

УДК 612.018

СПІВВІДНОШЕННЯ ВМІСТУ ТЕСТОСТЕРОНУ І ПРОГЕСТЕРОНУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ АЛІМЕНТАРНОГО СТРЕСУ

Никифорова О.А.¹, Ляшенко В.П.²

¹*Дніпропетровський національний університет залізничного транспорту ім. ак. В.Лазаряна,
Дніпропетровськ, Україна*

²*Дніпропетровський національний університет ім. Олеся Гончара, Дніпропетровськ, Україна
E-mail: nikiiforova76@mail.ru*

У роботі досліджені деякі механізми, що лежать в основі змін вмісту тестостерону і прогестерону в сироватці крові щурів - самців при аліментарному навантаженні холестерином протягом 21 тижня. В результаті досліджень було встановлено, що зміст прогестерону був вище аналогічних показників тварин контрольної групи. Що стосується рівня тестостерону, то перші 12 тижнів він був нижчим контрольних величин, а, починаючи з 15 тижня і до кінця експерименту, перевищував такі. Обговорюються можливі причини перерозподілу в біосинтезі даних стероїдних гормонів в умовах стресового навантаження холестерином.

Ключевые слова: гіперхолестеринемія, прогестерон, пролактин, стрес, сироватка крові, стероїдні гормони.

ВСТУП

Стероїдні гормони вважаються одним з ланцюгів тих ефекторних механізмів, за допомогою яких підтримується постійність внутрішнього середовища та здійснюються процеси росту та 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 та поведінки тварин за умов дії первинних факторів [1, 2].

Виділення стероїдних гормонів активують зовнішні фактори. Це в свою чергу формує стислу або тривалу адаптаційно-компенсаторну реакцію. За своїм розвитком та часом завершення вона індивідуальна та передбачена морфо-функціональною організацією єдиної нейроендокринної системи. Від співпраці гормонального та нейрогормонального посередників в цій системі залежать функціональні межі толерантності всіх регуляторних систем, які контролюють гомеостаз. Співвідношення між концентрацією стероїдних гормонів може визначати направленість фізіологічних процесів та можливі їх порушення [1–3]. Тому досить цікавим є, на наш погляд, процеси перерозподілу в біосинтезі тестостерону і прогестерону при холестериновому навантаженні, оскільки холестерин вважається ініціатором метаболічних зсувів в організмі тварин, які спричиняють зміни в синтезі

гормонів, в тому числі і наднирникової залози, що лежать в основі адаптаційних реакцій організму в цілому.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Досліди проводилися на щурах-самцях (n=114) вагою 120-125г. Тварини були поділені на дві групи. До першої групи – контрольної – увійшло 58 тварин. У тварин другої групи (n=56) викликали аліментарне стрес шляхом щоденного додання до їжі холестерину (0,5 г/кг) та солей жовчних кислот (100 мг/кг) [4].

Експеримент тривав 21 тиждень з реєстрацією результатів кожні 3 тижні. Через вказані проміжки часу паралельно у тварин обох груп проводили забір крові, в сироватці якої визначали рівень тестостерону та прогестерону методом твердофазового імуоферментного аналізу з використанням стандартних наборів реактивів [5, 6]. Кількість загального холестерину в сироватці крові визначали за методом Ілька [5]. Отримані дані експерименту обробляли статистично методом парних порівнянь. Результати оцінювались як вірогідні при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Рівень загального холестерину в сироватці крові являється одним з функціональних індикаторів розвитку змін, обумовлених аліментарним навантаженням. У тварин контрольної групи протягом усього дослідження спостерігались плавні коливання рівня загального холестерину в сироватці крові, який майже не виходив за межі норми (1,00 – 2,6 ммоль/л) для тварин даного виду, статі та віку. Отримані нами дані співпадають з даними, отриманими дослідниками на щурах.

У щурів за умов аліментарного стресу (група 2), протягом 12 тижнів дослідження рівень ХС в сироватці крові не виходив за межі норми (1,00 – 2,60 ммоль/л), але перевершував значення у тварин контрольної групи. Значне збільшення вмісту ХС спостерігалось тільки в період 15-18 тижнів (до $4,43 \pm 0,07$ ммоль/л) від початку експерименту, після чого він знижувався. Тобто, зміни вмісту холестерину у тварин групи 2 мали адаптаційно – компенсаторний характер.

При аналізі динаміки рівня тестостерону (табл.1) у тварин контрольної групи слід відмітити, що на протязі 3-9 тижней цей показник коливався в межах $1,1-1,2 \pm 0,04$ нг/мл.

Але, починаючи з 9 тижня і до кінця експерименту вміст тестостерону повільно знижувався і на 21 тижні складав $0,6 \pm 0,02$ нг/мл. Така динаміка може бути пов'язана зі змінами потреб організму в гормоні за фізіологічних умов [7].

При дослідженні вмісту тестостерону у тварин другої групи на 3 – 12 тижнях було виявлено статистично достовірне зниження цього показника на 26% порівняно з контролем. На 15 тижні відмічався невеликий зріст вмісту гормону до $0,94 \pm 0,17$ нг/мл, що незначно перевищувало контрольні показники. Але з 15 до 21 тижня знов зафіксовано зниження рівня тестостерону майже до контрольних величин. Проведений нами кореляційний аналіз виявив у тварин групи 2 негативний зв'язок між вмістом загального ХС та вмістом кортикостерону ($r = -0,73$, $P < 0,05$); вміст

СПІВВІДНОШЕННЯ ВМІСТУ ТЕСТОСТЕРОНУ І ПРОГЕСТЕРОНУ...

тестостерону зменшувався протягом перших 12 тижнів, а через 15-21 тижнів його концентрація коливалася в межах контрольних позначок.

Таблиця 1

Динаміка вмісту тестостерону (нг/мл) в контрольній та досліджуваній групах тварин (M±m; n=114)

№ гр.	Тиждень експерименту						
	3	6	9	12	15	18	21
1	1,01 ±0,02	1,10 ±0,04	1,20 ±0,05	1,10 ±0,02	0,90 ±0,08	0,87 ±0,10	0,82 ±0,05
2	1,1 ±0,04	1,23 ±0,12	0,95 ±0,04*	0,87 ±0,08*	0,67 ±0,05*	0,94 ±0,17	0,90 ±0,03

Примітка: * – вірогідність результату у порівнянні з відповідним контролем при рівні значимості $p < 0,05$

Щодо змін рівня прогестерону (табл.2) в сироватці крові тварин першої групи, то протягом перших 9 тижнів експерименту відбувалося незначне підвищення вмісту гормону, але потім, після чого до 21 тижня вміст прогестерону повертався до початкових значень. Тобто зміни рівней тестостерону та прогестерону в умовах норми були досить схожими.

Розглядаючи динаміку вмісту прогестерону в сироватці крові тварин другої групи слід зазначити, що протягом перших 6 тижнів експерименту рівень гормону дещо коливався близько позначки $4,1 \pm 0,05$ нг/мл. Але з 9 до 15 тижня дослідження відбувалося підвищення рівню прогестерону в середньому на 47 % в порівнянні з контролем. На 18–21 тижнях вміст гормону знижувався до початкових значень.

Таблиця 2

Динаміка вмісту прогестерону (нг/мл) в контрольній та досліджуваній групах тварин (M±m; n=114)

№ гр.	Тиждень експерименту						
	3	6	9	12	15	18	21
1	2,11 ±0,02	2,21 ±0,05	3,63 ±0,2	4,65 ±0,15	3,44 ±0,04	2,52 ±0,23	2,00 ±0,07
2	4,13 ±0,05*	3,95 ±0,08*	5,83 ±0,90	7,50 ±0,40*	8,37 ±0,51*	4,28 ±0,04*	3,84 ±0,03*

Примітка: * – вірогідність результату у порівнянні з відповідним контролем при рівні значимості $p < 0,05$

Повільне зниження вмісту тестостерону протягом 12 тижнів експерименту, може бути пов'язане з перебудовою метаболізму й фізіологічних функцій, які різко підвищують стійкість організму до несприятливих умов. Але в умовах тривалої дії

несприятливого фактору відбувається виснаження ресурсів, залучених в адаптаційно-компенсаторну функцію [3].

За таких умов необхідна активація відновлювально – анаболічних реакцій, тому, певно, у тварин другої групи, на 15 тижні відбувається посилення виділення тестостерону, який вважається анаболічним гормоном.

Тривале годування щурів холестерином, як сильний стрес-фактор, призводить до порушення метаболічних процесів в організмі тварин. Відбувається порушення дренажної системи ЛПВЩ клітин, процесів реестеріфікації надлишку ХС за допомогою холестерин – ацил – трансферази, підвищується інтенсивність пероксидної оксидації ліпідів (ПОЛ). Вільні радикали, які при цьому утворюються, спричиняють зміну хімічного складу, фізичних властивостей, проникності і структури біологічних мембран. Порушення системи ПОЛ призводить до руйнування мембранних систем, модифікації клітинних білків і розвитку низки патологічних станів, які є основою для ендокринних порушень [8]. За таких умов, на нашу думку, повинні здійснитися зміни в процесі стероїдогенезу. Як ми описували вище, рівень прогестерону залишався достовірно вищим за контрольні позначки. На відміну від нього, на 15 тижні вміст тестостерону перевищив показники щурів першої групи. На нашу думку це може бути пов'язано з декількома механізмами. По – перше, експериментально показано, що холестерин, який синтезується організмом, є основним регулятором синтезу стеринів в наднирниках [8, 9]. По – друге, підвищення вмісту ЛПВЩ в сироватці крові щурів стимулює виробку андрогенів, як у наднирниковій залозі, так і в статевих органах [8], оскільки ЛПВЩ вважаються переносниками неестерифікованого холестерину, який поставлявся до мітохондрій наднирників щурів.

За результатами морфологічних досліджень, було встановлено, що за умов аліментарного стресу у щурів не відбувається досить суттєвих структурно-морфологічних змін в аорті, серці і печінці [10]. Така ситуація може бути відображенням механізмів, які лежать в основі підтримання холестеринового гомеостазу. На нашу думку, в такій ситуації в організмі тварини активується гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система, за допомогою якої відбувається коригування в синтезі та перерозподілі гормонів наднирників в бік тих, що мають дещо протекторну дію щодо впливу надмірного надходження холестерину з їжею. Мабуть тому на 18-21 тижнях експерименту зареєстровано тенденцію до зниження тестостерону та вірогідне зниження прогестерону порівняно з контролем.

Узагальнюючи отримані результати, ми прийшли до того, що в контрольній групі вміст досліджуваних гормонів в сироватці крові щурів монофазно підвищувався (6 – 9 тиждень), після чого знижувався до 21 тижня включно. В другій групі тварин з 3 до 12 тиждень на фоні прогресивного зростання прогестерону має місце протифазне падіння рівня тестостерону. Ми припускаємо, що на цьому етапі різко може активуватися синтез естрогенів з тестостерону, в чому проявляється антиатерогенна сенситизація до ЛПНЩ. На 15 тижні відбувається декомпенсація естрогеніндукованого поглинання ЛПНЩ, що призводить до прогресивного підвищення холестерину ЛПНЩ в крові тварин [8].

Одним з шляхів є перетворення ХС в статеві гормони, що дає змогу запобігти ушкодженню клітин. Таким чином можливо, що на перших етапах дослідження (3-12 тижні), коли рівень ХС зростає повільно, ланцюг перетворення статевих гормонів працює в фізіологічному напрямку: прогестерон→ тестостерон→ естрадіол. В зв'язку з цим, рівень прогестерону і тестостерону на цих тижнях зростає незначно, в той час коли концентрація естрадіолу перевершує контрольні значення в 6 разів. Це дозволяє не тільки підтримувати певний енергетичний баланс, а й збільшити протекторну дію завдяки підвищенню рівня естрадіолу.

На пізніх етапах дослідження (12-21 тижні), коли рівень енергозабезпечення біохімічних механізмів знижується, ланцюг перетворення вже не може відтворитися повністю. Можливо, що саме така ситуація призводить до росту вмісту прогестерону. Концентрація тестостерону на цих тижнях змінюється мало, але через 21 тиждень експерименту дані тварин, що отримували надлишок ХС, перевершують контрольні значення. Тобто на останніх етапах дослідження, коли рівень енергозабезпечення відстає від рівня енерговитрат і можливі біохімічні процеси будуть патологічно змінюватись, концентрації статевих гормонів можуть активізувати процеси ураження судинної стінки шляхом модуляції певних клітинних механізмів.

ВИСНОВКИ

1. Вміст загального холестерину в сироватці крові щурів 2 групи протягом експерименту був більшим за контрольні значення, але не виходив за межі норми для даного виду і статі, що може бути відображенням компенсаторних реакцій організму на дію аліментарного стрес-фактору.
2. Вміст тестостерону в сироватці крові щурів експериментальної групи зменшувався протягом перших 12 тижнів, а через 15-21 тижнів його концентрація коливалася в межах контрольних позначок.
3. Вміст прогестерону в сироватці крові щурів експериментальної групи вродовж всього часу експерименту був більшим за контрольні значення, але на 3-15 тижнях – вірогідно збільшувався, а на 18-21 тижнях – знижувався відносно початкового рівня, що може свідчити про активацію як однієї, так і всіх трьох ланок стероїдогенезу.
4. Розбіжності в біосинтезі досліджуваних стероїдних гормонів демонструють адаптаційно – компенсаторну функцію на 3-15 тижнях та відновлювально-анаболічні реакції, які мають місце в організмі щурів-самців на останньому етапі аліментарного стрес-навантаження холестерином.

Список літератури

1. Алиджанова Х. Т. Семейная гиперхолестеринемия и особенности функционального состояния надпочечников и щитовидной железы /Алиджанова Х. Т., Дергачева Л. И., Босых Е. Г. //Кардиология. – 1998. – №9. – С.12-16.
2. Теппермен Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Теппермен Дж., Теппермен Х. –М.: Мир, 1989. – 656 с.

3. Данилов Г. Е. Стабильные гомеостатические константы и эндокринный статус при хроническом нейрогенном стрессе и стресс-протекторных воздействиях / Г.Е. Данилов, И.Г. Брындина, Л.С. Исакова и др // Арх. клин. эксп. мед. – 2000. – Т.9, №1. – С.71-74.
4. Пат.43978 А Україна, 7 G09B23/28 Спосіб моделювання атеросклерозу./ Ляшенко В. П., Лукашов С. М., Зорова Ж. В., Політаєва В. І.; Заявлено 21.11.2000; Опубліковано 15.01.2002. Бюл.№1.
5. Базарнова М.А. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Ч.3. Клиническая биохимия. / Базарнова М.А., Гетте З.П., Кальнова Л.И. – К.: Вища шк., 1990. – 319 с.
6. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. / Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. [и др.] – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
7. Трахтенберг И.М. Проблема нормы в токсикологии / Трахтенберг И. М., Сова Р. Е., Шефтель В. О., Оникиенко Ф. А. – Москва: Медицина, 1991. – 205 с.
8. Климов А. И. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / Климов А. И., Никульчева Н. Г. – С-Пб.: Питер, 1995. – 297 с.
9. Дегтярь В. Г. Метаболизм андрогенов / Дегтярь В. Г., Кушлинский Н. Е. // Успехи современной биологии. – 2000. – Т120, №1. – С.48-59.
10. Ляшенко В. П. Зв'язок між гіперхолестеринемією та морфологічними змінами в аорті та печінці / Ляшенко В. П., Політаєва В. І. // Фізіол. журн. – 2003. – 49, №6. – С.64-69.

Никифорова Е.А. Соотношения содержания тестостерона и прогестерона в сыворотке крови крыс в условиях алиментарного стресса / Е.А. Никифорова, В.П. Ляшенко // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2011. – Т. 24 (63), № 4. – С.171-176

В работе исследованы некоторые механизмы, лежащие в основе изменения содержания тестостерона и прогестерона в сыворотке крови крыс – самцов при алиментарной нагрузке холестерином в течении 21 недели. В результате исследований было установлено, содержание прогестерона было выше аналогичных показателей животных контрольной группы. Что касается уровня тестостерона, то до 12 недели он был ниже контрольных величин, а, начиная с 15 недели и до конца исследований, превышал таковые. Обсуждаются возможные причины перераспределения в биосинтезе данных стероидных гормонов в условиях нагрузки холестерином.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, прогестерон, пролактин, стресс, сыворотка крови, стероидные гормоны.

Nikiforova O.A. Ratios of testosterone and progesterone in the blood serum of rats under nutritional stress condition / O.A. Nikiforova, V.P. Liashenko // Scientific Notes of Taurida V.Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2011. – Vol. 24 (63), No. 4. – P. 171-176.

We studied some of the mechanisms underlying the changes in testosterone and progesterone in the blood serum of rats - males with alimentary cholesterol load for 21 weeks. As a result, studies have shown progesterone was higher than control group. With regard to the level of testosterone, up to 12 weeks was lower than target values, and from 15 weeks to the end of studies, greater than any. Considered the possible reasons for the redistribution of data in the biosynthesis of steroid hormones in a load of cholesterol.

Keywords: high cholesterol, progesterone, prolactin, stress, blood serum, steroid hormones.

Поступила в редакцию 21.11.2011 г.