

УДК 616.89

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МУЖСКИХ ГОНАД И РАЗВИТИЕ СТРЕСС-РЕАКЦИИ

© 2007 В.Е. Кузьмина¹

В модельных опытах гипо- и гипергонадизма у крыс-самцов изучены изменения показателей стресса, вызванного однократной 6-часовой иммобилизацией. Установлено, что в первом случае значительнее активировалась симпато-адреналовая система при сохранении доминирующей роли гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой. Во втором – произошла активация только гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса, что создает возможность его истощения.

Введение

Значительная роль в развитии стресса или общего адаптационного синдрома (ОАС) принадлежит нейроэндокринным комплексам [1-3]. Ключевые позиции среди них занимают гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГГНС) и симпато-адреналовая (САС) системы [4-6]. Характер соотношения этих важнейших организаторов стресса обусловлен генетически [7] или функциональной активностью той или иной эндокринной железы [8-11], что может вносить определенную специфику в развитие ОАС и приводить к неоднозначным эффектам, выявление которых аргументирует необходимость дальнейших исследований. Это и определило цель настоящей работы – исследовать формирование стресс-реакции при гипо- и гиперфункциональном состоянии мужских гонад, поскольку физиологические эффекты тестостерона проявляются на уровне таких систем организма как нервная, крови, сердечно-сосудистая, иммунная [12], обуславливающих различные формы адаптаций, в том числе и неспецифической [13].

1. Методика исследования

Эксперименты проведены на 48 нелинейных крысах-самцах, которых содержали в стандартных условиях вивария без ограничения доступа к воде и пище. Животные были разделены на группы: интактные (контроль); стрессированные однократной 6-часовой иммобилизацией на спине; кастрированные (модель ги-

¹ Кузьмина Вера Ефимовна, кафедра физиологии человека и животных Самарского государственного университета, 443011, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

пофункционального состояния семенников); получавшие в течение 12 суток тестостерон-пропионат в виде внутривбрюшинных инъекций в ежедневной дозе 0,17 мг на животное (модель гиперфункционального состояния семенников); иммобилизованные на фоне дефицита гормонов, вызванного кастрацией; иммобилизованные на фоне избытка гормонов, вызванного предварительным введением тестостерона-пропионата по указанной выше схеме.

Показателями развития состояния напряжения служили классические морфофункциональные индикаторы этого состояния: изменения массы гипофиза, надпочечников, тимуса, щитовидной железы, селезенки и динамика в периферической крови общего числа лейкоцитов, палочко- и сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов и лимфоцитов [1, 5, 14]. Кровь на анализ, который проводили с использованием традиционных в гематологии методик [15], брали из кончика хвоста. По окончании эксперимента крыс умерщвляли, железы экстирпировали и взвешивали либо на аптечных, либо на торзионных весах. Интегральным расчетным показателем развития ОАС служил индекс выраженности стресса (ИВС), представляющий среднюю величину отклонений всех принятых показателей, выраженную в процентах. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли в программе Microsoft Excel с использованием t-теста Стьюдента. Достоверными считались различия с уровнем значимости $p < 0,05$.

2. Результаты исследования

2.1. Развитие стресс-реакции в условиях экспериментального гипогонадизма

Изучение стресс-реакции на однократную 6-часовую иммобилизацию показало, что ее выраженность у интактных животных и крыс с *дефицитом* андрогенов существенно различалась (рис.1). Из диаграмм, представленных на рис. 1.А видно, что изменения показателей состояния напряжения, вызванного жестким обездвиживанием интактных животных, развивались в пределах от -28,0% до +101,7%. При этом стереотипно для стресса (характерно для активации центральной стрессорганизирующей системы – ГГНС) произошло отклонение большинства показателей – девяти из десяти. Нестереотипно для состояния напряжения изменилась только масса щитовидной железы – она не уменьшилась, а увеличилась. ИВС по совокупности отклонений всех показателей равнялся 48,1%.

Диапазон изменений показателей стресса, вызванного кастрацией животных, был значительно уже, чем у иммобилизованных крыс: от -18,8% до +54,5% (рис. 1, Б). Стереотипно для состояния напряжения отклонялись только семь из десяти. Нестереотипно для стресса изменились масса тимуса и число лимфоцитов в периферической крови, которые не уменьшились, а увеличились, а также количество в кровяном русле палочкоядерных нейтрофилов, не возросшее, а снизившееся. ИВС по совокупности изменений всех показателей был в 1,8 раза меньше, чем у иммобилизованных животных – 26,5% против 48,1%.

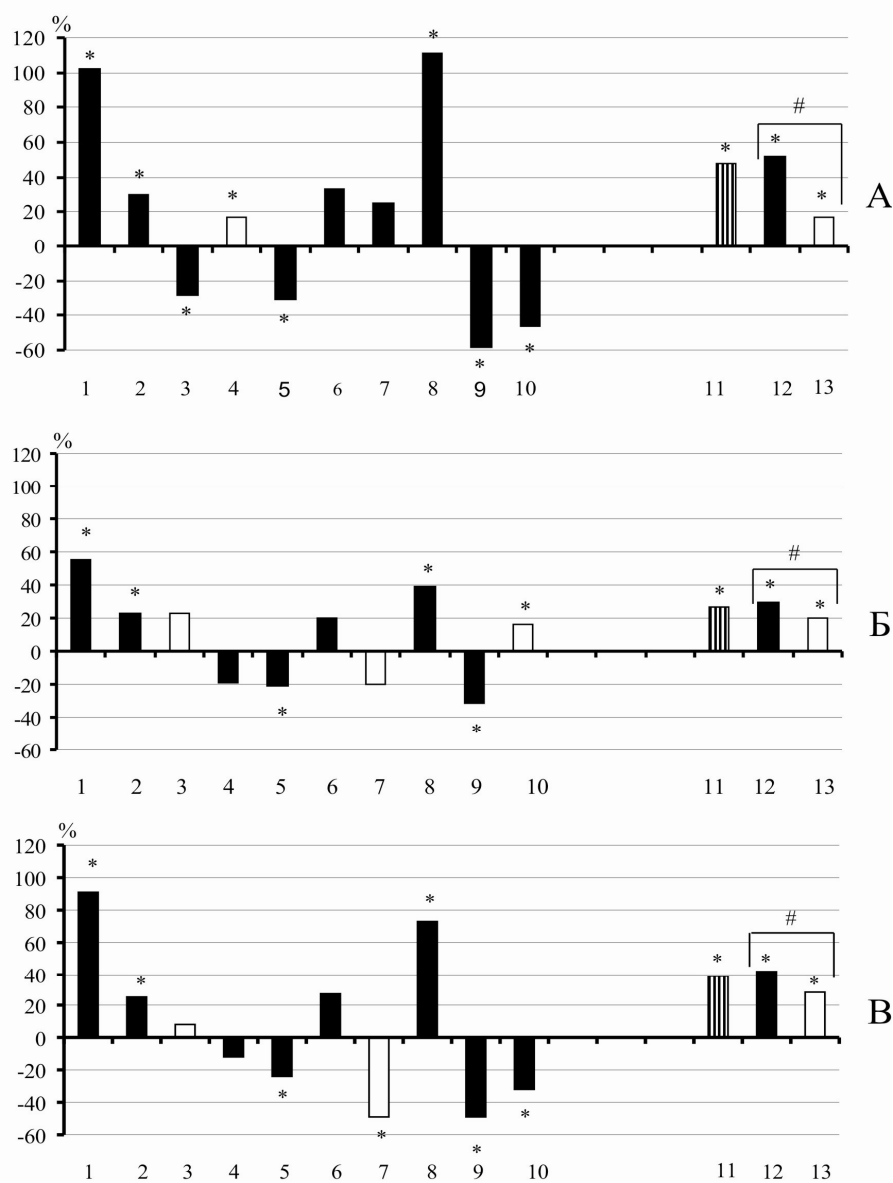


Рис. 1. Изменение показателей стресса (в % от контроля), вызванного иммобилизацией животных (А), их кастрацией (Б) и иммобилизацией крыс на фоне их кастрации (В). *Обозначения:* 1 – масса гипофиза; 2 – масса надпочечников; 3 – масса тимуса; 4 – масса щитовидной железы; 5 – масса селезенки; 6 – общее число лейкоцитов; 7 – палочкоядерные нейтрофилы; 8 – сегментоядерные нейтрофилы; 9 – эозинофилы; 10 – лимфоциты; черные столбики – стереотипно изменяющиеся для стресса показатели; белые – нестереотипно изменяющиеся для стресса показатели; 11 – ИВС по совокупности изменений всех показателей стресса; 12 – ИВС по совокупности отклонений стереотипных для активации ГГНС; 13 – ИВС по совокупности отклонений нестереотипных для активации ГГНС; * – $p < 0,05$ между контролем и опытом; # – $p < 0,05$ между ИВС по ГГНС и САС.

Жесткое обездвиживание крыс на фоне дефицита андрогенов, вызванного кастрацией животных, привело, в сравнении с некастрированными, к меньшей выраженности стресс-реакции (рис. 1, В). Об этом, в первую очередь, говорят меньшие пределы изменений ее показателей: от -12,4% до +91,2%. Стереотипно для состояния напряжения отклонялись восемь из десяти. Нестереотипно для стресса, как и у кастрированных неиммобилизованных крыс, изменились масса тимуса, которая не уменьшилась, а увеличилась, а также количество палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови, которое, напротив, не увеличилось, а уменьшилось. ИВС по совокупности отклонений всех показателей был в 1,24 раза меньше, чем у некастрированных крыс и составил 39,0% против 48,1%.

2.2. Развитие стресс-реакции в условиях экспериментального гипергонадизма

При исследовании стресс-реакции на иммобилизацию интактных животных и крыс с *избытком* андрогенов, вызванного введением тестостерона-пропионата, также установлены существенные различия (рис. 2). Характер и выраженность отклонений показателей иммобилизационного стресса у интактных крыс являлись идентичными тем, которые были зарегистрированы в выше проанализированных экспериментах (рис. 2 А). ИВС по совокупности отклонений всех показателей равнялся 42,0%.

Диапазон изменений показателей стресса, вызванного введением животным полового гормона, был уже, чем у иммобилизованных крыс: от -4,4% до +90,0% (рис. 2, Б). Стереотипно для стресса изменялись все десять. В этих условиях ИВС по общей совокупности отклонений принятых нами показателей был в 1,2 раза меньше, чем у иммобилизованных крыс и равнялся 35,1% против 42,0%.

Жесткое обездвиживание животных на фоне избытка у них андрогенов привело, в сравнении с иммобилизованными крысами, к большей выраженности стресс-реакции (рис. 2 В). Изменения показателей состояния напряжения происходили в более широких пределах: от -23,7% до +180,0%. Стереотипно для стресса изменились также все десять. ИВС по общей совокупности отклонений показателей был в 1,6 раза больше, чем у неандрогенизированных крыс и равнялся 65,9% против 42,0%.

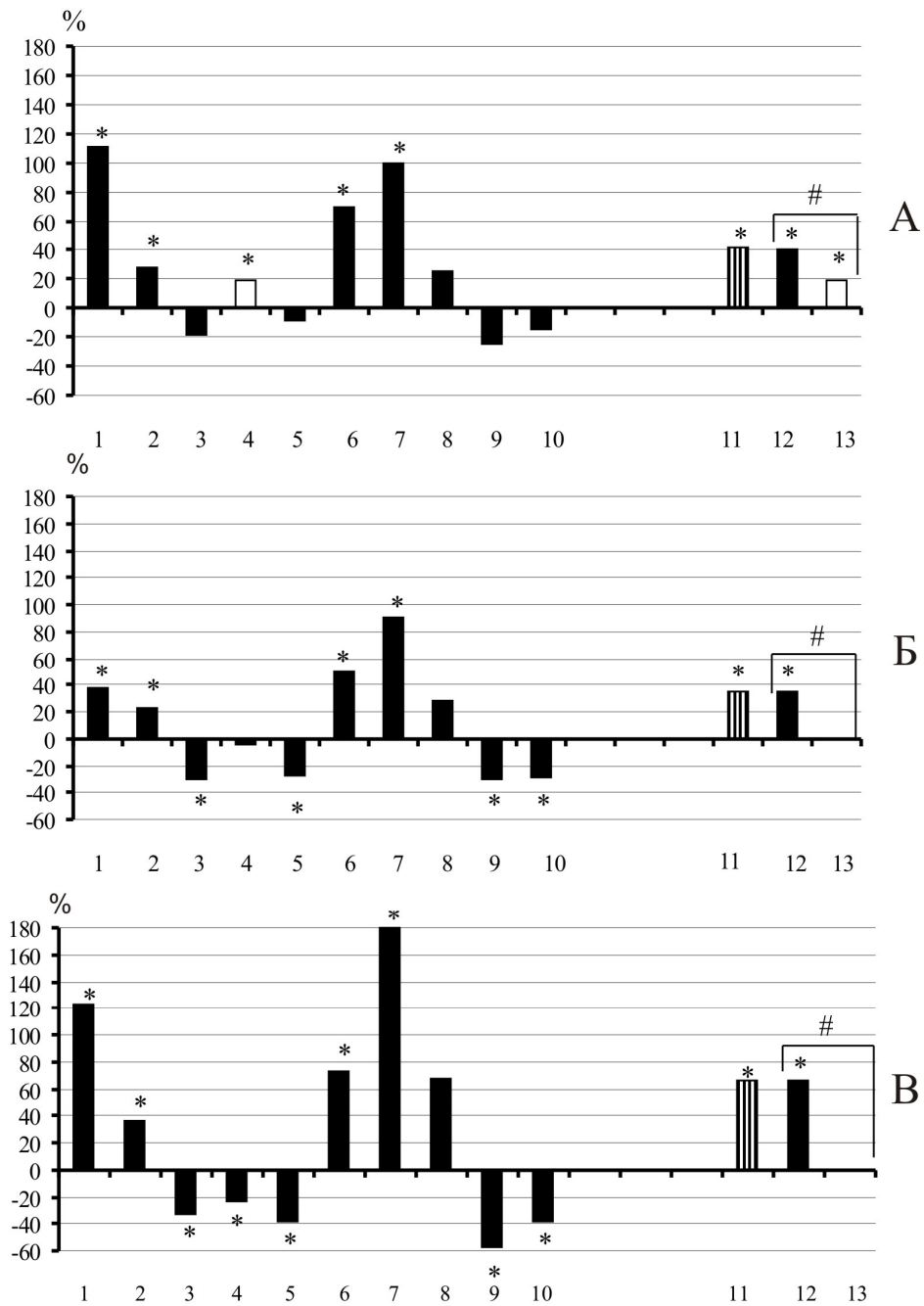


Рис. 2. Изменение показателей стресса (в % от контроля), вызванного иммобилизацией животных (А), введением им тестостерона-пропионата (Б) и иммобилизацией крыс на фоне введения тестостерона-пропионата (В). Обозначения те же, что и на рис. 1

3. Обсуждение результатов

Выявленные нами закономерности в отклонениях показателей иммобилизационного стресса у интактных животных, а также у крыс с экспериментальным гипо- и гиперфункциональным состоянием гонад, мы проанализировали, принимая во внимание указания на то, что управление компонентами неспецифической адаптации осуществляется различным взаимодействием механизмов ГГНС и САС [2, 4, 6, 10, 11].

Имевшее место во всех вариантах опытов увеличение массы гипофиза, может быть результатом усиления синтеза такого «гормона стресса» как адренокортикотропный (АКТГ), и, как следствие, развитие цепи стереотипных для состояния напряжения реакций [1]. Вероятно, под влиянием повышенной концентрации в крови АКТГ произошло увеличение массы надпочечников, которое свидетельствует об усилении продукции глюкокортикоидов [5]. Поступление этих гормонов в кровь обусловило уменьшение массы селезенки [15]. Эффектом глюкокортикоидов на уровне периферической крови явилось возрастание в ней количества сегментоядерных нейтрофилов (приведшее в итоге к увеличению общего числа лейкоцитов), а также уменьшение содержания эозинофилов [1, 7, 15]. Все перечисленные реакции свидетельствуют об активации ГГНС.

Вместе с тем, ряд отклонений принятых нами показателей стресса, нестереотипных для активации ГГНС, объясним активацией САС. Так, зарегистрированное в наших экспериментах не уменьшение, а увеличение массы щитовидной железы у иммобилизованных крыс, может проявляться при возбуждении симпатической нервной системы [6]. Известно также, что данная система стимулирует различные этапы гемопоза [16]. Этим, очевидно, и обусловлено падение числа палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови в результате ускорения их созревания в сегментоядерные, что коррелирует с увеличением содержания последних. Стимулирующим влиянием симпатической нервной системы на кроветворение и выход форменных элементов в кровеносное русло объяснимо и возрастание в периферической крови количества лимфоцитов, поскольку аналогичный эффект отмечен при раздражении симпатических узлов [17]. В наших экспериментах такой характер изменений числа этой группы агранулоцитов имел место в условиях кастрации животных. В этой связи заслуживает внимания нестереотипное для стресса увеличение массы тимуса также у гонадэктомированных крыс, которое связывают с увеличением в железе числа митозов при дефиците андрогенов [18].

Сопоставительный анализ отклонений показателей иммобилизационного стресса у интактных и кастрированных животных показал, что в обоих случаях развитие ОАС шло с участием как ГГНС, так и САС, но с преимуществом первой. Об этом свидетельствуют величины ИВС по каждой системе в отдельности. При обездвиживании интактных крыс соотношение ИВС соответственно ГГНС и САС равнялось 51,7% и 16,6% (рис. 1, А), а при иммобилизации кастрированных – 41,7% и 28,3% (рис. 1, В). Различия в величинах ИВС по обоим нейроэндокрин-

ным системам и в тех, и в других условиях являлись статистически достоверными. Гипогонадизм, таким образом, способствовал нарастанию удельного веса участия САС при сохранении доминирующей роли такового ГГНС. Механизм активации САС при гонадэктомии заключается в стимулирующем действии дефицита андрогенов на серотонинэргическую систему гипоталамуса, которая способна усилить тонус САС и обеспечить активный выброс адреналина в кровь [19]. Биологическая значимость развития такой реакции, вероятно, связана с необходимостью компенсаторного [20] повышения уровня энергетического обмена, сниженного в условиях гипогонадизма.

Результаты сопоставительного анализа отклонений показателей иммобилизационного стресса у интактных и андрогенизированных животных свидетельствуют о том, что развитие стресс-реакции с активацией как ГГНС, так и САС шло только в первом случае. ИВС соответственно ГГНС и САС были равны 40,1% и 19,0% (рис 2, А) и различия между величинами ИВС являлись статистически достоверными. При обездвиживании крыс на фоне избытка в их организме андрогенов формирование состояния напряжения было определено активацией только ГГНС: ИВС соответственно ГГНС и САС равнялись 65,9% и 0,0% (рис. 2, В). Развитие стресс-реакции по такому сценарию в определенной мере связано с тем, что в межэндокринных взаимодействиях тестостерон может выступать как синергист катехоламинов [21] и, следовательно, исключать активацию САС при стрессе, обуславливая значительное возрастание активности ГГНС.

Заключение

Таким образом, выявленные особенности развития иммобилизационного стресса у крыс-самцов в условиях экспериментального гипо- и гипергонадизма свидетельствуют о различной активации ГГНС и САС. При дефиците половых гормонов баланс участия этих нейроэндокринных систем являлся более адаптивным, поскольку активировались механизмы обеих. При избытке – менее адаптивным, так как имела место значительная активация только ГГНС и создавалась возможность истощения ее механизмов.

Литература

- [1] Селье, Г. Очерки об адапционном синдроме / Г. Селье. – М.: Медгиз, 1960. – 254 с.
- [2] Робу, А.А. Взаимоотношения эндокринных комплексов при стрессе / А.А. Робу. – Кишинев: Штиинца, 1982 – 205 с.
- [3] Филаретов, А.А. Функциональное значение многозвенного построения гипоталамо-гипофизарных нейроэндокринных систем / А.А. Филаретов // Успехи физиол. наук, 1996. – № 27 (3). – С. 3-12.
- [4] Филаретов, А.А. Адаптация как функция гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы / А.А. Филаретов, Т.Т. Подвигина, Л.П. Филаретова. – М.: Наука, 1994. – 131 с.

- [5] Кириллов, О.И. Стрессовая гипертрофия надпочечников / О.И. Кириллов. – М.: Наука, 1994. – 176 с.
- [6] Васильев, В.Н. Симпато-адреналовая активность при различных физиологических состояниях / В.Н. Васильев, В.С. Чугунов. – М.: Медицина, 1985. – 272 с.
- [7] Кокс, Т.А. Стресс / Т.А. Кокс. – М.: Медицина, 1981. – 213 с.
- [8] Фурдуй, Ф.И. Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром действии стресс-факторов / Ф.И. Фурдуй. – Кишинев: Штиинца, 1986. – 239 с.
- [9] Сидоров, Ю.А. Физиологические аспекты индивидуальной экоадаптации человека / Ю.А. Сидоров // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова, 1994. – № 80 (6). – С. 70-80.
- [10] Кузьмина, В.Е. Развитие стресса в условиях экспериментального гипо- и гипертиреоза / В.Е. Кузьмина // тез. докл. III Всерос. конфер. с междунар. учас., посвящ. 175-летию со дня рожд. Ф.В. Овсянникова. – СПб, 2003. – С. 170-171.
- [11] Кузьмина, В.Е. Развитие стресса в условиях гипергонадизма / В.Е. Кузьмина, Н.С. Осипова, Е.В. Суркина // Актуальные проблемы адаптации организма в норме и патологии; матер. междунар. науч. конф., посвящ. 100-летию со дня рожд. С.С. Полтырева – Ярославль: Рендер, 2005. – С. 65-66.
- [12] Репродуктивная нейроэндокринология / Под ред. И.И. Дедова. – М.: Медицина, 1998. – 701 с.
- [13] Анищенко, Т.Г. Половые аспекты стресса и адаптации / Т.Г. Анищенко // Успехи соврем. биологии, 1991. – Т. 111. – № 4. – С. 460-475.
- [14] Меерсон, Ф.З. Адаптационная медицина: защитные, перекрестные эффекты адаптации / Ф.З. Меерсон. – М.: Медицина, 1993. – 197 с.
- [15] Луговская, С.А. Лабораторная гематология / С.А. Луговская, В.Т. Морозова, М.Е. Почтарь, В.В. Долгов. – Москва-Тверь: Триада, 2006. – 224 с.
- [16] Нормальное кроветворение и его регуляция / под ред. Н.А. Федорова. – М.: Медицина, 1976. – 543 с.
- [17] Мельник, Б.Е. Медико-биологические формы стресса / Б.Е. Мельник, М.С. Кахала. – Кишинев: Штиинца, 1981 – 165 с.
- [18] Микелева, З. Вилочковая железа / З. Микелева. – М.: Медицина, 1984. – 203 с.
- [19] Ажипа, Я.И. Нервы желез внутренней секреции и медиаторы в регуляции эндокринных функций / Я.И. Ажипа. – М.: Наука, 1981. – 502 с.
- [20] Пидевич, И.Н. Фармакология серотонинреактивных структур / И.Н. Пидевич. – М.: Медицина, 1977. – 279 с.
- [21] Колпаков, М.Г. Механизмы кортикостероидной регуляции функций организма / М.Г. Колпаков. – Новосибирск: Наука, 1978. – 200 с.

Статья поступила в редакцию 26/XII/2006;
в окончательном варианте – 26/XII/2006.

A FUNCTIONAL STATE OF MASCULINE GONADS AND DEVELOPMENT OF THE STRESS-REACTION

© 2007 V.E. Kuzmina²

In model experiments of hypo- and hypergonadism in male rats changes in stress parameters induced by a single 6hrs immobilization were studied. We found that in earlier case an activation of sympathoadrenal system was more pronounced with maintaining of a dominant role of hypothalamo-hypophyseal-adrenal system. In the later case just hypothalamo-hypophyseal-adrenal complex was activated with a possibility of its depletion.

Paper received 26/XII/2006.

Paper accepted 26/XII/2006.

² Kuz'mina Vera Efimovna, Dept. of Human and Animals Physiology, Samara State University, Samara, 443011, Russia.