

Особенности продолжительного воздействия нифтолидом на функциональное состояние семенников животных

В регуляции функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы по принципу отрицательной обратной связи ведущая роль принадлежит андрогенчувствительным нейронам гипоталамуса [1]. Блокада в них рецепторных белков андрогенов с помощью антиандрогена нифтолида (флутамида) вызывает усиление функциональной активности системы, что проявляется в увеличении секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и тестостерона [6—8].

С учетом перспективы клинического применения нифтолида для лечения андрогензависимых заболеваний представляло практический интерес изучить особенности реакции гонад, а также состояние некоторых андрогенчувствительных органов у разных видов животных в условиях продолжительного введения препарата.

Методика

Опыты проведены на интактных половозрелых самцах крыс (200—300 г), собак (12—20 кг) и морских свинок (400—600 г), получавших нифтолид (10 и 25 мг/кг в сутки) в течение 8—9 мес. Крысам и морским свинкам нифтолид вводили в виде суспензии на гелевой основе (%): карбоксиметилцеллюлоза, натриевая соль — 0,5, Твин-80 — 0,4, хлорид натрия — 0,9, бензиловый спирт — 9 [4] с помощью металлического зонда, собакам скармливали с мясным фаршем. Контролем служили идентичные по возрасту и массе животные, получавшие гелевую основу. У крыс кровь брали из подязычной вены, у собак — из подкожной вены предплечья. Забор крови осуществляли перед началом эксперимента (фон), а также ежемесячно до его окончания. У морских свинок кровь брали из сосудов шеи после декапитации животных.

Содержание тестостерона (нмоль/л) определяли в плазме крови с помощью наборов для радиоиммунологического исследования (Т-³Н-стерон, Институт биоорганической химии АН БССР). Счет радиоактивности проводили в бета-спектрометре «Mark-III» (Трасог Енгора), используя сцинтилляционную жидкость ЖС-8. В конце опыта животных подвергали эвтаназии, выделяли и взвешивали предстательную железу, семенники и аденогипофиз. Рассчитывали удельную массу органов и выражали ее в граммах на килограмм (г/кг).

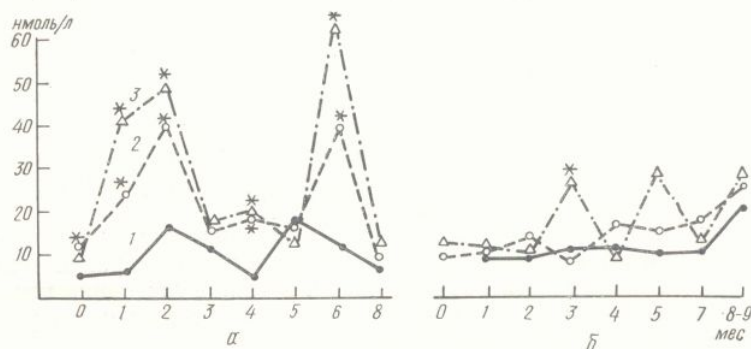
Результаты исследований обрабатывали статистически с использованием критерия t Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Несмотря на случайный характер распределения крыс по группам, исходное содержание тестостерона в плазме крови подопытных животных оказалось более высоким, чем контрольных. Содержание тестостерона в плазме крови собак обеих групп перед началом опыта было одинаковым. В течение опыта содержание гормона значительно колебалось, особенно у крыс (рисунок). Так, при введении нифтолида в дозе 10 мг/кг в течение 1 мес содержание гормона повышалось в 2,5 раза, а в дозе 2,5 мг/кг — в 4 раза по сравнению с исходным и превышало таковое у контрольных животных этого вида в 4 и 7,5 раза соответственно. Еще больше концентрация гормона возрастала через 2 мес воздействия антиандрогеном. Однако в это же время наблюдалось повышение секреции тестостерона и у интактных крыс, что, по-видимому, обусловлено сезонной (март—апрель) активацией гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Тем не менее содержание гормона у животных подопытных групп было в 2,5—3 раза выше, чем в контроле. В последующие 2 мес

концентрация тестостерона снизилась до сравнимой с исходной (контрольная группа) или несколько превышающей фон (подопытная группа). Повторное увеличение содержания тестостерона у крыс наблюдалось на 7-м месяце опыта (июль—август), а через 8 мес содержание гормона вновь снизилось до исходного значения.

У собак под действием нифтолида содержание тестостерона повысилось по сравнению с таковым контрольной группы только через 3 мес



Изменение концентрации тестостерона в плазме крови половозрелых самцов крыс (а) и собак (б), получавших нифтолид в течение 8—9 мес:

1 — контроль; 2 — нифтолид, 10 мг/кг; 3 — нифтолид, 25 мг/кг. * $P < 0,05-0,001$.

скармливания препарата. В остальное время оно практически не изменялось при дозах антиандрогена 10 и 25 мг/кг (см. рисунок).

У морских свинок скармливание нифтолида в обеих дозах в течение 9 мес не вызывало достоверного изменения содержания тестостерона (нмоль/л): контроль — $7,3 \pm 2,9$; 10 мг/кг нифтолида — $5,3 \pm 2,3$; 25 мг/кг нифтолида — $3,5 \pm 1,7$ ($P > 0,05$; число животных в каждой группе составляло 6).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что гипоталамические центры регуляции секреции гонадотропинов у крыс более чувствительны к действию нифтолида, чем у других исследованных животных. Блокада нифтолидом рецепторов андрогенов в гипоталамусе и аденогипофизе приводит к активации системы и, как результат, усилению продукции тестостерона [6]. По-видимому, об этом же свидетельствует увеличение массы аденогипофиза у подопытных крыс. Ранее установлено, что после 1,5-месячного срока введения нифтолида (25 мг/кг) в гипофизе этих животных появляются типичные клетки кастрации с одновременным усилением секреции ЛГ и тестостерона [6]. В то же время у собак нифтолид оказывал лишь кратковременное стимулирующее влияние на продукцию андрогенов семенниками, о чем свидетельствует повышение содержания тестостерона в плазме крови на 3-м месяце скармливания препарата.

Предыдущими нашими исследованиями [2] установлено, что нифтолид при подкожном введении морским свинкам в дозе 10 мг/кг в течение 1 мес вызывает атрофию добавочного полового комплекса на фоне 1,5-кратного увеличения продукции тестостерона. Представленные выше результаты свидетельствуют о том, что после 9-месячного срока введения антиандрогена содержание тестостерона такое же или даже несколько ниже, чем у контрольных свинок при выраженном снижении у них массы предстательной железы. Следовательно, у этих животных, как и у собак, активация гипоталамических центров регуляции секреции гонадотропинов — умеренно выраженная и носит, по-видимому, проходящий характер.

Таким образом, в действии антиандрогена на андрогенную функцию семенников животных обнаруживаются определенные видовые различия: у крыс реакция более выражена, чем у собак и морских свинок.

Умеренная реакция наблюдается и у мужчин у здоровых людей выз плазме крови в 1,5 р. Некоторое повышение (у больных раком предстательной железы) в течение 0,5—7 мес [5].

Объективным критерием является состояние органов. Результаты гравиметрических исследований (таблицы) у крыс при введении нифтолида 10 мг/кг и у морских свинок обнаружено увеличение массы аденогипофиза, что, по-видимому, свидетельствует о тенденции к ее повышению.

Изменение удельной массы животных, получавших нифтолид

Условие опыта

Гелевая основа (контроль)
Нифтолид, 10 мг/кг
Нифтолид, 25 мг/кг

Гелевая основа (контроль)
Нифтолид, 10 мг/кг
Нифтолид, 25 мг/кг

Гелевая основа (контроль)
Нифтолид, 10 мг/кг
Нифтолид, 25 мг/кг

Примечания: у крыс не было достоверных различий по массе животных в каждой группе.

В связи с этим не для достижения выраженных результатов в исследовании влияния нифтолида на андрогенную функцию семенников животных обнаруживаются определенные видовые различия: у крыс реакция более выражена, чем у собак и морских свинок.

(кон-
груп-
пода-
вание

повы-
3 мес

Умеренная реакция гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы наблюдается и у мужчин: нифтолид (10 мг/кг в сутки в течение 5 сут) у здоровых людей вызывал повышение концентрации тестостерона в плазме крови в 1,5 раза ($P < 0,05$) по сравнению с исходной [3]. Некоторое повышение секреции ЛГ и тестостерона обнаружено также у больных раком предстательной железы, получавших флутамид в течение 0,5—7 мес [5].

Объективным критерием оценки секреторной функции семенников является состояние органа-мишени андрогенов — предстательной железы. Результаты гравиметрического исследования андрогенчувствительных органов (см. таблицу) свидетельствует о том, что у подопытных животных удельная масса предстательной железы достоверно снизилась: у крыс при введении нифтолида в обеих дозах, у собак — при дозе 10 мг/кг и у морских свинок — при дозе 25 мг/кг. У крыс, получавших нифтолид, обнаружено также существенное увеличение удельной массы аденогипофиза, что, по-видимому, обусловлено избыточной секрецией гонадотропин-рилизинг-гормонов. Удельная масса семенников у всех подопытных животных не изменялась, однако у собак наблюдалась тенденция к ее повышению ($P < 0,1 > 0,05$).

ас (а)

Изменение удельной массы (мг/кг) андрогенчувствительных органов у самцов животных, получавших нифтолид в течение 8—9 мес

Условие опыта	Число животных	Предстательная железа	Семенники	Аденогипофиз
Крысы				
Гелевая основа (контроль)	22	1074±74	8430±340	24,5±1,7
Нифтолид, 10 мг/кг	19	560±52 $P < 0,001$	9010±370	33,9±1,4 $P < 0,001$
Нифтолид, 25 мг/кг	22	365±46 $P < 0,001$ $P_1 < 0,05$	8890±470	35,8±2,2 $P < 0,001$
Собаки				
Гелевая основа (контроль)	5	550±80	1330±100	44,2±4,8
Нифтолид, 10 мг/кг	5	260±40 $P < 0,01$	1400±180	44,5±5,7
Нифтолид, 25 мг/кг	5	430±40 $P > 0,05$	1540±50 $P < 0,1 > 0,05$	43,5±2,8
Морские свинки				
Гелевая основа (контроль)	5	6000±194	4720±360	21±2
Нифтолид, 10 мг/кг	5	6830±418	5460±220	21±2
Нифтолид, 25 мг/кг	5	3652±597 $P < 0,05$	5510±460	19±3

Примечания: у крыс исследована вентральная доля предстательной железы; P — достоверность различий по сравнению с контролем; P_1 — то же, по сравнению с предыдущей группой.

В связи с этим не должен вызывать удивления тот факт, что у крыс для достижения выраженной блокады андрогенных влияний в периферических органах-мишенях приходится использовать более значительное количество нифтолида, чем у других животных и человека. Полученные результаты свидетельствуют также о том, что в случае продолжительного применения нифтолида больными с андрогензависимыми заболеваниями (опухоли предстательной железы, акне, андрогенная алопеция и др.) терапевтический эффект может быть выражен несмотря на некоторые повышения содержания андрогенов в крови.

Выводы

1. Особенностью стимулирующего действия нифтолида на функциональное состояние семенников является неодинаковая их чувствительность у разных животных: она более выражена у крыс, менее — у собак и морских свинок.

2. У крыс, собак и морских свинок нифтолид в дозах 10 и 25 мг/кг оказывает выраженный антипротатический эффект несмотря на повышенное содержание тестостерона в плазме крови.

S. V. Varga, L. V. Chaikovskaya

PECULIARITIES OF THE LONG-TERM NIPHTHOLID EFFECT ON THE FUNCTIONAL STATE OF TESTICLES IN ANIMALS

Long-term application of non-steroid antiandrogen niphtholid (10 or 25 mg/kg daily for 8-9 months) exerts a stimulating effect on the functional state of testicles. This effect is more pronounced in rats, than in dogs and guinea pigs. In all these animals the drug antiandrogenic effect caused a decrease of the prostatic mass, while in rats — an increase of the adenohypophysis mass. The peculiarities of the niphtholid effect in various animals should be taken into account when evaluating and interpreting investigation results.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабичев В. Н. Нейроэндокринология пола. — М.: Наука, 1981. — 222 с.
2. Резников А. Г., Демченко В. Н., Варга С. В., Носенко Н. Д. Радиоиммунологическое и биохимическое исследование реакции аденогипофиза, семенников и надпочечников крыс и морских свинок на введение антиандрогена 4-нитро-3-трифторметилизобутиранилида // Пробл. эндокринологии. — 1977. — 23, № 2. — С. 86—90.
3. Резников А. Г., Варга С. В., Беникова Е. А. и др. Новая функциональная проба с применением антиандрогена нифтолида для исследования гонадотропных резервов гипоталамо-гипофизарной системы // Там же. — 1985. — 31, № 2. — С. 15—18.
4. Dorfman R. I. Anti-androgenic substances // Methods in hormone research / Ed. by R. I. Dorfman, Vol. II: Bioassay. — New York. — London: Acad. press, 1962. — P. 315—323.
5. Hellman L., Bradlow H. L., Freed I. et al. The effect of flutamide on testosterone metabolism and the plasma levels of androgens and gonadotropins // J. Clin. Endocrinol. and Metabol. — 1977. — 45, N 6. — P. 1224—1229.
6. Reznikov A. G., Demchenko V. N., Varga S. V., Bozhok Yu. M. Hypothalamo-hypophyseal-gonadal system in male rats and guinea pigs treated with the antiandrogen 4'-nitro-3'-trifluoromethylisobutyrilide // Endokrinologie. — 1978. — 72, N 3. — S. 276—284.
7. Södersten P., Gray G., Damassa D. A. et al. Effects of a nonsteroidal antiandrogen on sexual behavior and pituitary-gonadal function in the male rats // Endocrinology. — 1975. — 97, N 6. — P. 1468—1475.
8. Yamanaka H., Matsuoka M., Yuasa H. et al. Effects of antiprostatic agents on 5-dihydrotestosterone binding to rat hypophyseal and hypothalamic cytosol macromolecules // Endocrinol. Jap. — 1979. — 26, N 1. — P. 97—102.

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

Материал поступил
в редакцию 08.04.88

Краткие сообщ

УДК 612.014.46:611.814.1:612.115

В. П. Глухов

Влияние адренореа передней области гипоталамуса на свертывание крови

Раскрытие механизмов влияния адренореа передней области гипоталамуса на свертывание крови и деятельности механизмов регуляции этого процесса. В связи с этим изучено влияние адренореа на свертывание крови.

Отдельные сведения о механизме регуляции свертывания крови. Мало изучена также роль адренореа в регуляции процесса свертывания крови. Цель нашего исследования — изучить влияние адренореа на свертывание крови.

Методика

Опыты проведены на 30 крысах. Электроды-канюли обработали раствором и вживляли животным наркозом (40 мг/кг, диалектин топографического исследования с помощью норадреналина (0,005 м. и после блокады адренореа крови производили по собственному состоянию системы свертывания (ТЭГ), время рекальцификации комплекса [12], толерантность [9] и число тромбоцитов в крови производили гистологию. Результаты обрабатывали статистически [3].

Результаты и их обсуждение

Химическое раздражение передней области гипоталамуса свертывающей системы, усиливающейся катехоламиновыми веществами, представленные на