

О. А. Никифорова, В. П. Ляшенко, С. М. Лукашов

## Динаміка вмісту тестостерону та естрадіолу у сироватці крові щурів-самців за умов аліментарного навантаження холестерином

*В работе исследованы некоторые механизмы, лежащие в основе изменения содержания тестостерона и эстрадиола в сыворотке крови крыс-самцов при алиментарной нагрузке холестерином в течение 21 нед. Установлено, что содержание эстрадиола на первых этапах, было выше аналогичных показателей животных контрольной группы. Содержание тестостерона до 12-й недели было ниже контрольных значений, а, начиная с 15-й недели и до конца исследований, превышало их. Обсуждаются возможные причины перераспределения в биосинтезе данных стероидных гормонов в условиях нагрузки холестерином.*

### ВСТУП

Стероїдні гормони вважаються одним з ланцюгів тих ефекторних механізмів, за допомогою яких підтримується сталість внутрішнього середовища та здійснюються процеси росту і проліферації тканин. За багатогранність впливів, які вони спричиняють на ефекторні клітини, ці гормони важко порівняти з іншими регуляторами в організмі тварин. За допомогою них забезпечується також коригування вісцеральних функцій і поведінки тварин за умов дії первинних факторів [1, 8]. Виділення стероїдних гормонів активують зовнішні фактори. Це в свою чергу формує стислу або тривалу адаптаційно-компенсаторну реакцію. За своїм розвитком і часом завершення вона індивідуальна та передбачена морфофункціональною організацією єдиної нейроендокринної системи. Від співпраці гормонального та нейрогормонального посередників у цій системі залежать функціональні межі толерантності всіх регуляторних систем, які контролюють гомеостаз. Співвідношення між концентрацією стероїдних гормонів може визна-

чати направленість фізіологічних процесів і можливі їх порушення [1, 4, 8]. Тому досить цікавим є, на наш погляд, процес перерозподілу вмісту тестостерону й естрадіолу при холестериновому навантаженні, оскільки холестерин вважається ініціатором метаболічних зсувів у організмі тварин, які спричиняють зміни в синтезі гормонів, в тому числі і надниркової залози, що лежать в основі адаптаційних реакцій організму в цілому.

### МЕТОДИКА

Досліди проводили на 114 щурах-самцях масою 120–125 г. Тварин було поділено на дві групи: контрольну (58 щурів) і дослідну (56 щурів). У тварин дослідної групи викликали аліментарне навантаження щодобовим доданням до їжі холестерину (0,5 г/кг) і солей жовчних кислот (100 мг/кг) [10].

Експеримент тривав 21 тиж з респрацією результатів кожні 3 тиж. Через вказані проміжки часу паралельно у тварин обох груп проводили забір крові, в сироватці якої визначали вміст тестостерону та естрадіолу методом твердофазового імуно-

© О. А. Никифорова, В. П. Ляшенко, С. М. Лукашов

ферментного аналізу з використанням стандартних наборів реактивів [2, 7]. Отримані результати обробляли статистично методом парних порівнянь. Результати оцінювались як вірогідні при  $P < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вміст тестостерону у тварин контрольної групи протягом 3–9 тиж становив  $1,15 \text{ нг/мл} \pm 0,04 \text{ нг/мл}$  (таблиця). Але, починаючи з 9-го тижня і до кінця експерименту значення цього показника знижувалися і на 21-му тижні становили  $0,6 \text{ нг/мл} \pm 0,02 \text{ нг/мл}$ . Така динаміка може бути пов'язана зі змінами потреб організму в гормоні за фізіологічних умов [9].

У тварин дослідної групи на 3–12-му тижнях вміст тестостерону статистично достовірно знижувався на 26 % порівняно з контролем. На 15-му тижні відмічалось невелике збільшення вмісту гормону до  $0,94 \text{ нг/мл} \pm 0,17 \text{ нг/мл}$ , що неістотно перевищувало контрольні значення. Але з 15-го до 21-го тижня знов було зафіксовано зниження цього показника майже до контрольних значень.

Надлишкове додавання холестерину спричиняє розвиток атеросклеротичних процесів. У відповідь на це навантаження організм включає низку адаптаційно-трофічних реакцій, одним з проявів яких є зміни вмісту естрадіолу, який має анти-

атерогенні властивості, особливо в організмі тварин-самців. Тому наступним етапом нашого дослідження було вивчення динаміки вмісту естрадіолу у сироватці крові. У контрольній групі тварин цей показник збільшувався протягом усього експерименту, при чому на 3–12-му тижнях процес відбувався повільно (від  $17,8 \pm 2,41$  до  $37,8 \text{ пг/мл} \pm 4,46 \text{ пг/мл}$ ), а на 15–21-му тижнях досить інтенсивно (від  $110,0 \pm 16$  до  $160 \text{ пг/мл} \pm 14 \text{ пг/мл}$ ) (див. таблицю). Зіставлення одержаних нами результатів з даними інших авторів [1, 4], дає підстави говорити про фізіологічну зумовленість такої динаміки вмісту естрадіолу у сироватці крові щурів контрольної групи.

До позарепродуктивних ефектів естрогенів відносять їх вплив на затримку азоту в організмі, а також на водно-електролітний баланс [2], що свідчить про деякий загальний анаболічний вплив естрогену на організм, хоча і слабший, ніж у тестостерону. Крім цього естрогени, як представники стероїдних гормонів, беруть участь в індукції багатьох специфічних білків для клітин у процесі їх диференціювання, мають протизапальну дію. За таких умов кількість продукції естрогену повинна незначно підвищуватися під час розвитку організму тварин, що ми і спостерігаємо у наших тривалих дослідженнях. В організмі самців цим гормонам властива виражена антиатерогенна дія на протипагу тестостерону [2].

Динаміка вмісту (нг/мл) тестостерону і естрадіолу у тварин з аліментарним навантаженням холестерином ( $M \pm m$ ;  $n=114$ )

Група тварин	Вихідний стан	3 тиж	6 тиж	9 тиж	12 тиж	15 тиж	18 тиж	21 тиж
Тестостерон								
Контроль	$1,01 \pm 0,02$	$1,10 \pm 0,04$	$1,20 \pm 0,05$	$1,10 \pm 0,02$	$0,90 \pm 0,08$	$0,87 \pm 0,10$	$0,82 \pm 0,05$	$0,60 \pm 0,02$
Дослід	–	$1,23 \pm 0,12$	$0,95 \pm 0,04^*$	$0,87 \pm 0,08^*$	$0,67 \pm 0,05^*$	$0,94 \pm 0,17$	$0,90 \pm 0,03$	$0,67 \pm 0,09$
Естрадіол								
Контроль	$17,93 \pm 0,02$	$17,80 \pm 2,41$	$24,63 \pm 2,98$	$21,45 \pm 4,15$	$37,80 \pm 4,46$	$110,0 \pm 16$	$122,3 \pm 7,87$	$160,0 \pm 14$
Дослід	–	$294,0 \pm 39,49^*$	$324,0 \pm 28,34^*$	$386,67 \pm 44,45$	$245,13 \pm 41,09^*$	$220,37 \pm 14,73^*$	$170,0 \pm 20,00^*$	$90,00 \pm 8,93^*$

\*  $P < 0,05$  порівняно з відповідним контролем.

У тварин дослідної групи на 3–9-му тижнях вміст естрадіолу статистично достовірно підвищувався від  $294 \pm 39,49$  до  $386,67$  пг/мл  $\pm 44,45$  пг/мл порівняно з контрольними значеннями. На 12–18-му тижнях відмічалось поступове зниження вмісту гормону (до  $170$  пг/мл  $\pm 20$  пг/мл), а на 21-му тижні він становив  $90$  пг/мл  $\pm 8,93$  пг/мл, що було незначно менше за контрольні показники ( $P < 0,05$ ). Істотне перевищення вмісту естрадіолу у тварин дослідної групи порівняно з контрольною можна пояснити активацією адаптативно-компенсаторних реакцій організму [2, 4, 5].

Що стосується тестостерону, то повільне зниження його вмісту протягом 12 тиж експерименту може бути пов'язане з перебудовою метаболізму й фізіологічних функцій, які різко підвищують стійкість організму до несприятливих умов. Можливо, що під час тривалої дії несприятливого фактора відбувається виснаження ресурсів, залучених до адаптаційно-компенсаторної функції [4]. За таких умов необхідна активація відновлювально-анаболічних реакцій, тому, певно, у тварин дослідної групи, на 15-му тижні посилюється виділення тестостерону, який вважається анаболічним гормоном.

Узагальнюючи отримані результати, ми дійшли наступних висновків. У контрольній групі щурів вміст досліджуваних гормонів у сироватці крові монофазно підвищувався (з 6-го по 9-й тиждень), після чого концентрація тестостерону, на відміну від естрадіолу, знижувалася до 21-го тижня включно. Це віддзеркалює фізіологію стероїдогенезу в організмі самців, де немає домінантного синтезу естрогенів.

У дослідній групі тварин з 3-го до 12-го тижня на фоні прогресивного підвищення вмісту естрадіолу спостерігається проти-фазне зменшення вмісту тестостерону. Ми припускаємо, що на цьому етапі різко може активуватися синтез естрогенів з тесто-

стерону, в чому проявляється антиатерогенна сенситизація до ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). На 15-му тижні відбувається декомпенсація естроген-індукованого поглинання ЛПНЩ, що призводить до прогресивного підвищення вмісту холестерину ЛПНЩ у крові тварин [10]. На останніх тижнях дослідження картина змінюється на протилежну – зниження вмісту естрадіолу та незначне підвищення тестостерону. Така картина може зумовлювати адаптаційно-трофічну реакцію у відповідь на аліментарне навантаження холестерином, коли виявляється необхідність у виділенні гормонів з анаболічними властивостями.

Проведення кореляційного аналізу показало, що за фізіологічних умов коефіцієнт кореляції між динамікою вмісту тестостерону і естрадіолу становив  $r = -0,92$  ( $P < 0,05$ ). За умов аліментарного навантаження коефіцієнт між цими двома показниками був  $r = 0,45$  ( $P > 0,05$ ). Тобто в першому випадку направленість змін вмісту гормонів абсолютно протилежна, а нульова гіпотеза скасовується на досить високому рівні. За умов експерименту існувала незначна кореляція між зазначеними показниками. Досить вірогідно, що такі зміни викликані значними зсувами вмісту саме естрадіолу, а не тестостерону. Це твердження виходить з того, що коефіцієнт кореляції між вмістом тестостерону у тварин контрольної і дослідної груп становив  $r = 0,62$  ( $P > 0,05$ ), а естрадіолу –  $r = -0,92$  ( $P < 0,05$ ). Тобто динаміка вмісту естрадіолу за фізіологічних умов істотно відрізняється від такої за умов аліментарного навантаження холестерином. Водночас вміст тестостерону не зазнає значних якісних змін.

Таким чином, розбіжності вмісту статевих гормонів демонструють адаптаційні механізми, які відбуваються в організмі щурів-самців на різних етапах аліментарного навантаження холестерином.

**O. A. Nikiforova, V. P. Lyashenko, S. N. Lukashev**

**DYNAMICS OF SEX HORMONES CONTENTS IN THE RAT BLOOD SERUM UNDER UNSPECIFIC CHOLESTEROL LOADING**

Some background mechanisms of the sex hormones changes in blood serum of the male rats under the alimentary loading by cholesterol during 21 weeks were investigated. Results suggested that in the conditions of the cholesterol loading estradiol level in the experimental rats was higher than similar indexes in animals of a control group. In relation to the testosterone level the later was lower during 12 weeks while since 15 week it exceeded the control levels. The possible mechanisms of redistribution in the biosynthesis of steroid hormones in the conditions of loading by cholesterol are discussed.

*Dnipropetrovsk National University*

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Алиджанова Х. Т., Дергачева Л. И., Босых Е. Г. Семейная гиперхолестеринемия и особенности функционального состояния надпочечников и щитовидной железы // Кардиология. – 1998. – № 9. – С.12–16.
2. Базарнова М.А., Гетте З.П., Кальнова Л.И. Руководство по клинической лабораторной диагно-

тике. – Ч.3. – Клиническая биохимия. – К.: Вища шк., 1990. – 319 с.

3. Дегтярь В. Г., Кушлинский Н. Е. Метаболизм андрогенов // Успехи совр. биологии. – 2000. – 120, №1. – С.48–59.
4. Данилов Г. Е., Брындина И. Г., Исакова Л. С. и др. Стабильные гомеостатические константы и эндокринный статус при хроническом нейрогенном стрессе и стресс-протекторных воздействиях // Арх. клин. и эксперим. медицины. – 2000. – 9, №1. – С.71–74.
5. Климов А. И., Никульчева Н. Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. – СПб.: Питер, 1995. – 297 с.
6. Ляшенко В. П., Політаєва В. І. Зв'язок між гіперхолестеринемією та морфологічними змінами в аорті та печінці // Фізіол.журн. – 2003. – 49, №6. – С.64–69.
7. Меньшиков В.В., Делекторская Л. Н., Золотницкая Р. П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
8. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. – М.: Мир, 1989. – 656 с.
9. Трахтенберг И.М., Сова Р. Е., Шефтель В. О., Оникиенко Ф. А. Проблема нормы в токсикологии. – М.: Медицина, 1991. – 205 с.
10. Пат.43978 А Україна, 7 G09B23/28 Спосіб моделювання атеросклерозу. Ляшенко В. П., Лукашов С. М., Зорова Ж. В., Політаєва В. І. Опубліковано 15.01.2002. Бюл. №1.

*Дніпропетров. нац. ун-т М-ва освіти і науки України*

*Матеріал надійшов до редакції 16.09.2004*