

1. Берхин Е. Б., Иванов Ю. И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. — Барнаул: Алтайск. кн. изд-во, 1972. — 199 с.
2. Зилов В. Г. Лимбическая система и ее роль в функциональной системе пищевого и питьевого поведения // Итоги науки и техники. Т. 20 (Физиология лимбической системы). — М.: ВИНТИ, 1977. — С. 5—65.
3. Коваль И. Н., Саркисов Г. Т., Гамбарян Л. Г. Септум (обзор морфологической и физиологической литературы) // Успехи физиол. наук. — 1985. — 16, № 3. — С. 89—109.
4. Brinton R. E., Gee K. W., Wamsley J. K., et al. Regional distribution of putative vasopressin receptors in rat brain and pituitary by quantitative autoradiography // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. Biol. Sci. — 1984. — 81, N 22. — P. 7248—7252.
5. Cirino M., Renaud L. P. Influence of lateral septum and amygdala stimulation on the excitability of hypothalamic supraoptic neurons. An electrophysiological study in the rat // Brain Res. — 1985. — 326, N 2. — P. 357—361.
6. Gordon F. J., Jonson A. K. Electrical stimulation of the septal area in the rat: prolonged suppression of water intake and correlation with self-stimulation // Ibid. — 1981. — 206, N 2. — P. 421—430.
7. Healy D. P., Printz M. P. Localization of angiotensin II binding sites in rat septum by autoradiography // Neurosci. Lett. — 1984. — 44, N 2. — P. 167—172.
8. Iovino M., Steardo L. Effects des lésions septales sur la réponse de la vasopressine l'angiotensine II // Ann. Endocrinol. — 1985. — 46, N 2. — P. 113—117.
9. José R. M., Da A., Rodrigues F. C., José A.-R. Participation of cholinergic and adrenergic synapses of the medial septal area (MSA) in the natriuretic and kaliuretic responses to intraventricular hypertonic saline (NaCl) // Physiol. and Behav. — 1985. — 34, N 1. — P. 23—28.
10. Kawata M., Ueda S., Nacao K., et al. Immunohistochemical demonstration of α -atrial natriuretic polypeptide-containing neurons in the rat brain // Histochemistry. — 1985. — 83, N 1. — P. 1—3.
11. König J. D., Klippel R. A. The Rat Brain. A Stereotaxis Atlas of the Forebrain and Lower Parts of the Brain Stem. — Baltimore: Williams and Wilkins Co., 1963. — 290 p.
12. Munoz C., Grossman S. P. Behavioral consequences of selective destruction of neuron pericaria in septal area of rats // Physiol. and Behav. — 1980. — 24, N 4. — P. 779—788.
13. Oldfield B. J., Hou-Yu A., Silverman A.-J. A combined electron microscopic HRP and immunocytochemical study of the limbic projections to rat hypothalamic nuclei containing vasopressin and oxytocin neurons // J. Comp. Neurol. — 1985. — 231, N 2. — P. 221—231.
14. Sagvolden T., Holth P. Learning in rats with medial and dorsolateral septal lesions // Neurosci. Lett. — 1983. — Suppl., N 14. — P. 323.
15. Vasudev R., Gentil C. G., Covian M. R. Taste preferences in a free-choice situation following electrical stimulation and lesion of septal area in rats // Physiol. and Behav. — 1985. — 34, N 4. — P. 619—624.

Черновиц. мед. ин-т

М-ва здравоохранения УССР

Материал поступил
в редакцию 10.10.87

УДК 612.616.31:615.357—084

С. В. Варга, П. В. Сипицын, Л. В. Тарасенко

Андрогенный статус у кроликов в условиях продолжительного введения нестероидного антиандрогена нифтолида

Блокада нифтолидом рецепторов андрогенов в гипоталамических центрах регуляции секреции гонадотропинов сопровождается у грызунов и человека активацией гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы и, как следствие, усилением секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и тестостерона (Т) [2, 5, 6]. Однако биологическая доступность последнего для органов и тканей-мишеней у некоторых животных (кроликов, обезьян) и человека зависит также от содержания в крови тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина (ТЭСГ). Доказано, что увеличение концентрации этого белка в крови сопровождается снижением содержания свободного биологически активного андрогена в крови и, наоборот, снижение концентрации — его увеличением [8, 10].

В связи с этим целью настоящего исследования было изучение состояния гипофизарно-тестикулярной системы (ТЭСГ) в плазме крови кроликов при длительном введении нифтолида.

Методика

Исследования проведены на кроликах породы Белый великан (25 мг/кг в сутки) в течение 60 сут в виде суспензии на гелевой основе боксиметилцеллюлозы, 0,9 % NaCl. Кролики были кастрированы (эфирный наркоз) и в течение 15 сут перед началом эксперимента ампулированы и хранились в холодильнике.

Концентрацию биологически активного ТЭСГ определяли в плазме крови с помощью радиоиммунного анализа [9] в модификации Barag. Калиброванный по 1-му Международному стандарту ТЭСГ. Концентрацию Т и андростендиона определяли радиоиммунным методом [4]. Содержание андростендиона и андростендиона определяли по связыванию радиоактивного андростендиона с андростендионовым гормоном [1].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Т-Стьюдента».

Результаты и их обсуждение

В наших исследованиях было установлено, что нифтолид является биологически активным гормоном. Установлено, что у животных, подвергнутых кастрации, содержание андростендиона в крови снижалось до нормального значения. Введение андростендиона в кровь животных вызывало повышение содержания андростендиона в крови. Введение андростендиона в кровь животных вызывало повышение содержания андростендиона в крови. Введение андростендиона в кровь животных вызывало повышение содержания андростендиона в крови.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что введение нифтолида в кровь животных вызывает повышение содержания андростендиона в крови. Введение андростендиона в кровь животных вызывало повышение содержания андростендиона в крови. Введение андростендиона в кровь животных вызывало повышение содержания андростендиона в крови.

Концентрация андростендиона в крови животных, подвергнутых кастрации, снижалась до нормального значения. Введение андростендиона в кровь животных вызывало повышение содержания андростендиона в крови. Введение андростендиона в кровь животных вызывало повышение содержания андростендиона в крови.

¹ Авторы выражают благодарность доктору И. П. Павлова АН СССР за помощь в проведении исследования.

гипоталамического исследования почек и вод-
зд-во, 1972.— 199 с.

в функциональной системе пищевого
и ки. Т. 20 (Физиология лимбической

Г. Септум (обзор морфологической
физиол. наук.— 1985.— 16, № 3.—

Regional distribution of putative va-
by quantitative autoradiography //—
81, N 22.— P. 7248—7252.

septum and amygdala stimulation on
eurons. An electrophysiological study
357—361.

tion of the septal area in the rat: pro-
with self — stimulation // Ibid.—

giotensin II binding sites in rat sep-
4.— 44, N 2.— P. 167—172.

ales sur la réponse de la vasopressine
8, N 2.— P. 113—117.

Participation of cholinergic and ad-
MSA) in the natriuretic and kaliuretic
ne (NaCl) // Physiol. and Behav.—

histochemical demonstration of α -atri-
in the rat brain // Histochemistry.—

Stereotaxic Atlas of the Forebrain and
Williams and Wilkins Co., 1963.—

ences of selective destruction of neu-
I. and. Behav.— 1980.— 24, N 4.—

mbined electron microscopic HRP and
tions to rat hypothalamic nuclei con-
Comp. Neurol.— 1985.— 231, N 2.—

medial and dorsolateral septal lesi-
323.

preferences in a free-choice situation
septal area in rats // Physiol. and Be-

Материал поступил
в редакцию 10.10.87

ния

олида

нов в гипоталамических цент-

сопровождается у грызунов

физарно-тестикулярной систе-

лютеинизирующего гормона

ко биологическая доступность

у некоторых животных (кро-

иже от содержания в крови

лина (ТЭСГ). Доказано, что

крови сопровождается сниже-

и активного андрогена в кро-

его увеличением [8, 10].

В связи с этим цель нашей работы — исследование функциональ-
ного состояния гипофизарно-тестикулярной системы и содержания
ТЭСГ в плазме крови кроликов в условиях продолжительного введе-
ния нифтолида.

Методика

Исследования проведены на кроликах-самцах породы шиншилла массой 3,0—3,6 кг.
Нифтолид (25 мг/кг в сутки) вводили перорально через резиновый зонд в течение
60 сут в виде суспензии на гелевой основе, содержащей 0,5 % натриевой соли кар-
боксиметилцеллюлозы, 0,9 % NaCl, 0,9 % бензилового спирта и 0,4 % твина-80. Каст-
рированные (эфирный наркоз) и контрольные (интактные) животные получали геле-
вую основу. Через каждые 15 сут проводили забор крови из краевой вены уха. Сы-
воротку ампулировали и хранили при температуре -20°C до проведения анализов.

Концентрацию биологически активного ЛГ определяли по методу Damme и
соавт. [9] в модификации Baraghini и соавт. [7], используя стандарт человеческого ЛГ,
калиброванный по 1-му Международному стандарту 69/48 (фирма «Sigma», США).
Концентрацию Т и андростендиона в сыворотке крови определяли радиоиммунологиче-
ским методом [4]. Содержание андростендиона исследовали с помощью антисыворотки,
полученной нами после иммунизации кроликов конъюгатом 4-андростен-3, 17-дион-3-
карбоксиметилоксида с бычьим сывороточным альбумином, ТЭСГ в сыворотке крови
определяли по связыванию радиоактивного дигидротестостерона при наличии избытка
или без немеченого гормона [1].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия
t Стьюдента¹.

Результаты и их обсуждение

В наших исследованиях изучалось влияние нифтолида на содержание
биологически активного ЛГ в крови подопытных животных, являюще-
гося более информативным показателем по сравнению с иммунореак-
тивным гормоном. Установлено, что у кастрированных самцов кроли-
ков и у животных, подвергшихся воздействию нифтолидом, содержа-
ние биоактивного ЛГ в крови достоверно повышено по сравнению с та-
ковым интактных кроликов (рисунок). Причем при введении анти-
андрогена это повышение носило более выраженный, хотя и недо-
стоверный по сравнению с кастрированными животными, характер. Соот-
ветственно этому введение нифтолида кроликам сопровождалось су-
щественным возрастанием содержания Т в крови (таблица). Наиболее
выраженным этот эффект оказался спустя 15 суток после начала вве-
дения препарата, когда содержание гормона превышало таковое у ин-
тактных кроликов в 4 раза. В дальнейшем содержание Т в крови по-
степенно снижалось и к 60-м суткам введения антиандрогена снизи-
лось до нормального значения. У кастрированных животных содержа-
ние Т, как и следовало ожидать, оказалось значительно пониженным.

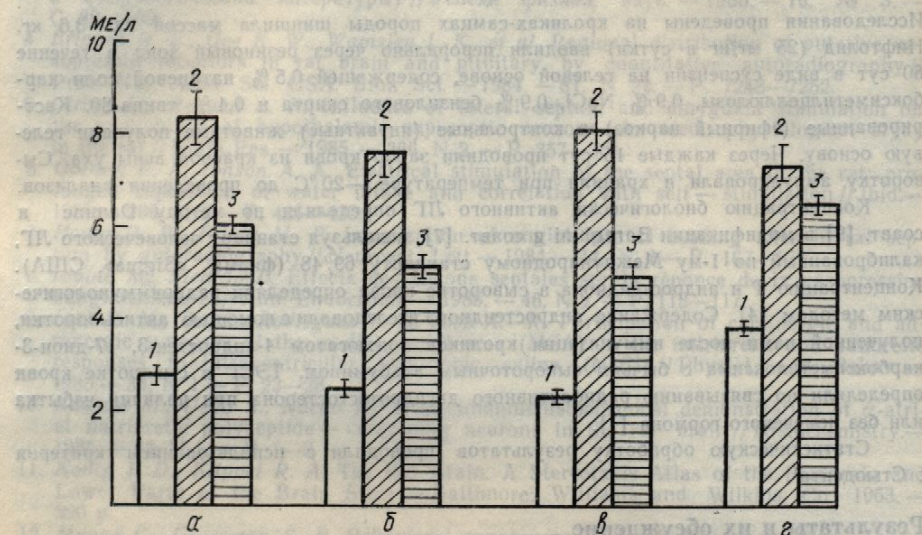
Полученные нами результаты, свидетельствующие об изменении
содержания Т под действием нифтолида у самцов кроликов, по своей
направленности и выраженности в различные сроки введения согласо-
уются с полученными ранее в опытах на крысах данными, которые ука-
зывают на то, что вызываемые блокадой андрогенных рецепторов на-
рушения эндокринного гомеостаза с течением времени ослабевают [3].

Концентрация другого андрогена — андростендиона оставалась
практически неизменной. Лишь на 45-е сутки антиандрогенного воз-
действия содержание этого гормона достоверно увеличилось по срав-
нению с контролем. У кастрированных кроликов наблюдалось сниже-
ние концентрации этого гормона. Андростендион, как известно, являет-
ся предшественником Т в цепи биосинтеза последнего в семенниках.
Тот факт, что при значительном возрастании содержания Т у кроли-

¹ Авторы выражают благодарность ВОЗ за предоставление некоторых материалов
для исследования и доктору биологических наук О. Н. Савченко (Институт физиологии
им. И. П. Павлова АН СССР) за антисыворотку к тестостерону.

ков, которым вводили нифтолид, концентрация андростендиона у них практически не изменялась, свидетельствует об его активной утилизации в биосинтезе Т.

В отличие от кастрированных кроликов, у которых наряду со стимуляцией гипоталамо-гипофизарной системы отмечено существенное повышение содержания ТЭСГ, у интактных животных, получавших



Изменение содержания лютеинизирующего гормона в крови самцов кроликов при продолжительном введении нифтолида (25 мг/кг): а — 15 сут, б — 30 сут, в — 45 сут, г — 60 сут (1 — контроль, 2 — нифтолид, 3 — кастрация).

нифтолид, оно не изменено, хотя отмечена определенная тенденция к повышению этого показателя у животных данной группы. Результаты клинических наблюдений свидетельствуют о том, что избыточная про-

Изменение андрогенного статуса самцов кроликов при продолжительном введении нифтолида ($M \pm m$)

Условие опыта	Число животных	Время введения нифтолида			
		15 сут	30 сут	45 сут	60 сут
Тестостерон, нмоль/л					
Контроль	4	8,50±2,16	10,85±3,05	5,92±0,76	12,40±2,30
Введение 25 мг/кг нифтолида	3	35,14±9,89	31,41±7,74	28,19±6,40	19,30±4,89
		P<0,05	P<0,05	P<0,02	P>0,2
Кастрация	4	0,59±0,24	0,46±0,41	0,69±0,19	0,75±1,0
		P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001
Андростендион, нмоль/л					
Контроль	4	0,39±0,03	0,70±0,13	0,35±0,02	0,44±0,01
Введение 25 мг/кг нифтолида	3	0,74±0,19	0,59±0,20	0,71±0,14	0,52±0,13
		P>0,1	P>0,5	P<0,05	P>0,5
Кастрация	4	0,34±0,17	0,18±0,07	0,16±0,01	0,22±0,04
		P>0,5	P<0,01	P<0,001	P<0,001
ТЭСГ, ×10 ⁻⁸ моль/л					
Контроль	4	2,02±0,24	3,13±0,39	2,53±0,52	2,84±0,68
Введение 25 мг/кг нифтолида	3	3,70±1,51	4,64±0,86	3,98±0,83	4,72±1,20
		P>0,2	P>0,2	P=0,2	P>0,2
Кастрация	4	5,30±1,38	5,71±1,28	5,76±1,10	5,66±1,22
		P=0,05	P>0,5	P<0,05	P>0,05

дукция андрогенов снижает В связи с этим полученны что нифтолид эффективно количества тестостерона н. ня его содержание неизме Таким образом, продо кроликам вызывает выра системы, подобно тому, как н человека [6], одновре действия андрогенов на сод

S. V. Varga, P. V. Sinitsyn, L. V.

RABBIT ANDROGEN STATUS I OF NON-STEROIDAL ANTIAND

Niphtholid (25 mg/kg/dl for 60 blood levels but has no marked binding globulin levels in Shinshtated against a background of vels in the castrated rabbits. Thnuous stimulating and pronouncultaneously prevents the mani rone-estradiol-binding globulin co

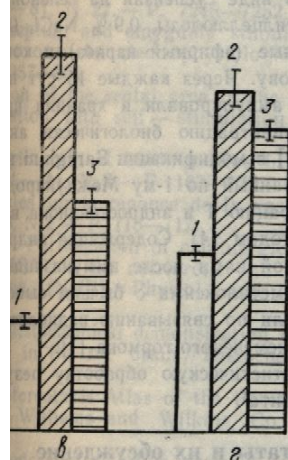
Institute of Endocrinology and M of Public Health of the Ukrainian

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Варга С. В., Деревянко Д. зывающего глобулина и тес андрогенитальным синдром 12. — С. 85—89.
2. Варга С. В. Нестероидные действия и некоторые аспек наук. — Киев, 1987. — 35 с.
3. Волкова Н. Н. Динамика с в условиях применения ап Докл. АН УССР. — 1980. —
4. Гончаров Н. П., Чекан С., деления 11 стероидов в мии. — 1979. — № 1. — С. 92
5. Резников А. Г., Демченко ское и биохимическое иссл чечников крыс и морских с тилизобутиранилида // Проб
6. Резников А. Г., Варга С. Е с применением антиандрогенов гипоталамо-гипофизарно
7. Baraghini G. F., Celani M. ro bioassay of serum lutein methodological aspects // J.
8. Belgorosky A., Scorticatti C rial, and in peripheral, hep adults // Acta endocrinol. — 1
9. Damme M. P., van, Roberts method for measuring lutei preparations // Acta endocrin
10. Wagner R. K. Extracellular discrimination, assay and 73.

Киев. науч.-исслед. ин-т эндокр М-ва здравоохранения УССР

трация андростендиона у них
ует об его активной утилиза-
ков, у которых наряду со сти-
темы отмечено существенное
тных животных, получавших



а в крови самцов кроликов при про-
оль, 2 — нифтолид, 3 — кастрация).

на определенная тенденция к
к данной группы. Результаты
о том, что избыточная про-

при продолжительном введении

аведения нифтолида

30 сут	45 сут	60 сут
б/л		
1,85±3,05	5,92±0,76	12,40±2,30
1,41±7,74	28,19±6,40	19,30±4,89
P<0,05	P<0,02	P>0,2
1,46±0,41	0,69±0,19	0,75±1,0
P<0,001	P<0,001	P<0,001
ль/л		
1,70±0,13	0,35±0,02	0,44±0,01
1,59±0,20	0,71±0,14	0,52±0,13
P>0,5	P<0,05	P>0,5
1,18±0,07	0,16±0,01	0,22±0,04
P<0,01	P<0,001	P<0,001
б/л		
1,13±0,39	2,53±0,52	2,84±0,68
1,64±0,86	3,98±0,83	4,72±1,20
P>0,2	P=0,2	P>0,2
1,71±1,28	5,76±1,10	5,66±1,22
P>0,5	P<0,05	P>0,05

дукция андрогенов снижает содержание ТЭСГ в плазме крови [10]. В связи с этим полученные нами результаты могут указывать на то, что нифтолид эффективно блокирует угнетающее влияние избыточного количества тестостерона на синтез ТЭСГ в печени, тем самым сохраняя его содержание неизменным.

Таким образом, продолжительное введение нифтолида интактным кроликам вызывает выраженную стимуляцию гипофизарно-гонадной системы, подобно тому, как это отмечалось у крыс, морских свинок [5], и человека [6], одновременно препятствуя проявлению угнетающего действия андрогенов на содержание ТЭСГ в организме.

S. V. Varga, P. V. Sinitsyn, L. V. Tarasenko

RABBIT ANDROGEN STATUS DURING CONTINUOUS INJECTIONS OF NON-STEROIDAL ANTIANDROGEN NIPHTHOLID

Niphtholid (25 mg/kg/dl for 60 days) significantly increases the LH and testosterone blood levels but has no marked effect on androstenedione and testosterone-estradiol-binding globulin levels in Shinshila mature rabbits. The concentration of latter was elevated against a background of low testosterone and androstenedione and high LH levels in the castrated rabbits. The obtained results show that niphtholid exerts a continuous stimulating and pronounced effect on the rabbit pituitary-gonadal axis and simultaneously prevents the manifestation of suppressing androgen effect on testosterone-estradiol-binding globulin contents in the organism.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Варга С. В., Деревянко Д. И., Тарасенко Л. В. Уровень тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина и тестостерона в плазме крови у здоровых лиц и больных андрогенитальным синдромом // Эндокринология. — Киев: Здоров'я, 1982. — Вып. 12. — С. 85—89.
2. Варга С. В. Нестероидные антиандрогены: биологическая активность, механизмы действия и некоторые аспекты клинического применения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Киев, 1987. — 35 с.
3. Волкова Н. Н. Динамика секреции гонадотропных гормонов и андрогенов у крыс в условиях применения антиандрогена 4-нитро-3-трифторметилизобутиранилида // Докл. АН УССР. — 1980. — № 3. — С. 60—62.
4. Гончаров Н. П., Чебан С., Антоничев А. В. и др. Радиоиммунологический метод определения 11 стероидов в малом объеме плазмы крови обезьян // Вопр. мед. химии. — 1979. — № 1. — С. 92—97.
5. 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.
6. Резников А. Г., Варга С. В., Беникова Е. А. и др. Новая функциональная проба с применением антиандрогена нифтолида для исследований функциональных резервов гипоталамо-гипофизарной системы // Там же. — 1985. — 31, № 2. — С. 15—18.
7. Baraghini G. F., Celani M. F., Zaidi A. A. et al. Problems associated with the in vitro bioassay of serum luteinizing hormone (LH) on mouse Leydig cell preparations: methodological aspects // J. Endocrinol. Invest. — 1984. — 7, Suppl. 3. — P. 23—31.
8. Belgorosky A., Scorticatti C., Rivaola M. A. Sex hormone binding globulin in arterial, and in peripheral, hepatic, renal and spermat venous blood of children and adults // Acta endocrinol. — 1983. — 103. — N 3. — P. 428—432.
9. Damme M. P., van, Robertson D. M., Diczfalusy E. An improved in vitro bioassay method for measuring luteinizing hormone (LH) activity using mouse Leydig cell preparations // Acta endocrinol. — 1974. — 77. — P. 655.
10. Wagner R. K. Extracellular and intracellular steroid binding proteins. Properties, discrimination, assay and clinical application // Ibid. — 1978. — Suppl. 218. — P. 5—73.

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

Материал поступил
в редакцию 05.05.89