

Н.Д. Носенко, А.А. Лимарєва

Особливості статевої поведінки самиць щурів при моделюванні гіперандрогенії в пубертатний та постпубертатний періоди

Досліджено жіночу та чоловічу статеву поведінку самиць щурів віком 3 та 6 міс, які були піддані дії надлишку андрогенів (підшкірна імплантація силастикових капсул, що містили 5 мг кристалічного тестостерону) на початку пубертатного періоду (у віці 35 діб) або в постпубертатний період (у віці 4 міс). Гіперандрогенія в пубертатному періоді не мала негативних наслідків для формування жіночої статевої поведінки, водночас викликала появу компонентів чоловічої поведінки (садок) у 100 % тварин. У самиць щурів, котрим імплантували капсули з тестостероном у постпубертатному періоді, порушення статевої поведінки були більш вираженими і характеризувалися маскулінізацією та дефемінізацією, що пов'язано з більшою андрогенною насиченістю організму. Отримані результати вказують на провідну роль гіперандрогенії в патогенезі порушень статевої поведінки самиць щурів у різні періоди індивідуального розвитку організму.

Ключові слова: статеву поведінку, гіперандрогенія, пубертатний і постпубертатний періоди, самиці щурів.

ВСТУП

Гормони, в залежності від їх вмісту в жіночому організмі, можуть відігравати роль фізіологічного регулятора репродуктивних функцій або чинника, що зумовлює їх порушення. Серед останніх особливо небезпечні для формування жіночої репродуктивної системи андрогенні стероїди. Вони не тільки програмують в ранньому онтогенезі патологічні зміни в нейроендокринній регуляції секреції гонадотропних гормонів і статевої поведінці [2], але й здатні викликати різноманітні розлади репродуктивної функції за умов їх надмірної секреції під час статевого дозрівання або в період статевої зрілості [5, 6]. Найбільш досліджено феноменологію порушень статевої поведінки самиць щурів, зумовлених дисбалансом андрогенів у пре- та ранньому постнатальному періодах індивідуального розвитку організму [8, 9]. Значно менше відомо про особливості формування

статевої поведінки у самиць щурів за умов гіперандрогенії в більш віддалені періоди життя.

Метою роботи було вивчення та порівняння основних показників статевої поведінки за жіночим і чоловічим типами у самиць щурів, які зазнавали дії надлишку андрогенів у пубертатний та постпубертатний періоди.

МЕТОДИКА

Досліди проведено на 23 щурах-самицях лінії Вістар з дотриманням вимог Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей. Тварин утримували на звичайному раціоні в стандартних умовах віварію.

Моделювання гіперандрогенного стану у самиць щурів здійснювали за допомогою імплантації силастикових капсул, що містили 5 мг кристалічного тестостерону ("Fluka",

Нідерланди). Детально методика описана нами раніше [4]. Імплантацію капсул з тестостероном проводили тваринам у віці 35 діб (I серія) або 4 міс (II серія). Через 3 тиж після імплантації капсул вивчали фазову структуру естральних циклів, щоденно проводили цитологічний аналіз вагінальних мазків за допомогою світлової мікроскопії. Статеву поведінку досліджували у самиць щурів віком 3 (I серія, n=13) або 6 міс (II серія, n=10). У дослідах використовували лише тварин з порушеними естральними циклами. Контрольні групи формували з інтактних самиць того ж самого віку згідно з серією експерименту.

Статеву поведінку самиць за жіночим та чоловічим типом вивчали за загальноприйнятою методикою [10]. Дослідження статевої поведінки за жіночим типом проводили на самицях після оварієктомії, у яких викликали еструс введенням естрадіолу бензоату (0,1 мг на тварину внутрішньом'язово) за 48 год та прогестерону (0,5 мг на тварину внутрішньом'язово) за 4–5 год до тестування. До початку тестування тварини перебували в темній кімнаті при слабкому червоному світлі не менше 4–5 год. Самця поміщали в клітку за 5 хв до тестування для його адаптації до умов дослідження. До кожного самця підсаджували самицю, яка знаходилася в клітці впродовж 10 хв або до 10 садок самця. Реєстрували ознаки процептивної поведінки (наближення, обнюхування статевих органів, підсакування, покусання вух) і рецептивну поведінку (кількість лордозних реакцій). Обчислювали лордозний коефіцієнт, тобто відсоток лордозних реакцій відносно загальної кількості садок самця.

Для тестування статевої поведінки за чоловічим типом до дослідної самиці підсаджували на 10 хв рецептивно активну інтактну самицю в стадії еструсу. Спостерігали за наближенням тварини до рецептивної самиці, обнюхування нею статевих органів (чоловіча процептивна поведінка), а також реєстрували кількість садок (чоловіча копулятивна поведінка).

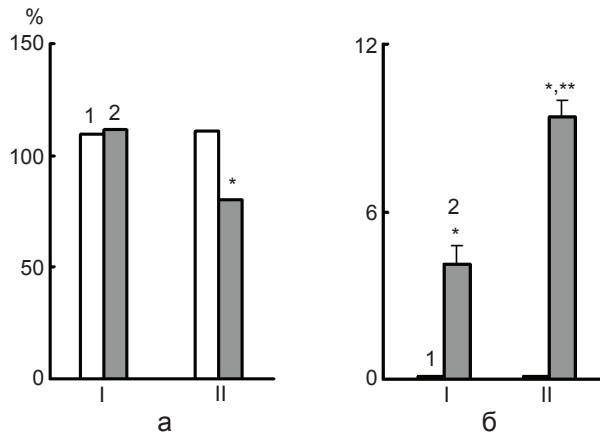
Статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію t Стьюдента і непараметричного критерію U Вілкоксона–Манна–Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Гіперандрогенний стан у щурів з імплантованими капсулами з тестостероном було підтверджено нами раніше результатами вимірювання вмісту гормону в плазмі крові [1, 3]. У переважній більшості тварин з експериментальною гіперандрогенією спостерігалися порушення статевої циклічності, які залежно від терміну імплантації капсул з тестостероном у пубертатний або постпубертатний період характеризувалися нерегулярними естральними циклами із подовженою стадією дієструсу (у 66,7 % самиць) або їх повним перериванням і розвитком персистентного дієструсу (у 64,3 % самиць) відповідно.

Дослідження статевої поведінки показало, що у самиць щурів віком 3 міс з нерегулярними естральними циклами, які зазнавали дії надлишку андрогенів на початку пубертатного періоду (I серія експериментів), значення показників тестування статевої поведінки за жіночим типом практично не змінювалися. Всі вони демонстрували активну процептивну і рецептивну поведінку. Кількість лордозних реакцій і лордозний коефіцієнт – основні показники рецептивної поведінки самиць, не відрізнялися від контролю (таблиця, рис. а, I). Водночас у дослідних тварин з'являлися ознаки чоловічої статевої поведінки, а саме – садки, які характерні для самців і повністю відсутні у нормальних самиць (див. рис. б, I). Спостерігалась активація чоловічої процептивної поведінки: кількість наближень до рецептивної самиці збільшувалась в 2,4 раза порівняно з контролем (див. табл.). Все це вказує на маскулінізувальний ефект гіперандрогенії в пубертатний період.

Більш виражений ефект щодо порушень статевої поведінки самиць щурів продемонстровано при дії надлишку андрогенів в



Вплив гіперандрогенії в пубертатний (I) та постпубертатний (II) періоди на лордозний коефіцієнт (а) та кількість садок (б) у самиць щурів: 1 – інтактні самиці, 2 – самиці з імплантованими капсулами з тестостероном; *P<0,05 – порівняно з інтактними самицями відповідної групи; **P<0,05 порівняно з самицями з імплантованими капсулами з тестостероном у пубертатний період

постпубертатний період. У тварин віком 6 міс, які перебували в стадії персистентного дієструсу (II серія експериментів), вірогідно послаблювалася жіноча статеві поведінка. Кількість лордозних реакцій у цих самиць вірогідно зменшувалась у 3, 8 разів, а лордозний коефіцієнт – на 30,8 % у порівнянні з тваринами контрольної групи (див. табл., рис. а, II). Крім того, на 20 % зменшувалася кількість самиць з ознаками рецептивної поведінки.

Зміни статевої поведінки за чоловічим типом у самиць цієї дослідної групи були однаковими з такими у тварин за умов гіперандрогенії у пубертатний період, при цьому

ступінь їх прояву був виразнішим, про що свідчить збільшення у 2,3 рази кількості садок (див. рис. б, II). Дослідні самиці характеризувалися надзвичайно активною рецептивною поведінкою: кількість наближень до рецептивної самиці зростала у 3,1 рази порівняно з контролем (див. табл.). Отже, гіперандрогенія у статевозрілих самиць спричиняла як маскулінізацію, так і дефемінізацію статевої поведінки.

Відомо, що процеси, які залучені в реалізацію дії андрогенів, а саме посилення чоловічої статевої поведінки, блокада циклічної секреції гонадотропінів та пригнічення жіночої статевої поведінки, відрізняються

Таблиця. Показники статевої поведінки самиць щурів за умов гіперандрогенії в пубертатний і постпубертатний періоди

Показник	3 міс		6 міс	
	Інтактні самиці	Самиці з імплантованими капсулами з тестостероном у пубертатний період	Інтактні самиці	Самиці з імплантованими капсулами з тестостероном у постпубертатний період
За жіночим типом				
Кількість лордозних реакцій	10,3 ± 0,3	9,4 ± 1,0	8,4 ± 0,5	2,2 ± 0,7*, **
За чоловічим типом				
Кількість наближень до самиці	9,0 ± 0,8	22,0 ± 1,4*	4,2 ± 0,5	13,0 ± 0,7*, **

*P<0,05 – достовірна відмінність від інтактних самиць відповідної групи; **P<0,05 – достовірна відмінність від самиць з імплантованими капсулами з тестостероном у пубертатний період.

за своєю локалізацією та чутливістю до гормону [8, 11]. Отже, можна припустити, що порушення статевої поведінки у самиць щурів з експериментальною гіперандрогенією можуть бути наслідком, з одного боку, гальмівного (дефемінізувального) впливу надлишку андрогенів на центри регуляції жіночої статевої поведінки, які розташовані у вентромедіальних ядрах медіобазального гіпоталамуса [7], а з іншого – їх активуючої (маскулінізувальної) дії на центри регуляції чоловічої статевої поведінки, що локалізовані в преоптичній ділянці гіпоталамуса [12].

Порівнюючи ефекти гіперандрогенії самиць щурів у пубертатний (маскулінізація статевої поведінки, яка не супроводжувалася дефемінізацією) та постпубертатний (маскулінізація і дефемінізація статевої поведінки) періоди, а також беручи до уваги дані щодо змін вмісту тестостерону в плазмі крові, стає очевидним, що ступінь порушення статевої поведінки у цих тварин залежить від рівня андрогенної насиченості організму, який, як показали наші попередні дослідження, значно вищий у самиць, що зазнавали вплив надлишку андрогенів у статевозрілому віці [1,3]. Таким чином, результати досліджень свідчать про провідну роль гіперандрогенії в патогенезі порушень статевої поведінки самиць щурів у різні періоди індивідуального розвитку організму, що може мати певне значення для пошуку і розробки засобів запобігання та корекції цих розладів.

Н.Д. Носенко, А.А. Лимарева

ОСОБЕННОСТИ ПОЛОВОГО ПОВЕДЕНИЯ САМОК КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ В ПУБЕРТАТНЫЙ И ПОСТПУБЕРТАТНЫЙ ПЕРИОДЫ

Изучено женское и мужское половое поведение самок крыс в возрасте 3 и 6 мес, которые подвергались воздействию избытка андрогенов (подкожная имплантация силастиковых капсул, содержащих 5 мг кристаллического тестостерона) с начала пубертатного периода (в возрасте 35 сут) или в постпубертатный период (в возрасте 4 мес). Гиперандрогения в пубертатном периоде не влияла на формирование женского полового поведения, одновременно

вызывала появление компонентов мужского поведения (садок) в 100 % животных. У самок крыс, которым имплантировали капсулы с тестостероном в половозрелом возрасте, нарушения полового поведения были более выраженными и характеризовались маскулинизацией и дефеминизацией, что связано с большей андрогенной насыщенностью организма. Полученные результаты указывают на ведущую роль гиперандрогении в патогенезе нарушений полового поведения у самок крыс в различные периоды индивидуального развития организма.

Ключевые слова: половое поведение, гиперандрогения, пубертатный и постпубертатный периоды, самки крыс.

N.D. Nosenko, A.A. Lymareva

PECULIARITIES OF SEXUAL BEHAVIOR OF FEMALE RATS WITH HYPERANDROGENIA IN PUBERTAL AND POSTPUBERTAL PERIODS

The parameters of female and male sexual behavior in 3- and 6- month old female rats which were exposed to an androgen excess (subcutaneous implantation of Silastic capsules containing 5 mg of crystalline testosterone) from the beginning of pubertal period (at the age of 35 days), or within postpubertal period (at the age of 4 months). Hyperandrogenia in pubertal period had no effect on female sexual behavior formation, but it led to appearance of male behavior components in 100 % of animals. In female rats which were implanted with testosterone capsules in postpubertal period, sexual disturbances were more pronounced and were characterized by masculinization and defeminization, which was due to a higher degree of androgenic saturation. The data obtained suggest a leading role of hyperandrogenemia in the pathogenesis of sexual behavior disturbances in female rats in different periods of individual development.

Key words: sexual behavior, hyperandrogenia, pubertal and postpubertal period, female rats.

State Institution "V.P. Kommissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Носенко Н.Д., Ганжий І.Ю., Сініцин П.В., Полякова Л.І., Тарасенко Л.В., Лимарева А.А., Чайковська Л.В., Сачинська О.В., Резніков О.Г. Вплив хронічного стресу під час пубертації на репродуктивну систему самиць щурів з експериментальною гіперандрогенією // *Фізіол. журн.* – 2011. – 57, № 2. – С. 27–34.
2. Резніков О.Г. Механізми розвитку функціональної патології репродукції та адаптації в ранньому онтогенезі // *Журн. АМН України.* – 1998. – № 2. – С. 216–233.
3. Резников А.Г., Носенко Н.Д., Борис Е.Н., Полякова Л.И., Синицын П.В., Тарасенко Л.В. Изучение эффективности гонадотропных индукторов овуляции у крыс с гиперандрогенией в условиях применения

- флутамида // Пробл. ендокринологии. – 2011. – 57, № 4. – С. 28–31.
4. Резніков О.Г., Сініцин П.В., Тарасенко Л.В., Полякова Л.І. Нейроендокринні механізми розвитку ановуляторного синдрому гіперандрогенного походження у щурів // Фізіол. журн. – 1995. – 41, №5-6. – С. 33–37.
 5. Чернуха Г.Е. Современные представления о синдроме поликистозных яичников // Гинекол. эндокринология. – 2002. – 4, № 8. – С. 24–27.
 6. Уитлоу Дж. Когда особенно не вовремя – синдром поликистоза яичников у подростков // Новая медицина тысячелетия. – 2008. – № 6. – С. 7–9.
 7. Dorner G., Docke F., Moustafa S. Differential localization of a male and a female hypothalamic mating center // J. Reprod. Fert. – 1986. – 17. – P. 582–586.
 8. Foecking E.M., McDevitt M.A., Acosta-Martinez M., Horton T.H., Levine J.E. Neuroendocrine cosequences of androgen excess in female rodents // Horm.Behav. – 2008. – 53, № 5. – P. 673–692.
 9. Hoepfner B.A., Ward I.L. Prenatal and neonatal androgen exposure interact to affect sexual differentiation in female rats // Behav. Neurosci. – 1988. – 102. – P. 61–65.
 10. Rodríguez-Medina M., Canchola E., Vergara-Onofre M., Rosado A. Ca²⁺/calmodulin system: Participation on sexual hypothalamic differentiation // Pharmacol. Biochem. Behav. – 1993. – 46. – P. 697–702.
 11. Schwarz J.M., McCarthy M.M. Cellular mechanisms of estradiol-mediated masculinization of the brain // J. Steroid Biochem.Molec.Biol – 2008. – 109, № 3-5. – P. 300–306.
 12. Schwarz J.M., McCarthy M.M. The role of neonatal NMDA receptor activation in defeminization and masculinization of sex behavior in the rat // Horm. Behav. – 2008. – 54, № 5. – P. 662–668.

*ДУ “Ін-т ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України”, Київ
E-mail: reprod@i.com.ua*

Матеріал надійшов до редакції 04.05.2013