

УДК 612.616.31:612.661:615.21

О возможном участии М-холинореактивных структур мозга в реализации программирующего действия тестостерона на половое развитие самок крыс

А. Г. Резников, В. Н. Демченко

В физиологии репродуктивной системы женского организма андрогенам наряду с эстрогенами принадлежит важная роль. Повышенная секреция мужских половых гормонов в критический период полового развития самок млекопитающих может нарушить половое созревание и привести к бесплодию. Одним из таких критических периодов раннего онтогенеза является период половой дифференциации мозга, когда формируются половые особенности нейроэндокринной регуляции поведения и циклической деятельности яичников [3].

Данные литературы о половых различиях активности ферментов метаболизма ацетилхолина в преоптической области мозга крыс [6] и влиянии неонатального введения пиридостигмина, обладающего антихолинэстеразной активностью, на половое развитие и поведение животных [8] ставят вопрос о возможном участии холинергических систем в половой дифференциации мозга. Для исследования этого вопроса в настоящей работе использован центральный М-холинолитик — метамизил.

Методика

Опыты проведены на 89 самках крыс линии Вистар. Нарушение половой дифференциации мозга моделировали введением тестостерон-пропионата (ТП). В первой серии опытов животным ТП вводили подкожно (100 мкг в 0,04 мл масляного раствора) на 5-е сутки жизни и/или метамизил — тоже подкожно дважды в сутки (суточная доза — 0,5 мг/кг в 0,1 мл физиологического раствора) с 4-х по 8-е сутки жизни. Во второй серии опытов животным ТП вводили подкожно на 3-и сутки после рождения, метамизил — с 31-х по 45-е сутки жизни. Животных первой серии декапитировали в возрасте 3 мес (в стадии течки), животных второй серии — в возрасте 45 сут (окончание периода пубертации). После декапитации извлекали и взвешивали аденогипофиз, матку и яичники. В гипоталамусе определяли активность ацетилхолинэстеразы [5], в аденогипофизе — содержание пролактина [1]. В плазме крови измеряли радиоиммунологическими методами содержание прогестерона, эстрадиола, тестостерона [2].

Результаты и их обсуждение

В обеих сериях опытов подтверждены наши предыдущие наблюдения [3] о том, что развитие ановуляторного синдрома у неонатально андрогенизированных крыс сопровождается уменьшением массы яичников, увеличением содержания пролактина в аденогипофизе и уменьшением концентрации прогестерона в плазме крови (табл.). Некоторое снижение концентрации тестостерона в плазме связано, вероятно, с макрофолликулярной перестройкой яичников и уменьшением тонической секреции лютеинизирующего гормона. Активность ацетилхолинэстеразы в гипоталамусе не изменялась. В то время как введение метамизила без ТП не приводило к существенным изменениям исследованных показателей, его комплексное с ТП применение нормализовало массу

Влияние введения метамизила новорожденным крысам и крысам в препубертатном возрасте на удельную массу органов и некоторые функциональные показатели у взрослых нормальных и неонатально андрогенизированных самок

Показатель	Условия опыта			
	Контроль	Введение метамизила	Введение ТП	Введение ТП с метамизилом
Новорожденные крысы				
Масса органов, мг/100 г:				
яичник	58,7±6,5	57,1±3,4	20,7±4,6*	48,5±6,2**
матка	230±25,7	224±23,8	187±12,2	205±21,6
аденогипофиз	5,1±0,62	5,3±0,38	6,3±0,41	6,0±0,31
Содержание гормонов:				
прогестерон в плазме, нмоль/л	120,1±12,6	130,1±18,2	73,0±9,1**	100,2±12,1
пролактин в аденогипофизе, мг/аденогипофиз	32,0±3,9	33,2±3,6	49,7±3,6*	36,9±4,1**
Активность ацетилхолинэстеразы, усл. ед./гипоталамус	2,08±0,18	2,19±0,17	1,66±0,22	1,94±0,22
Число экспериментальных животных	10	10	12	15
Крысы в препубертатном возрасте				
Масса органов, мг/100 г:				
яичник	50,6±5,1	63,2±4,9	40,1±3,6	57,0±4,8**
матка	164±18,1	178±16,7	210±15,2	220±11,6
аденогипофиз	4,0±0,62	5,4±1,3	4,8±0,51	5,8±0,61
Содержание гормонов:				
прогестерон в плазме, нмоль/л	119,4±7,3	100,1±12,5	41,6±8,6*	58,0±11,9*
эстрадиол в плазме, пмоль/л	331±44,1	270±35,1	417±33,5	378±39,1
тестостерон в плазме, нмоль/л	68,5±4,5	58,7±3,5	44,9±6,1*	52,5±6,4
пролактин в аденогипофизе, мг/аденогипофиз	28,6±2,3	36,1±4,0	47,2±4,6*	37,4±4,1
Число экспериментальных животных	8	9	9	16

* $P < 0,05$ по сравнению с контролем; ** $P < 0,05$ по сравнению с группой ТП.

яичников, содержание прогестерона в плазме крови и пролактина в аденогипофизе у новорожденных крыс (см. табл.).

Таким образом, фармакологическое вмешательство в холинергическую регуляцию в критический период половой дифференциации гипоталамуса способно предотвратить некоторые существенные проявления ановуляторного синдрома, вызываемого неонатальной андрогенизацией. Учитывая, что метамизил является центральным М-холинолитиком, можно высказать предположение об участии М-холинореактивных структур мозга в формировании ациклического типа секреции гонадотропинов под влиянием андрогенов. Это предположение согласуется с результатами изучения отдаленных последствий введения новорожденным крысам антихолинэстеразного препарата — пиридостигмина: по ряду признаков его влияние совпадало с маскулинизирующим действием тестостерона на развивающийся мозг [4, 7].

Метамизил оказывал положительное, хотя и менее выраженное, влияние на половую систему неонатально андрогенизированных самок крыс и в том случае, когда он применялся в препубертатный период индивидуального развития (см. табл.). При этом содержание прогестерона в плазме оставалось низким. Ведущим фактором патогенеза экспериментального ановуляторного синдрома является недостаточность норадренергического звена нейроэндокринной регуляции секреции гонадотропных гормонов. Исходя из этого, позитивный результат введения метамизила с 31-х по 45-е сутки жизни неонатально андрогенизированным крысам можно объяснить ослаблением холинергических влияний

и, следовательно, относительной активизацией адренергических систем гипоталамуса.

Полученные данные указывают на целесообразность дальнейших исследований вопроса участия холинергических механизмов в половой дифференциации мозга.

Выводы

1. Введение новорожденным самкам крыс центрального М-холинолитика — метамизила предотвращает уменьшение массы яичников и увеличение содержания пролактина в гипофизе взрослых животных, вызываемые неонатальной андрогенизацией.

2. Введение метамизила неонатально андрогенизированным крысам в препубертатный период индивидуального развития уменьшает некоторые проявления ановуляторного синдрома.

POSSIBLE PARTICIPATION OF THE BRAIN M-CHOLINERGIC RECEPTORS IN REALIZATION OF THE PROGRAMMING TESTOSTERONE EFFECT ON SEXUAL DEVELOPMENT OF THE FEMALE RATS

A. G. Reznikov, V. N. Demchenko

The influence of metamisil, M-cholinolytic drug, on the reproductive system, sex steroid plasma levels, prolactin content in adenohypophysis and acetylcholinesterase activity in hypothalamus of normal and neonatally androgenized female rats has been studied to clear up significance of cholinergic receptors in the sex brain differentiation. Protective effect of metamisil on the anovulatory syndrome development has been determined after metamisil administration into neonatal or prepuberal animals. Brain M-cholinoreceptors take part in androgen-dependent organization of acyclic gonadotropin secretion in rats.

Institute of Endocrinology and Metabolism,
Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Kiev

1. Мартиненко Ф. П., Сахно Т. О. Розділення гормонів аденогіпофізу електрофорезом у додецилсульфат-поліакриламідному гелі // Укр. біохім. журн. — 1976. — 48. № 5. — С. 653—655.
2. Резников А. Г. Методы определения гормонов. — Киев: Наук. думка, 1980. — 400 с.
3. Резников А. Г. Половые гормоны и дифференциация мозга. — Киев: Наук. думка, 1982. — 251 с.
4. Dörner G., Staudt J., Wenzel J. et al. Further evidence of teratogenic effects apparently produced by neurotransmitters during brain differentiation // *Endocrinologie*. — 1977b. — 70, N 3. — P. 326—330.
5. Karnovsky M., Roots L. A «direct-coloring» thiocholine method for cholinesterases // *J. Histochem. and Cytochem.* — 1964. — 12, N 3. — P. 212—221.
6. Luine V., McEwen B. Sex differences in cholinergic enzymes of diagonal band nuclei in the rat preoptic area // *Neuroendocrinology*. — 1983. — 36, N 6. — P. 475—482.
7. Staudt G., Stüber P., Dörner G. Permanent changes of sexual dimorphism in the rat brain following neonatal treatment with psychotropic drugs // *Hormones and brain development* / Eds. by G. Dörner M. et al.: Elsevier: North-Holland biomed press. — 1978. — P. 35—42.
8. Tönjes R., Hecht K., Hing G. et al. Effects of neonatal pyridostigmine treatment on sexual maturation and adult behaviour in female rats subjected to maternal deprivation // *Endocrinologie*. — 1981. — 78, N 1. — P. 1—12.

Киев, ин-т эндокринологии и обмена веществ
М-ва здравоохранения УССР

Поступила 23.09.86