

*Л.Д. Олійник
П.В.Сініцин*

Буковинський державний медичний
університет, М.Чернівці

ВПЛИВ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕСУ НА НЕЙРОЕНДОКРИННІ ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ САМЦІВ ТА САМОК ЩУРІВ

Ключові слова: пренатальний стрес, лютропін, тестостерон, естрадіол, прогестерон, ГАМК, серотонін.

Резюме. Досліджено вплив пренатального стресу на ГАМК-ергічну та серотонінергічну регуляцію вмісту лютропіну та тестостерону в самців і естрадіолу та прогестерону в самок. Встановлено, що в самців щурів пренатальний стрес усуває вплив стимуляції ГАМК_A та ГАМК_B рецепторів на регуляцію вмісту лютропіну та тестостерону, в самок зменшує вплив ГАМК_A-рецепторів і посилює вплив ГАМК_B рецепторів на секрецію естрадіолу. У самців із синдромом пренатального стресу серотонін втрачає вплив на секрецію лютропіну та тестостерону, в самок – на секрецію естрадіолу.

Вступ

Наукові доробки сьогодення не залишають сумнівів стосовно важливої ролі центральної серотонінергічної та ГАМК-ергічної регуляції ендокринної функції гонад [3,6,11]. Через механізми негативного зворотного зв'язку СТ-ергічна система на рівні гіпоталамуса здійснює пригнічувальний вплив на стероїдогенез у сім'яниках [1,2]. Більшість літературних даних свідчить, що ГАМК-ергічна система через центральні ГАМК_A-рецептори стимулює секрецію статевих гормонів, а через ГАМК_B – рецептори – гальмує.

© Л.Д. Олійник, П.В.Сініцин, 2005

Пренатальний стрес супроводжується порушеннями функціонального стану ГАМК_A-рецепторів та серотонінергічної регуляції стрес-реактивності в самців щурів [7-9], що дозволяє прогнозувати подібні розлади в регуляції репродуктивної функції. Проте експериментальних підтверджень цього припущення ми не зустріли, що стало мотивом проведення даних досліджень.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити вплив пренатального стресу на центральні механізми серотонін- та ГАМК-ергічної

регуляції вмісту в плазмі крові лютропіну та тестостерону в самців, естрадіолу та прогестерону – в самок.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Дослідження проведено на самцях та самках білих щурів віком три місяці, матері яких протягом останнього триместру вагітності щоденно зазнавали одногодинного жорсткого іммобілізаційного стресу. Вміст біологічно активного лютропіну (ЛГ) у плазмі крові щурів визначали на базі відділу ендокринології репродукції та адаптації Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України (завідувач - доктор медичних наук, член-кореспондент НАН і АМН України, професор, заслужений діяч науки і техніки України О.Г. Резніков) за методом van Damme et al. [10]. Вміст тестостерону, естрадіолу, прогестерону визначали радіоімунним методом наборами фірми "Immunotech", Франція. У самок визначення проводилися в стадії міжтїчки. Для вивчення механізмів ГАМК- та серотонінергічної регуляції секреції гормонів використовували агоністи ГАМК_A та ГАМК_B рецепторів мусцимол ("Serva"), баклофен ("Sigma"), серотонін креатинін сульфат ("Reanal", Угорщина). Препарати вводили інтрацистернально в дозах: баклофен – 2,5 мкг, мусцимол – 15 мкг [5,6], серотонін - 50 мкг в 10 мкл розчинника [4].

Вірогідність змін оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Введення мусцимолу контрольним самцям спричинило майже двократний підйом рівня біологічно активного лютропіну (табл. 1). Достовірно зріс також вміст тестостерону. Агоніст ГАМК_B-рецепторів баклофен мав протилежний вплив і призвів до значного зниження рівня обох гормонів.

Вміст ЛГ та тестостерону в самців із синдромом пренатального стресу не відрізнявся від відповідних показників у контрольних тварин (табл.1). Уведення цим тваринам мусцимолу та баклофену не вплинуло суттєвим чином на жоден із досліджених гормонів.

Відсутність реакції на мусцимол у наших дослідженнях узгоджується з існуючими даними про функціональну інактивіацію ГАМК_A-рецепторів пренатальними стресорними впливами [7-9]. Однак неефективність баклофену щодо впливу на ендокринні показники репродуктивної функції самців ідуть врозріз із даними попередніх авторів про посилення функції ГАМК_B-рецепторів у тварин із пренатальним стрес-синдромом. Можливу

причину такої невідповідності можна вбачати в порушенні серотонінергічної регуляції даних показників, адже за даними літератури регуляція функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-сім'яникового комплексу баклофеном здійснюється в тісній взаємодії з серотонінергічною системою мозку [1,2].

Для перевірки цієї гіпотези ми дослідили вплив центрального введення серотоніну на стан лютеїнізуючої функції гіпофіза та тестостерон-продукувальної функції сім'яників.

Результати показали, що в контрольних тварин серотонін значно пригнічує секрецію ЛГ та тестостерону (табл.2). Пренатальний стрес не мав суттєвого впливу на конститутивний вміст цих гормонів. Уведення серотоніну пренатально стресованим самцям також було неефективним (табл. 2). Це дозволяє припустити, що основним шляхом реалізації впливу ГАМК на репродуктивну функцію через рецептори ГАМК_B-типу є взаємодія з серотонінергічною системою, тому в даному випадку активація ГАМК_B-рецепторів є неефективною.

Стан репродуктивної функції в самок вивчали за вмістом естрадіолу та прогестерону (табл.3). У контрольних самок мусцимол спричиняв вірогідне зростання рівня естрадіолу та прогестерону. Баклофен суттєво не вплинув на вміст естрадіолу, проте призвів до вірогідного зниження вмісту прогестерону.

Пренатальний стрес не змінив конститутивний вміст гормонів. Уведення мусцимолу самкам із синдромом пренатального стресу призвело до підвищення рівня естрадіолу та прогестерону, однак при більш детальному аналізі впадає у вічі менш значний приріст обох гормонів у порівнянні з контрольними самками. Баклофен, на відміну від контролю, знижував рівень не лише прогестерону, але й естрадіолу.

Отримані результати дозволяють дійти висновку, що виявлені порушення ГАМК-ергічної регуляції ендокринних показників репродуктивної функції у самок менш значні, ніж у самців, і носять переважно кількісний характер, за винятком впливу баклофену на вміст естрадіолу.

Активація серотонінергічної системи мозку в самок мала пригнічувальний вплив на секрецію естрадіолу та прогестерону. У контрольних самок введення серотоніну спричинило зниження рівня естрадіолу більш, ніж удвічі, а прогестерону – більш, ніж утричі. Уведення серотоніну самкам із синдромом пренатального стресу було неефективним стосовно естрадіолу, але спричинило значне зниження прогестерону.

Таким чином, порушення серотонінергічної регуляції репродуктивної функції пренатальними

Таблиця 1

Вплив пренатального стресу на рецепторні механізми ГАМК-ергічної регуляції вмісту лютропіну та тестостерону в плазмі крові самців (M±m; n=7)

Характер впливу	Рівень лютропіну (МЕ/л)	Рівень тестостерону (нмоль/л)
Розчинник (контрольні)	4,70±0,48	9,53±0,91
Мусцимол (контрольні)	9,22±0,78 p<0,005	13,0±1,32 p<0,05
Баклофен (контрольні)	3,60±0,32 p<0,05	4,94±0,87 p<0,01
Розчинник (пренатальний стрес)	5,45±0,49	8,98±1,26
Мусцимол (пренатально стресовані)	6,44±0,67	7,69±1,30
Баклофен (пренатально стресовані)	4,4±0,71	10,0±1,41

Примітка. В цій таблиці і надалі: p - зміни, вірогідні стосовно аналогічних показників у групі тварин із введенням розчинника. У решті випадків зміни невірогідні.

Таблиця 2

Вплив пренатального стресу на механізми серотонінергічної регуляції вмісту лютропіну та тестостерону в плазмі крові самців (M±m; n=7)

Характер впливу	Рівень лютропіну (МЕ/л)	Рівень тестостерону (нмоль/л)
Розчинник (контрольні)	4,70±0,48	9,53±0,91
Серотонін (контрольні)	2,62±0,53 p<0,005	4,63±0,63 p<0,005
Розчинник (пренатально стресовані)	5,45±0,49	8,98±1,26
Серотонін (пренатально стресовані)	7,00±0,68	6,92±0,94

Таблиця 3

Вплив пренатального стресу на рецепторні механізми ГАМК-ергічної регуляції вмісту естрадіолу та прогестерону в плазмі крові самок (M±m; n=7)

Характер впливу	Рівень естрадіолу (нмоль/л)	Рівень прогестерону (пг/мл)
Розчинник (контрольні)	0,35±0,03	53,2±4,58
Мусцимол (контрольні)	0,84±0,09 p<0,005	75,9±1,32 p<0,05
Баклофен (контрольні)	0,42±0,04	18,0±2,40 p<0,005
Розчинник (пренатально стресовані)	0,36±0,04	47,7±4,55
Мусцимол (пренатально стресовані)	0,63±0,08 p<0,025	66,1±7,36 p<0,05
Баклофен (пренатально стресовані)	0,27±0,03 p<0,05	16,7±1,83 p<0,005

Таблиця 4

Вплив пренатального стресу на механізми серотонінергічної регуляції вмісту естрадіолу та прогестерону в плазмі крові самок (M±m; n=7)

Характер впливу	Рівень естрадіолу (нмоль/л)	Рівень прогестерону (пг/мл)
Розчинник (контрольні)	0,35±0,03	53,17±4,58
Серотонін (контрольні)	0,16±0,03 p<0,005	17,2±1,81 p<0,005
Розчинник (пренатально стресовані)	0,36±0,04	47,7±4,55
Серотонін (пренатально стресовані)	0,41±0,05	26,8±3,93 p<0,05

стресорними впливами притаманні як самцям, так і самкам, проте в останніх вони менш значні.

Висновки

1. У контрольних самців щурів активація ГАМК_A-рецепторів мусцимолом стимулює виділення

лютропіну та тестостерону, а ГАМК_B-рецепторів баклофеном – гальмує цей процес.

2. Пренатальний стрес усуває наслідки стимуляції ГАМК_A та ГАМК_B рецепторів щодо регуляції вмісту вказаних гормонів.

3. У самок контрольної групи активація ГАМК_A рецепторів спричиняла зростання рівня як естрадіолу, так і прогестерону. Активація ГАМК_B рецепторів не вплинула на вміст естрадіолу та знижувала вміст прогестерону.

4. Пренатальний стрес зменшував вплив мусцимолу на секрецію естрадіолу та прогестерону, а баклофен, на відміну від контролю, знижував рівень не лише прогестерону, але й естрадіолу.

5. Активація серотонінергічної системи мозку мала пригнічувальний вплив на секрецію досліджених гормонів у самців і самок.

6. У самців із синдромом пренатального стресу серотонін втрачає вплив на секрецію лютропіну та тестостерону, у самок – на секрецію естрадіолу.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення механізмів порушення репродуктивної функції при синдромі пренатального стресу є перспективним у плані пошуку патогенетичних засобів їх профілактики та корекції.

Література. 1. Амикишева А.В., Козлова О.Н., Серова Л.И., Науменко Е.В. Взаимодействие ГАМК-А рецепторов с серотонинергической системой головного мозга в регуляции уровня тестостерона механизмом отрицательной обратной связи // Физиол. журн. им. Сеченова.- 1996.- Т.82, №10.- С. 84-90. 2. Амикишева А.В., Серова Л.И., Науменко Е.В. Взаимодействие центральных ГАМК-Б рецепторов с серотонинергической системой головного мозга крыс в регуляции гипоталамо-гипофизарно-семенникового комплекса механизмом отрицательной обратной связи // Росс. физиол. журн. им. И.М.Сеченова.- 1998.- Т.84, №5-6.- С. 474-479. 3. Амикишева А.В., Серова Л.И., Науменко Е.Н. Влияние изменения концентрации гамма-аминомасляной кислоты в организме крыс на регуляцию уровня тестостерона механизмом отрицательной обратной связи // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова.- 1996.- Т.82, №4.- С. 54-59. 4. Корякина Л.А., Серова Л.И. Центральное введение серотонина и постстрессорные повреждения слизистой оболочки желудка мышей инбредных линий в разные сезоны // Патол. физиол. и эксперим. терапия.- 1989.- №1.- С. 28-31. 5. Кулинский В.И., Михельсон Г.В. Рецепторные механизмы нейропротекторного эффекта ГАМКергических веществ // Бюл. эксперим. биол. и мед.- 1998.- Т.125, №2.- С. 162-164. 6. Науменко Е.В. Амикишева А.В., Серова Л.И., Роль ГАМК-А и ГАМК-Б рецепторов головного мозга в механизме обратной отрицательной связи гипоталамо-гипофизарно-семенникового комплекса механизмом отрицательной обратной связи // Пробл. эндокринолог.- 1998.- Т. 41, №4.- С. 36-38. 7. Резников А.Г., Пишак В.П., Носенко Н.Д., Ткачук С.С., Мыслицкий В.Ф. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология. - Черновцы: Медакадемія, 2004.- 351 с. 8. Ткачук С.С., Пишак В.П., Мыслицкий

В.Ф. Влияние пренатального стресса на серотонин- та ГАМК-ергичну регуляцію рівня тироксину у плазмі крові // Бук. мед. вісник.- 2000.- Т.4, № 2-3.- С.140-144. 9. Ткачук С.С., Пишак В.П., Мыслицкий В.Ф. Структурно-функциональна дезінтеграція стресреалізуючої та стреслімітуючої систем мозку як прояв модифікації гормон-медіаторного імпринтингу у самців шурів із синдромом пренатального стресу // Журн. АМН України.- 2003.- Т.9, № 1.- С. 130-140. 10. Damme M. V., Robertson D. M., Diszfalusy E. An improved in vitro bioassay method for measuring luteinizing hormone (LH) activity using mouse Leydig cell preparations // Acta Endocrinol.- 1974.- Vol. 77.- P. 655-660. 11. Seong J.Y., Sarry H., Kuhnemut S et al. Effect of GABA-ergic compounds on gonadotropin-releasing hormone receptor gene expression in the rat // Endocrinology.- 1995.- Vol.136, №6.- P. 2587-2593.

ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА НА НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ САМЦОВ И САМОК КРЫС

Л.Д.Олійник, П.В.Синицын

Резюме. Исследовано влияние пренатального стресса на ГАМК- и серотонинергическую регуляцию содержания лютропина и тестостерона у самцов, эстрадиола и прогестерона у самок. Установлено, что у самцов крыс пренатальный стресс устраняет влияние стимуляции ГАМК_A и ГАМК_B рецепторов на регуляцию содержания лютропина и тестостерона, у самок уменьшает влияние ГАМК_A-рецепторов и усиливает влияние ГАМК_B рецепторов на секрецию эстрадиола. У самцов с синдромом пренатального стресса серотонин теряет влияние на секрецию лютропина и тестостерона, у самок – на секрецию эстрадиола.

Ключевые слова: пренатальный стресс, лютропин, тестостерон, эстрадиол, прогестерон, ГАМК, серотонин.

EFFECT OF PRENATAL STRESS ON THE NEUROENDOCRINE PARAMETERS OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM OF MALE AND FEMALE RATS

L.D.Oliinyk, P.V.Sinitsyn

Abstract. The effect of prenatal stress on GABA-ergic and serotonergic regulation of the content of luteinizing hormone and testosterone in males and estradiol and progesterone in females has been studied. It has been ascertained that prenatal stress eliminates the influence of the stimulation of the GABA_A and GABA_B receptors on the regulation of content of luteinizing hormone and testosterone and enhances the effect of GABA_B receptors on the secretion of estradiol. In males with the syndrome of prenatal stress serotonin loses the effect of the luteinizing hormone and testosterone secretion in males, whereas in females – on the secretion of estradiol.

Key words: prenatal stress, lutropin, testosterone, estradiol, progesterone, GABA, serotonin.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2005.- Vol.4, №3.- P.69-72

Надійшла до редакції 17.09.2005