

УДК 12.014.46:546.17

СТИМУЛЯЦІЯ РОЗВИТКУ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ ПОХІДНИМИ ОКСИДУ АЗОТУ

Савицький І.В., Шпак В.С., Величко В.І., Свірський О.О.

Одеський державний медичний університет

В експерименті на щурах-самцях вивчено роль простагландину E2 у функціях чоловічої репродуктивної системи при дії нітриту натрію. Вивчено динаміку зміни гонадотропінів в крові, тестостерону, цГМФ, PGE2 в тканинах. Показано, що NaNO_2 і простагландину E2 стимулюють чоловічу репродуктивну систему.

Ключові слова: ендокринна система, інфантильні щури-самці, цГМФ, PGE2, NaNO_2

Вступ

Відомо, що серед шкідливих речовин, які забруднюють повітря портів і кабін портових механізмів, великий процент складає оксид азоту – NO [8]. У той же час, ця речовина, як показали численні дослідження [2, 3, 6, 7, 10, 11], виконує важливу біологічну роль в організмі. Роботами нашої лабораторії [11] виявлений досить потужний стимулюючий ефект NaNO_2 – екзогенного попередника NO на репродуктивну систему. Відомо також, що на перебіг репродукції впливають і гормони-медіатори – простагландини [1, 9]. Вони беруть участь у регуляції симпатичних процесів через взаємодію з циклічними пуриновими нуклеотидами – аденозинмонофосфатом (сАМФ) та гуанозинмонофосфатом (сГМФ) і розглядаються як внутрішньоклітинні посередники медіаторних та гуморальних впливів.

Метою нашої роботи було виявити вплив простагландину E2 (ПГЕ2) на функцію репродуктивної системи інфантильних білих щурів-самців. Ми свідомо вибрали саме ПГЕ2: хоч він і не стійкий, порівняно з іншими ПГ, але функціонально пов'язаний з сГМФ – вторинним месенджером і регулятором обміну речовин на субклітинному рівні [12]. Невипадково взяті тварини із незакінченим онтогенезом: по-перше, шкідливій дії NO піддаються й підлітки; по-друге, виявлені відхилення у розвитку статевих систем краще виявити заздалегідь, і профілактичні та терапевтичні заходи у цьому віці можуть бути більш ефективними і, безперечно, своєчасними.

Матеріали і методи дослідження

Тварини були згруповані по 11 голів у кожній серії. Перша – контрольна, результати якої прийняті за 100 %. Щурам другої серії давали на протязі 10 днів замість води вільно пити 0,3 % водний розчин NaNO_2 . Самцям 3 серії вводили простенон, препа-

рат із групи простагландинів E2, дозою 100 мкг/кг; 4-ї – індометацин, блокатор синтезу ПГ, дозою 3мг/кг. Тваринам 5 і 6 серій ін'єкції цих двох препаратів провадили на 6 день після початку вживання щурятами розчину нітриту натрію.

У щурів визначали: загальну вагу тіла, масу сім'яників, сім'яних пухирців і передміхурової залози; концентрацію у плазмі крові ФСГ (фолікулостимулюючий гормон), ГСІК (гормон, що стимулює інтерстиціальні клітини), ПРЛ (пролактин) і тестостерону; вміст у сім'янику тестостерону, білку, ПГЕ2 та сГМФ.

Концентрацію у крові ФСГ, ГСІК, ПРЛ і тестостерону встановлювали наборами для радіо імуного аналізу фірми "CIA-IRE-SORIN" (Франція). Визначення ПГЕ2 провадили набором фірми "SCRAGEN Inc." (США), а кількість тестостерону у testis – наборами "Стерон-Т125" (Беларусь); аналіз проб на сГМФ відбувався за фірмовими інструкціями. Підрахунок радіоактивності проб провадили на установках "Гамма-2" (Україна).

Результати та їх обговорення

Привертає увагу досить потужний стимулюючий ефект NaNO_2 . Особливо помітне збільшення концентрації у плазмі крові тестостерону – більше ніж у 30 разів. Серед гонадотропінів більше зростала концентрація ГСІК (193 %, відносно контрольних величин), ніж ФСГ (149 %). Імовірним наслідком активації секреції гонадотропінів було прискорення розвитку статевих залоз, віддзеркаленням чого може слугувати збільшення їх маси. Зауважимо тут, що загальна вага тіла тварин залишалася без змін. Збільшився вміст у яечку тестостерону (майже у 3 рази), сГМФ (майже у 2 рази), ПГЕ2 і білку.

Одержані дані дозволяють нам припустити певну спрямованість ефекту нітриту

натрію: у сім'яних пухирцях активніше, відносно двох інших залоз, відбувався їх фізіологічний розвиток, більше стимулювалася функція яєчка (переважна стимуляція ГСІК) і, нарешті (і це може становити певний практичний інтерес), збільшення секреції тестостерону. Останнє необхідно підкреслити – введенням 0,3 % водного розчину NaNO_2 можна різко збільшити концентрацію тестостерону у крові (рухомий резерв організму), чого не вдається досягти методами гормональної терапії [11].

Зменшення концентрації ПРЛ у крові, до деякої міри, пояснюється збільшенням вироблення у цих умовах дофаміну [1, 9].

Збільшення вмісту cGMP у сім'янику під впливом нітриту натрію ймовірно свідчить про активацію процесів, що відбуваються на субклітинному рівні [12].

NaNO_2 у вигляді 0,3 % водного розчину надавав стимулюючий ефект на біосинтез ПГЕ2 – 120 %, відносно контролю, що свідчить про певну участь цього гормону у стимуляції репродуктивної системи щурят у наших умовах.

Тваринам наступної серії ми вводили простенон. Введення препарату з групи простагландину E2 викликало гальмування розвитку сім'яних пухирців (74 %, відносно контрольних величин) і простати (84 %); знизило концентрацію у крові ФСГ (72 %) і ГСІК (69 %). А особливо – тестостерону (43 %). Ін'єкції ПГЕ2 блокували синтез останнього гормону тестикулоцитами майже у 2 рази. У той же час у 2,5 рази зріс вміст у сім'янику простагландину і у 1,5 рази – cGMP. Таке явище, на нашу думку, можна пояснити зворотнім гальмуванням під впливом простенону секреції гіпофізарних гормонів, особливо ГСІК, і, як наслідок, зменшення вироблення тестостерону яєчками [12]. У той же час очевидно відбувалася певна стимуляція анаболічних процесів: збільшення кількості білку у яєчку до 116 %, відносно контролю. Ймовірно, що така активація була спрямована на інші ланки обміну речовин – відомо, що під впливом cGMP відбувається модифікація метаболічних процесів на субклітинному рівні [6]. Субстрат для гуанілатциклази – NO, скоріш за все, подавався до реакції за допомогою нітритредуктазної компоненти циклу оксиду азоту [11].

Незмінність у цих умовах концентрації ПРЛ у крові може свідчити про “нейтральність” ПГЕ2 до катехоламінів (дофаміну).

Введення простенону на тлі пиття

тваринами 0,3 % водного розчину NaNO_2 дало дещо відмінну картину. Так, спостерігалось збільшення маси статевих залоз, хоча й не таке велике, як при дії одного нітриту натрію. Наприклад, у разі вживання щурами розчину NaNO_2 вага їх сім'яних пухирців зростала до 417 %, відносно контрольних величин, а при застосуванні ПГЕ2 разом із нітритом – тільки до 138 %. Те ж саме спостерігалось відносно простати (287 % та 120 %, відповідно) і сім'яників (170 % та 116 %, відповідно).

У той же час збільшилася на 25 % концентрація ФСГ у плазмі крові, але зменшилася – тестостерону (на 35 %) і пролактину (на 14 %); кількість ГСІК у цій тканині залишалася практично без змін. Отже нітрит натрію в умовах дії простенону ймовірно спрямовано стимулював секрецію гонадотропіну, який відповідає за сперматогенез. Можливо також, надлишок NO підсилював синтез дофаміну, що й відбулося на концентрації ПРЛ у крові. Таким чином, припускається, що нітрит натрію в умовах ін'єкцій тваринам ПГЕ2 виявляє модифікований вплив на адреналогічну секрецію гіпофізу (не виключено – і наднирників). Ця модифікація відбулася на біосинтезі тестостерону, кількість якого виявилася не настільки зменшеною у крові та яєчку, як при дії одного простенону.

Одночасна дія нітриту натрію й простенону викликала збільшення вмісту ПГЕ2 і cGMP у сім'янику. Це збільшення кількості гормону було меншим, ніж при ін'єкціях одного простагландину (243 %, відносно контрольних величин), але більшим, ніж при вживанні щурятами тільки розчину NaNO_2 (120 %). А от активація утворення гуанозинмонофосфату у цій серії дослідів була такою ж, як при впливі одного нітриту натрію (226 %, відносно контрольних величин).

Отже, з наших досліджень видно, що вплив розчину NaNO_2 і простенону на репродуктивну систему має свої певні особливості. Ця особливість відбулася у коливаннях гормонального і метаболічного рівня у тканинах та змінах маси гонад.

Наступні серії дослідження із введенням щурам-самцям індометацину мали на меті послабити (виключити) вплив простагландинів на їх репродуктивну систему.

Ін'єкції індометацину, виходячи з незміненої маси, суттєво не вплинули на розвиток статевих залоз. У плазмі крові щурів у цих же умовах трохи збільшилася концентрація ГСІК і тестостерону, а ПРЛ – зросла вдвідесятеро. Вміст у сім'янику тестостерону

збільшився на 10 %, білку – на 15 % і cGMP – на 29 %, відносно контролю. Звертає на себе увагу різке зменшення у ячку ПГЕ2 – до 6 % відносно контрольного рівня. Очевидно, у наслідок дії індометацину не суттєво підсилювалася генерологічна функція testis (збільшення ГСІК і тестостерону), але високий вміст ПРЛ може свідчити про намагання організму підсилити чутливість тестикулоцитів до ГСІК [4, 5].

Різде зменшення ПГЕ2 у ячку може свідчити про певну участь його у гальмуванні анаболітичних процесів у цій тканині. Про гальмування їх до певної міри, можна говорити на підставі зменшення у гонаді cGMP, а також зменшення маси статевих залоз. Порівнюючи ці дані, ми бачимо, що ПГЕ2 і cGMP до певної міри функціонально пов'язані між собою. Дійсно, за ін'єкцій простенону спостерігалася значне збільшення вмісту у ячку в цих умовах простагландину E2 та цикломонофосфату, а під впливом індометацину – значне зменшення їх.

Ін'єкції індометацину на тлі хронічного вживання щурятами 0,3 % водного розчину NaNO₂ викликали значне зростання маси сім'яних пухирців (132 %, відносно контрольних величин) і простати (136 %) при незмінній ваги сім'яників. Відхилення у концентраціях гонадотропинів у плазмі крові щурят було у межах норми, хіба що збільшення її у ПРЛ виглядало більш-менш суттєвим (114 %). А от кількість тестостерону у цій тканині зросла майже втричі (278 %). Більше ніж у 2 рази збільшився вміст цього гормону у ячку (235 %), білку – на 10 % і cGMP – на 81 %. Кількість ПГЕ2 такою ж низькою, відносно контролю, як і при дії одного препарату (6 %). Очевидно, що індукція вироблення NO з NaNO₂ спричинилася до стимуляції, у цих умовах, розвитку простати й сім'яних пухирців, збільшення секреції тестостерону і біосинтезу внутрішньоклітинного меседжеру – cGMP. Отже, нітрит натрію діяв цілеспрямовано на активацію анаболітичних процесів, секреції тестостерону, біосинтезу cGMP навіть в умовах впливу індометацину – блокатора синтезу простагландинів. А ін'єкції одного цього препарату, як видно, не суттєво стимулювали біосинтез тестостерону, а утворення cGMP – помітно гальмували.

Висновки

З результатів наших дослідів очевидно, що хронічне насичення організму інфантильних білих щурів-самців помірною, знайденою нами емпіричним шляхом дозою нітриту натрію – 0,3 % водний розчин

NaNO₂, призводить до стимуляції центральних і периферійних ланок їх репродуктивної системи. Цей стимулюючий ефект має свої особливості щодо кожного гормону і розвитку окремої залози. Але, на нашу думку, тропічною особливістю дії нітриту натрію є стимуляція секреції тестостерону. Це, скоріш за все, обумовлено високою нітритредуктазною функцією мітохондрій, ендоплазматичного ретикулуму, електронотранспортні ланцюги яких можуть брати участь у відновленні іонів NO₂- до NO. Крім того, треба мати на увазі значний вклад у нітритредуктазну активність Hb крові [11].

Введення простагландину E2 також по-різному впливало на розвиток гонад і секрецію гормонів, але цей вплив мав загалом гальмівний характер.

Ін'єкції індометацину не надавали особливого ефекту на секрецію ФСГ, ГСІК і тестостерону. Але характерною рисою його дії було збільшення концентрації ПРЛ у плазмі крові. Можливо саме це й визначає певну специфічність його впливу на організм. Зокрема на репродуктивну систему, в умовах гострого дефіциту ПГЕ2. Відомо ж, що пролактин грає велику роль у процесі пубертату; крім ферментативного та рецепторного шляхів стимуляції функції гонад він включає регуляцію обміну холестерину за рахунок акумуляції ефірів останнього, які є попередниками тестикулярного андрогенопоезу [4, 5, 12]. Імовірно, що те також є одним із проявів процесів компенсації та адаптації.

За результатами дослідження складається враження, що простагландини, зокрема ПГЕ2, підсилюючи анаболічні процеси у клітинах сім'янику, (збільшення cGMP у них), призводить у той же час до зниження секреції гонадотропинів гіпофізу і тестостерону (можливо синтезу андрогенів у ячку та наднирниках), яке може бути також обумовлене зворотнім гальмуванням через довгий закрут регуляції функції центральних гормон-релізінгових центрів [5, 12].

Ключові слова : репродуктивна система, простагландин E2, нітрит натрію, індометацин.

Література

1. Бесплодие в супружестве. Под.ред. И.Ф.Юнды. К., «Здоров'я», 1990, 463с.
2. Ванин А.Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследования // Биохимия.- 1998.- Т.63. вып.7. –С.867-869.
3. Барбараш О.Л., Барбараш Н.А., Барба-

раш Л.С. Оксид азота и артериальное давление.-Кемерово.-2006.-149 с.

4. Гладкова А.И. Влияние пролактина и бромкриптина на инкреторную функцию яичка // Фармакол. и токсикол.-1989.- Т.52, №5.- С. 107-115.
5. Гормональная регуляция размножения млекопитающих. Пер. с англ. – ред. Остин К., Шорт Р.-М.- М.: Мир, 1987. – 305с.
6. Каменский А.А., Савельева К.В. Оксид азота и поведение.-2002,М.120с.
7. Марков Х.М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система// Успехи физиол.-наук.-2001.-№3.-С.49-65.
8. Мельник В.А., Кравченко А.В., Лаубер В.А. и др. Эколого-гигиеническая характеристика Одесского морского торгового порта // Актуальные проблемы медицины транспорта. Тез. докл. Укр.-межвед. научно-практич. конфер. 22-24 сент. 1999г., ч.2, Одесса, 1999,- С. 241.
9. Пшеничникова Т.Я. Бесплодие: причины, меры предупреждения. М.: Знание.- 1988.- 64с.
10. Раевский К.С. Оксид азота – новый физиологический мессенджер: возможная роль при патологии центральной нервной системы //Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1997.- Т.123. №5.- С. 484-490.
11. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Косицын Н.С. Проблемы оксида азота и цикличность в биологии и медицине//Успехи совр.биол. – 2005.-Т. 125.-№1.-С.41-45
12. Реутов В.П., Гоженко А.И., Охотин В.Е. и др. Цикл оксида азота и NO-синтазные системы в миокарде.-Одесса,2007.-37с.

Резюме

СТИМУЛЯЦІЯ РАЗВИТІЯ ЭНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ ПРОИЗВОДНЫМИ ОКСИДА АЗОТА

*Савицкий И.В., Шпак В.С.,
Величко В.И., Свицкий О.О.*

В эксперименте на крысах-самцах изучена роль простагландина E2 в функциях мужской репродуктивной системы при действии нитрита натрия. Изучена динамика изменения гонадотропинов в крови, тестостерона, cGMP, PGE2 в тканях. Показано, что NaNO₂ и простагландина E2 стимулируют мужскую репродуктивную систему.

Ключевые слова: эндокринная система, инфантильные крысы-самцы, cGMP, PGE2, NaNO₂

Summary

STIMULATION BY THE DERIVATIVES OF OXIDE NITROGEN OF ENDOCRINE SYSTEM DEVELOPMENT

*Savitsky I.V., Shpak V.S., Velichko V.I.,
Svirsky O.O.*

Definition by the role of prostaglandine E2 in function of reproductive system rat males during stimulation it by NaNO₂.

The influence of 0,3 % solution of NaNO₂ and prostaglandine E2 separately and together at prostate, spermary and spermatic bladders of rat males aged 10 days has been investigated. They have learnt dynamics concentration of gonadotropines in blood, testosterone, cGMP, PGE2 in tissues. NaNO₂ and prostaglandine E2 stimulated the male reproductive system.

Key words: endocrine system, infantile male rats, cGMP, PGE2, NaNO₂

*Впервые поступила в редакцию 28.03.2012 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616-092;616-001;611.08;615.036

ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВОЇ МОНОАМІНЕРГІЧНОЇ НЕЙРОТРАНСМІСІЇ У ФОРМУВАННІ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО МОТОРНОГО ДЕФІЦИТУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Стоянов О.М., *Прокопенко О. Б., Вастьянов Р.С.

Одеський національний медичний університет,

**Донецький національний медичний університет ім. М. Горького*

Протягом 35 днів після відтворення черепно-мозкової травми (ЧМТ) у щурів досліджували характер моторних реакцій при модуляції активності серотонін (СРТ) -, дофамін (ДФ) - і норадренергічної (НА) нейромедіаторних систем (НС). У щурів в динаміці вивчали характер неврологічного дефіциту. Ус-тановлено, що при активації ДФ і СРТ НС у щурів норма-