гольбер Л. М., Кандрор В. И., Крюкова И. В. Гипертиреоз и симпат-адреналовая система.— М.: Изд-во Минздрава СССР, 1978.— 100 с.
4. Лебедев С. В., Симон И. Б. Некоторые терапевтические свойства отечественного бета-блокатора анаприлина // Физиология, биохимия, патология эндокринной системы.— Киев, 1971.— С. 15—18.
5. Соболев В. И. Состояние некоторых адренергических реакций при экспериментальном гипертиреозе // Пробл. эндокринологии.— 1981.— 27, № 5.— С. 63—69.
6. Коган А. Б., Косицкий Г. И., Кураев Г. А. и др. Эндокринные железы позвоночных // Физиология человека и животных.— М.: Высш. шк., 1984.— С. 304—323.

Донец. ун-т МВССО УССР

Поступила 08.07.85

УДК 612.432:61/62—019:599.742.4

Н. М. Бажан, А. А. Тинников

ВЛИЯНИЕ ЭСТРАДИОЛА НА ФУНКЦИЮ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ СЕРЕБРИСТО-ЧЕРНЫХ ЛИСИЦ

Регуляция функции коры надпочечников адренокортикотропным гормоном (АКТГ) осуществляется на фоне различных межэндокринных явлений. Одним из гормонов, влияющих на надпочечник и его реактивность к АКТГ, оказался эстрадиол [4, 8, 11]. Известно, что эстрадиол подавляет секрецию гидрокортизона надпочечниками *in vitro* у самок серебристо-черных лисиц [2], а снижение уровня эстрогенов после овариэктомии этих животных сопровождается повышением продукции кортикостероидов [1]. Значительное количество эстрадиола содержится также в плазме самцов этих животных, уровень которого меняется в зависимости от сезона года [3]. Можно предполагать, что и у самцов серебристо-черных лисиц эстрадиол влияет на функцию надпочечника. Цель настоящей работы — исследование половых различий в функции надпочечников серебристо-черных лисиц, а также в реакции надпочечников на эстрадиол *in vitro* в покое и в условиях действия главного регулятора активности железы — АКТГ.

Методика

Эксперимент проводили на половозрелых самцах и самках серебристо-черных лисиц, разводимых на экспериментальной звероферме Института цитологии и генетики СО АН СССР. В период забора самки находились в фазе позднего анэструса. О функции коры надпочечников судили по уровню гидрокортизона в плазме периферической крови, а также по продукции этого гормона надпочечниками *in vitro*.

Влияние эстрадиола на надпочечники изучали в условиях *in vitro*. После забоя надпочечники быстро извлекали, очищали и делили на 4 равные части соответственно сериям эксперимента: 1-я контроль без добавок; 2-я — с добавкой АКТГ (5 ед/1 г надпочечника); 3-я — с добавкой эстрадиола (40 нг/100 мг надпочечника); 4-я — добавка АКТГ и эстрадиола одновременно. Эксперименту предшествовала полуторачасовая преинкубация надпочечников в растворе Кребса—Рингера при 37 °С для того, чтобы избавиться от влияния эндогенного АКТГ [9]. Затем инкубационную среду сливали, кусочки надпочечников промывали физиологическим раствором и помещали в свежий

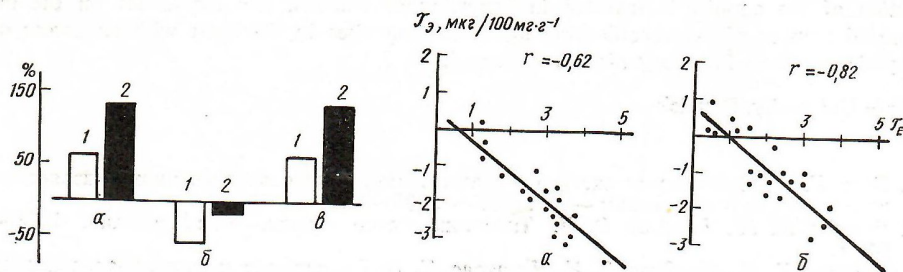


Рис. 1. Реактивность коры надпочечников серебристо-черных лисиц на действие АКТГ (а), эстрадиола (б) или к их смеси (в), определяемая по отношению прироста продукции гидрокортизона в опытной группе к его продукции в контрольной группе животных (%):

1 — самки; 2 — самцы (различия между самками и самцами статистически достоверны: $P < 0,05$).

Рис. 2. Коэффициент корреляции (r) между исходной активностью надпочечников (Γ_k , мкг/100 мг·ч⁻¹) и их реакцией на эстрадиол (Γ_z , мкг/100 мг·ч⁻¹) у самок (а) и самцов (б) серебристо-черных лисиц.

Достоверность коэффициента корреляции $P < 0,05$.

раствор Кребса—Рингера с соответствующими добавками гормонов. Инкубация длилась 2 ч. Содержание гидрокортизона в плазме крови и инкубационной среде определяли модифицированным методом конкурентного белкового связывания [5], эстрадиола в плазме крови — с помощью стандартного набора «Кит» (Cea-ire-Sorin, Франция—Италия). Всего было использовано 19 самок и 20 самцов. Результаты обрабатывали статистически с применением критериев Стьюдента и Вилкоксона—Манна—Уитни.

Результаты и их обсуждение

В плазме крови содержание гидрокортизона у самок достоверно выше, чем у самцов: $(12,7 \pm 1,2) \cdot 10^{-6}$ и $(9,1 \pm 0,9) \cdot 10^{-6}$ соответственно. Половые различия проявлялись также и в контрольной серии эксперимента *in vitro*, где надпочечник не подвергался воздействию гормонов (таблица). Продукция гидрокортизона у самок *in vitro* оказалась достоверно большей, чем у самцов. Поскольку преинкубация избавляет надпочечники от стимулирующего действия АКТГ [9], можно сделать вывод, что в покое железа самок обладает большей, чем у самцов, секреторной способностью и этим обусловлено более высокое содержание гидрокортизона у самок в плазме крови. При добавлении в инкубационную среду АКТГ у животных обоих полов достоверно повышалась продукция гидрокортизона по сравнению с контрольной серией. При этом надпочечники самок оказались менее реактивными к АКТГ. Средний прирост продукции по сравнению с контролем у самок — 63 %, а у самцов — 132 % (рис. 1). Подобные результаты были получены на различных линиях крыс. Исходное значение продукции кортикостерона надпочечниками у самок выше, чем у самцов, но реактивность к АКТГ ниже (30—60 % — прирост продукции у самок и 200—400 % — прирост продукции у самцов [10]).

Воздействие эстрадиола достоверно снижало продукцию гидрокортизона в надпочечнике у серебристо-черных лисиц обоих полов (см. таблицу). Средняя скорость снижения продукции у самок (на 100 мг надпочечника) была на 1,55 мкг/ч, а у самцов — 0,66 мкг/ч. Различие реактивности надпочечника к эстрадиолу между полами достоверно

(см. рис. 1). В литературе имеются сведения о том, что эстрогены могут ингибировать биосинтез глюкокортикоидов на стадии ферментной системы 3- β -стероид дегидрогеназы [11], а также способствовать сохранению синтезированных в надпочечнике глюкокортикоидов, в частности подавляет их внутринадпочечниковый метаболизм [6].

Продукция гидрокортизона надпочечниками самок и самцов серебристо-черных лисиц *in vitro* при действии АКТГ и эстрадиола, мкг·мг⁻¹·ч⁻¹

Пол животных	Число животных	Контроль	АКТГ	Эстрадиол	АКТГ + эстрадиол
Самки	19	2,48 ± 0,17	3,94 ± 0,50**	0,92 ± 0,18**	3,73 ± 0,60
Самцы	20	1,85 ± 0,20*	4,40 ± 0,46**	1,14 ± 0,09**	4,46 ± 0,62**

Примечания. В эксперимент брали 100 мг ткани надпочечника и пересчитывали на 1 мг; * — различия между самками и самцами статистически достоверны ($P < 0,05$); ** — отличие от контроля статистически достоверно ($P < 0,05$).

В результате наших экспериментов у самок и у самцов обнаружена достоверная отрицательная корреляция между продукцией гидрокортизона в надпочечнике контрольной серии и их реакцией на эстрадиол (рис. 2). Чем интенсивнее протекал стероидогенез до воздействия эстрадиолом, тем сильнее было его подавление. Если же активность железы в покое была снижена, то ингибирующее действие эстрадиола уменьшалось или не проявлялось совсем. Вероятно, в связи с этой закономерностью у самок ингибирующее действие эстрадиола было выражено сильнее, чем у самцов (таблица). Подобные результаты получены на собаках [7]. При стрессе перфузия надпочечников эстрадиолом снижала секрецию глюкокортикоидов, а в покое не изменяла.

В организме кора надпочечников находится под одновременным воздействием целого ряда регуляторов, в том числе — АКТГ и эстрадиола. Мы не обнаружили достоверных различий между полами по содержанию эстрадиола в плазме крови ($4,27 \text{ пг/мл} \pm 0,45 \text{ пг/мл}$ — у самок и $5,2 \text{ пг/мл} \pm 1,09 \text{ пг/мл}$ — у самцов). Известно, что эстрогены у самцов образуются в семенниках, надпочечниках и периферических тканях. Большой интерес представляло изучение взаимодействия АКТГ и эстрадиола *in vitro*, поскольку эстроген значительно ингибировал кортико-стероидогенез. Оказалось, что у самцов эстрадиол не проявил себя в присутствии АКТГ. У самок увеличение продукции гидрокортизона в ответ на стимуляцию их АКТГ на фоне эстрадиола не было достоверным по сравнению с контрольной серией (см. таблицу). В опытах с инкубацией надпочечников плода человека эстрадиол достоверно снижал АКТГ-стимулируемый стероидогенез на 68 %. В нашей работе наблюдалась только тенденция к снижению реакции надпочечников на АКТГ под воздействием эстрадиола у самок. При добавлении в инкубационную среду одновременно АКТГ и эстрадиола доминировала реакция надпочечников на главный регулятор — АКТГ.

Выводы

1. У серебристо-черных лисиц имеются половые различия активности глюкокортикоидной функции надпочечников. Содержание гидрокортизона в крови и продукция его надпочечниками *in vitro* достоверно выше у самок, а реакция надпочечников на АКТГ (5 ед/1 г) — у самцов.

2. Эстрадиол (40 нг/100 мг) подавляет продукцию гидрокортизона в надпочечниках *in vitro* у самок и самцов. У самок ингибирующий эффект эстрадиола выражен сильнее, чем у самцов.

3. Эстрадиол не способен подавлять стимуляцию надпочечников АКТГ *in vitro* у самок и самцов серебристо-черных лисиц.

ESTRADIOL EFFECT ON THE ADRENAL
CORTEX FUNCTION IN SILVER FOXES

Sex differences of the glucocorticoid adrenal function in silver foxes were studied. Responses of adrenal glands to ACTH (5 units per 1 g of adrenal gland) and estradiol (40 ng per 100 mg of adrenal gland) were compared under conditions in vitro. Hydrocortisone content in blood plasma as well as its production by adrenal in vitro is reliably higher in females than in males. Adrenal glands in females appeared to be less sensitive to ACTH in vitro than those in males. No reliable differences in the estradiol content in blood between males and females were found. Exogenous estradiol in vitro reliably decreased hydrocortisone production by adrenal glands in males and females. Inhibition was more pronounced in females. In both sexes a reliable negative correlation was observed between the value of initial adrenal activity and its response to estradiol in vitro. The given estradiol dose did not decrease the stimulating effect of ACTH on the adrenal glands.

Institute of Cytology and Genetics,
Academy of Sciences of the USSR, Novosibirsk

1. Бажан Н. М., Красс П. М., Осадчук Л. В. О взаимодействии между гипофизарно-надпочечниковой и половой системами у серебристо-черных лисиц // Пробл. эндокринологии.— 1978.— 24, № 3.— С. 70—74.
2. Бажан Н. М. Генетика и фенотипика гормональных характеристик животных. Сообщ. VII. Влияние domestikации самок серебристо-черных лисиц на чувствительность коры надпочечников к эстрадиолу // Генетика, 1982.— 18, № 5.— С. 824—828.
3. Красс П. М., Осадчук Л. В., Трут Л. Н. Генетика и фенотипика гормональных характеристик животных. Сообщ. VI. Изменение эндокринной функции половой системы в процессе селекции самцов серебристо-черных лисиц на domestikационное поведение // Там же.— 1979.— 15, № 7.— С. 1289—1297.
4. Лишиак К., Эндречи Э. Нейроэндокринная регуляция адаптационной деятельности.— Будапешт: Изд-во Акад. Наук, 1967.— 130 с.
5. Тинников А. А., Бажан Н. М. Определение глюкокортикоидов в плазме крови и инкубатах надпочечников методом конкурентного связывания гормонов белками без предварительной экстракции // Лаб. дело.— 1984.— № 12.— С. 709—713.
6. Colby H. D., Kitay J. I. Interaction of estradiol and ACTH in the regulation of adrenal corticosterone production in the rat // Steroids.— 1974.— 24, N 4.— P. 527—536.
7. Cushman P., Miguel A. The effects of estradiol on cortisol secretion by the isolated dog adrenals // Acta endocrinol.— 1965.— 48, N 2.— P. 225—233.
8. Kitay J. I. Functions of adrenal cortex of the rat. New York: Acad. press, 1968.— P. 775—811.
9. Purrot R. J., Sage M. The assay of ACTH and the action of ACTH and steroids on corticosteroidogenesis in the mouse // Pflügers Arch.— 1969.— 309, N 2.— P. 107—114.
10. Vinson G. P., Whitehouse B. J., Goddard C. The effect of sex and strain of rats on the in vitro response of adrenocortical tissue to ACTH stimulation // J. Steroid Biochem.— 1978.— 9, N 6.— P. 553—560.
11. Voutilainen R., Kahri A. J. Placental origin of the suppression of 3-hydroxysteroid dehydrogenase in the fetal zone cells of human fetal adrenals // Ibid.— 1980.— 13, N 1.— P. 39—43.

Ин-т цитологии и генетики
АН СССР, Новосибирск

Поступила 08.07.85