

Т.О. Шенаєва, О.Г. Резніков

Стан системи гіпоталамус–гіпофіз–гонади та її функціональних резервів при тривалій дії вібрації і шуму

Проведен хронический эксперимент на белых крысах самцах, которых в течение 4 мес 5 раз в неделю подвергали 4-часовой экспозиции вибрации и шума в шумозаглушенной камере. Корректированное значение виброскорости в эксперименте составило $4,58 \cdot 10^{-2}$ м/с. Постоянный широкополосный шум с уровнем звука 92 дБ охватывал нормируемый диапазон частот, начиная с 63 Гц. Шум вызывал более ранние и выраженные изменения функциональных гонадотропных резервов гипоталамо-гипофизарного комплекса, чем в комбинации с вибрацией. К 4-му месяцу эксперимента эти резервы снижались. Отмечались фазовые изменения гонадотропной активности гипофиза: от значительного её повышения до нормы. Изменение резервных возможностей гипоталамо-гипофизарного комплекса в системе гипоталамус – гипофиз – гонады не сопровождаются выраженными изменениями функций гонад.

ВСТУП

Вивчення процесів адаптації організму до впливу фізичних факторів поглиблює знання про фундаментальні властивості живих систем за умов норми та патології, сприяє вирішенню комплексу прикладних завдань фізіологічної науки. Значна кількість чоловіків працює у гірничорудній промисловості при тривалій дії інтенсивної вібрації та шуму, що генеруються гірничою технікою. Частота статевих розладів гірників вібронезбезпечних професій для вікової групи від 31 до 50 років у 5,5 – 13,9 раза вища, ніж у інших представників відповідних вікових груп [12]. У літературі є відомості про патогенний вплив вібрації і шуму на сперматогенез і гормональні функції сім'яників [1, 2, 4, 6 – 8, 14, 19, 20], однак стан системи гіпоталамус–гіпофіз–сім'яники, окремих її ланок і резервів у цілому досліджено недостатньо.

Метою нашого дослідження було вивчення закономірностей динаміки системи

гіпоталамус–гіпофіз–гонади і її резервів при тривалій дії на організм інтенсивної вібрації та шуму в експерименті на тваринах.

МЕТОДИКА

Дослідження проведено на безпородних щурах-самцях 3-місячного віку, яких розподілили на три групи: I – контроль (n=160); II – тварини, піддані дії шуму (n=170); III – піддані дії вібрації та шуму (n=170). Тварини підлягали 5 разів на тиждень 4-годинній експозиції зазначених чинників протягом 4 міс. Визнано, що така тривалість експозиції у щурів відповідає періоду трудової діяльності людини [10].

Під час дії вібрації та шуму тварини перебували в шумозаглушеній камері. Кориговане значення віброшвидкості становило $4,58 \cdot 10^{-2}$ м/с. Постійний ширококутний шум із рівнем звуку 92 дБ охоплював нормований діапазон частот,

починаючи з 63 Гц. Обрані показники фізичних факторів у експерименті відповідали таким, які спостерігаються на робочих місцях у гірничорудній промисловості. Для генерації спектра вібрації використовували вібростенд СТ-3000 і генератор спектра. Шум створювали за допомогою генератора “білого” шуму Г2-12, модернізованого вимірювального приладу ИШВ-1 і 12 акустичних систем 10 МАС-1М. Для вимірювання інтенсивності вібрації та шуму в камері застосовували прилади фірми „Брюль і К’єр”: шумомір 2209, активний фільтр 1613, мікрофон 4145, інтегратор ZR 0020, акселерометр 4333.

Стан системи гіпоталамус – гіпофіз – гонади та її резерви оцінювали через 1, 2,5 і 4 міс від початку дії вібрації та шуму. Ендокринну функцію сім’яників оцінювали за вмістом тестостерону у плазмі крові і за активністю ферментативної системи стероїд- Δ^5 - 3β -ол-дегідрогеназа + Δ^{5-4} -кетозимераза (СДГ) у сім’яниках щурів. Концентрацію тестостерону визначали радіоімунологічним методом із застосуванням наборів „Стерон-Т- ^3H ” і „Стерон-Т- ^{125}I ” (ІОХ, Білорусь). Активність СДГ у сім’яниках визначали модифікованим [21] спектрофотометричним методом, що ґрунтується на вимірюванні кількості Δ^4 -3-кетостероїдів після інкубації гомогенату тканини з дегідроепіандростероном [16]. Вміст білка в гомогенаті визначали за методом Лоурі.

Сумарну гонадотропну активність аденогіпофіза (ГАГ) визначали біологічним тестуванням [3] на 160 інфантильних мишах-самках.

Функціональні резерви сім’яників як ендокринної залози визначали за зміною вмісту тестостерону в плазмі крові після стимуляції хоріогоніном (ХГ; Московський ендокринний завод), який вводили внутрішньом’язово по 50 ОД/100 г за 4 год до декапітації [23].

Кількісну оцінку функціональних резервів гіпоталамо-гіпофізарно-тестикулярної системи проводили за допомогою проби з нестероїдним антиандрогеном флутамідом (ніфтолід, НФ, виробництва Дарницького хімфармзаводу) [15]. НФ вводили тваринам у шлунок крізь металевий зонд протягом останніх 5 діб експерименту по 25 мг/кг на добу. Тварин декапітували наступної доби після останнього введення НФ і припинення дії вібрації та шуму. У плазмі крові визначали вміст тестостерону, який під впливом НФ, зазвичай, підвищується.

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

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після дії шуму на самців щурів протягом одного місяця у них спостерігалось підвищення гонадотропної активності аденогіпофіза (рис.1). Базальний вміст тестостерону в плазмі крові не відрізнявся від контрольних значень, як і реакція сім’яників на ХГ (таблиця, рис.2).

Коливання вмісту тестостерону, які спостерігались у плазмі крові щурів контрольної групи, мають сезонний характер, що підтверджується літературними даними [17, 18]. На цьому фоні виявлено підвищення реакції гіпоталамо-гіпофізарно-тестикулярної системи на НФ, що свідчить про підвищення гонадотропних резервів гіпоталамо-гіпофізарного комплексу, враховуючи збереження реакції гонад на ХГ.

Так, після введення НФ концентрація тестостерону у плазмі крові щурів II групи збільшилася у 5,5 раза ($P < 0,001$), що було на 49% достовірно вище порівняно з такою у щурів контрольної групи ($P < 0,05$). Індекс маси матки у міліграмах на грам інфантильних мишей, що відображає рівень гонадотропної активності,

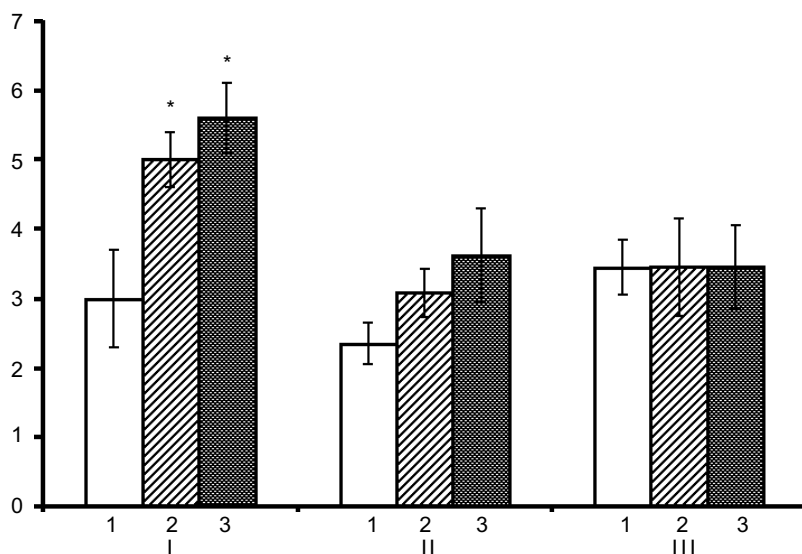


Рис.1. Сумарна гонадотропна активність екстрактів аденогіпофіза самців шурів: 1 - інтактні тварини, 2 - тварини, піддані дії шуму, 3 - тварини, піддані дії вібрації та шуму протягом 1 (I), 2,5 (II) та 4 (III) міс експерименту. За віссю ординат: індекс матки інфантильних мишей.

* достовірна різниця порівняно з контролем.

після введення їм екстракту аденогіпофізів самців шурів II групи у загальній дозі „0,1 аденогіпофіза” був достовірно вищим на 66,7%, ніж у контролі (див. рис.1). Імовірно, секреція гонадотропнів не сягала критичного значення, яке викликає значне підвищення секреції тестостерону. Існує також можливість того, що висока ГАГ є наслідком затримки виведення гонадотропних гормонів із гіпофіза.

Підвищений приріст концентрації тестостерону у відповідь на фармакологічне інгібування андрогенних рецепторів у ЦНС на тлі збереження нормальної реакції

сім'яників на ХГ (див.рис. 2), відображає підвищення функціональних резервів гіпоталамічного гонадодліберіну та гіпофізарних гонадотропнів.

Після 2,5-місячної дії шуму на самців шурів андрогенпродукуюча функція сім'яників і її резерви, а також ГАГ не відрізнялися від контролю. Вміст тестостерону в плазмі крові під дією НФ у цій групі тварин дослідів не змінювався, що, можливо, пов'язано як із виснаженням функціонального резерву гіпоталамо-гіпофізарної системи або, що менш імовірно, зі зміною чутливості рецепторних механізмів

Вплив шуму та вібрації на вміст тестостерону (нмоль/л) у плазмі крові самців шурів (M±m)

Група тварин	Тривалість експерименту		
	1 міс	2,5 міс	4 міс
Інтактні тварини	13,67±2,16 (n=6)	6,65±1,72 (n=11)	14,84±1,78 (n=11)
Тварини, піддані дії шуму	11,46±1,68 (n=12)	9,39±1,21 (n=18)	12,09±2,41 (n=10)
Тварини, піддані дії вібрації та шуму	14,58±2,03 (n=11)	5,91±0,96* (n=16)	15,81±2,34 (n=11)

Примітка. n – число тварин; * достовірна різниця (P<0,05) порівняно з групою тварин, підданих дії шуму.

мів гіпоталамо-гіпофізарної системи до інгібіторної дії ендогенного тестостерону в системі негативного зворотного зв'язку. Після 4-місячної дії шуму андрогенпродукуюча функція гонад і їх реакція на ХГ, а також базальна ГАГ не відрізнялися від контролю. Підвищення концентрації тестостерону у плазмі крові після введення НФ незначне: в 2,1 раза менше ($P < 0,05$), ніж у контрольній групі з введенням НФ

($25,34 \text{ нмоль/л} \pm 3,47 \text{ нмоль/л}$). Це свідчить про зниження функціональних резервів гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи.

Андрогенпродукуюча функція сім'яників шурів після комплексної дії вібрації та шуму протягом одного місяця не відрізнялася від такої у контрольних шурів (див.рис.3, таблицю). При цьому базальна ГАГ була підвищена: індекс маси матки інфантильних мишей після введення їм екс-

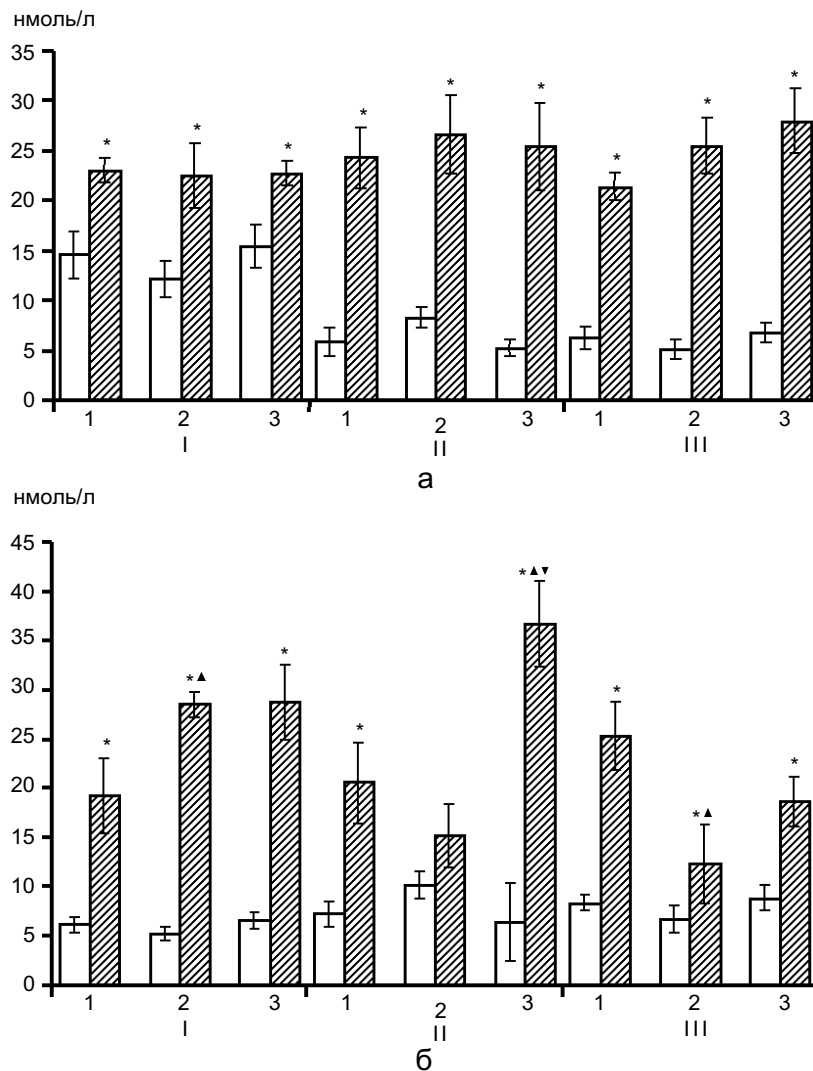


Рис.2. Вплив вібрації та шуму на концентрацію тестостерону в плазмі крові при введенні хоріогоніну (а) і ніфтоліду (б): білий стовпчик - до введення, чорний стовпчик - після введення; 1 – контроль, 2 – тварини, піддані дії шуму, 3 – тварини, піддані дії шуму та вібрації.

* достовірна різниця порівняно з базальним рівнем;

^ достовірна різниця порівняно з рівнем після стимуляції у контрольних шурів;

^ достовірна різниця порівняно з рівнем після стимуляції у підданих дії шуму.

тракту аденогіпофізів самців щурів III групи був достовірно вищим на 85,7%, ніж у контролі. Проте чутливість сім'яників до ХГ і реакція на НФ не відрізнялися від контролю (див.рис.2).

Невідповідність між вмістом тестостерону в крові та високою ГАГ може бути пояснена тим, що секреція гонадотропінів недостатня для того, щоб викликати збільшення секреції тестостерону в сім'яниках. Можна припустити, що висока ГАГ є наслідком посиленого утворення гонадоліберину в гіпоталамусі в зв'язку з підвищенням у ньому вмісту дофаміну [7], який стимулює секрецію ЛГ-РГ гіпоталамусом [11].

Через 2,5 міс дії вібрації та шуму ендокринна функція гонад (концентрація тестостерону у плазмі крові й активність СДГ у сім'яниках) та її резерви (введення ХГ), як і базальна ГАГ, не відрізнялися від таких у контролі (див. рис. 1 – 3, таблицю). Реакція на введення НФ майже втричі вища, ніж у контролі, і в 4 рази більша, ніж у тварин II групи. Отже, через 2,5 міс дії вібрації та шуму стан регуляції інкре-

торної функції сім'яників був близьким до такого після одного місяця дії. Однак є і відмінність: підвищення вмісту гонадотропінів йде нанівець, а реакція на НФ стає ще більш вираженою.

Характеризуючи андрогенпродукуючу функцію гонад щурів після 4-місячної дії вібрації та шуму, слід зазначити, що активність СДГ у сім'яниках і концентрація тестостерону в плазмі крові були такі самі, як і у щурів контрольної групи (див. рис. 3, таблицю). Базальна ГАГ у цих щурів не відрізнялася від контролю, а чутливість сім'яників до гонадотропінів, за результатами проби з ХГ, була підвищеною (див.рис.1,2).

Під впливом НФ концентрація тестостерону у плазмі крові цих щурів підвищувалася вдвічі і становила $18,60 \text{ нмоль/л} \pm 2,54 \text{ нмоль/л}$. За даними Макаренко і Науменко у гіпоталамусі цих самих тварин був підвищений вміст дофаміну і норадреналіну, які стимулюють секрецію ЛГ-РГ. Тому, ймовірно, гонадоліберінова активність в гіпоталамусі у цих тварин підвищена.

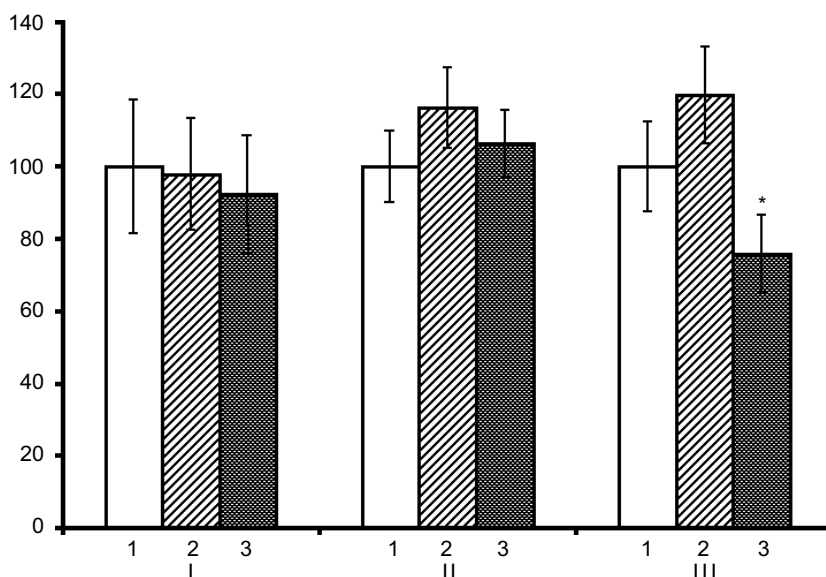


Рис.3. Відсоткові показники питомої активності СДГ (у розрахунку на 1 мг білка) в сім'яниках щурів різних експериментальних груп відносно контролю (100%): 1 - інтактні тварини, 2 - тварини, піддані дії шуму, 3 - тварини, піддані дії вібрації та шуму протягом 1 (I), 2,5 (II) та 4 (III) міс експерименту.

Слід зазначити відмінності у зміні функціональних резервів гіпоталамо-гіпофізарного комплексу в системі негативного зворотного зв'язку з сім'яниками при дії вібрації та шуму або лише шуму. Останній спричиняє виразне підвищення функціональних резервів гіпоталамо-гіпофізарно-тестикулярної системи і її чутливості до ендогенного тестостерону у першій місяць експерименту, потім настає деяке зниження їх через 2,5 міс від початку експерименту, що переходить у істотне зниження на 4-й місяць.

У разі дії вібрації та шуму реакція гіпоталамо-гіпофізарно-тестикулярної системи проходить такі самі фази, але з запізненням. Це свідчить про те, що вібрація та шум впливають на резерви гіпоталамо-гіпофізарно-тестикулярної системи або різнонаправлено, або при одночасній дії пригнічують одне одного. Оскільки зміни базальної ГАГ і реакції на ХГ протягом експерименту говорять про односпрямовану дію вібрації та шуму, можна зробити висновок, що в системі гіпоталамус – гіпофіз – гонади різноспрямована дія вібрації та шуму відбувається на рівні нейроендокринної системи, наймовірніше, в ділянці аркуатного ядра та серединного підвищення гіпоталамуса, де відбувається блокування НФ контура негативного зворотного зв'язку [15]. Крім того, раніше нами в гострому експерименті з такими самими параметрами шуму і вібрації, як і в даному експерименті, було виявлено, що вміст норадреналіну в гіпоталамусі зменшувався в такому порядку: шум, вібрація, контроль (інтактні тварини), вібрація та шум [22]. Враховуючи встановлений у гострому експерименті факт, ми можемо припустити у цьому разі антагоністичний ефект при комбінованій дії вібрації і шуму.

Механізм розвитку змін, які спостерігались у ділянці аркуатного ядра та серединного підвищення гіпоталамуса при

комбінованій дії вібрації та шуму, потребує подальшого вивчення. Все ж можна припустити, що незважаючи на відмінності сенсорних структур нервової системи, які забезпечують сприймання вібрації та шуму, відбувається іррадіація збудження в одні й ті самі структури мозку, в нейронних ланцюгах яких взаємодіють імпульсні потоки, що призводить до ефекту приглушення.

У літературі [9, 13] описано явище, коли комбінована дія вібрації та шуму на організм призводить до різних ефектів, а саме – до більш вираженого односпрямованого впливу порівняно з дією порізно у деяких системах організму і до відсутності такого в серцево-судинній системі. Гіпотеза розвитку судинних змін при комбінованій дії вібрації та шуму, яку пропонують автори, подібна до нашої.

ВИСНОВКИ

1. У самців щурів шум спричиняє більш ранні та виражені зміни функціональних гонадотропних резервів гіпоталамо-гіпофізарного комплексу, ніж при поєднанні з вібрацією. На 4-му місяці експерименту функціональні резерви знижуються.

2. При дії шуму окремо або в поєднанні з вібрацією спостерігаються фазові зміни гонадотропної активності гіпофіза – від значного її підвищення до норми.

3. Зміни функції гіпоталамо-гіпофізарного комплексу, що виникають під впливом шуму та вібрації, не супроводжуються вираженими змінами ендокринної функції гонад.

T.A. Shenayeva, A.G. Reznikov

THE STATE OF THE HYPOTHALAMIC-HYPOPHYSEAL-GONADAL AXIS AND ITS FUNCTIONAL RESERVES AT LONG-TERM VIBRATION AND NOISE

Male rats were exposed to influence of vibration and noise in a drown chamber for 4 hours 5 times a week during 4 months. The corrected velocity of vibration was 4.58×10^{-2} m/s. Steady broadland noise with the level of sound of 92 dBA covered

the standardized range of frequencies, starting with 63 Gc. The noise caused earlier and more expressed changes in functional gonadotropic reserves of the hypothalamic-hypophyseal complex as compared to those changes when it was used in combination with vibration. By 4 -th month of the experiment these reserves reduced. Gonadotropic activity of the hypophysis has been determined to change in a phase way - from its considerable increase to the norm. The changes in gonadotropic reserves of the hypothalamic-hypophyseal complex were not accompanied by remarkable changes in the gonadal activity.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Верхратский Н.С., Мороз Е.В., Магдич Л.В., Диденко С.О. Реакция гипофиза, надпочечников и половых желез на сочетанное световое, звуковое и болевое воздействие у крыс разного возраста. – В кн.: III Всесоюз. конференция. “Эндокринная система организма и вредные факторы внешней среды”. (8–10 сент. 1987): Тез. докл. – Л., 1987. – С.45.
- Гамалея А.А. Влияние акустического стресса на репродуктивную систему человека и животных (Обзор литературы)// Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1985. – № 9. – С.32 – 35.
- Кабак Л.М. Практикум по эндокринологии. – М.: Изд-во МГУ, 1988. – 275с.
- Клюйко В.М. Психосоматические и гормональные нарушения при вибрационной болезни и их коррекция: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1986. – 17с.
- Кочарян Г.С., Абрамович-Поляков Д.К., Васильченко Г.С. Состояние половой функции у мужчин, подвергающихся действию локальной вибрации. – В кн.: V Респ. науч. конф. “Борьба с вредным воздействием шума и вибрации”: Тез. докл. (2–14 дек. 1981). – К., 1981 – С.121–122.
- Кочарян Г.С., Абрамович-Поляков Д.К., Васильченко Г.С. Половые функции у мужчин-рабочих “вибрационных” профессий. – В кн.: Неврология и психиатрия. – К.: Здоров’я, 1983. – Вып.12. – С.112–115.
- Макаренко Н.А., Науменко Б.С. Функциональное состояние симпатoadренальной системы и обмен катехоламинов при длительном воздействии вибрации и шума в эксперименте// Депон. ВИНТИ № 6532– В от 25.10.89. – 10с.
- Макотченко В.М., Сонкин И.С., Цюхно З.И. Эндокринная система при профессиональных заболеваниях. – К.: Здоров’я, 1985. – 160с.
- Меньшов А.А., Паранько Н.М., Выщипан В.Ф. и др. Комбинированное действие производственного шума и вибрации на организм. – К.: Здоров’я, 1980. – 176с.
- Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны/ МЗ СССР, Глав. Сан.-эпид. управл.; Сост.: Саноцкий И.В. и др. – М., 1978. – 35с.
- Науменко Е.В., Вигащ М., Поленов А.Л. и др. Генетико-физиологические механизмы регуляции функций семенников. – Новосибирск: Наука, 1983. – 203с.
- Науменко Б.С., Выщипан В.Ф., Паранько Н.М. Состояние копулятивной функции у мужчин, работающих в горнорудной промышленности // Врачеб. дело. – 1974. – № 12. – С.102 – 105.
- Паранько Н.М. Гигиеническая характеристика вибрации в горнорудной промышленности и роль сопутствующих факторов производственной среды в развитии вибрационной болезни: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Л., 1972. – 38с.
- Потеряева Е.Л. Состояние системы гипофиз-гонады и гипофиз-щитовидная железа у рабочих виброопасных профессий и больных виброопасной болезнью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 1990. – 20с.
- Резников А.Г., Варга С.В. Антиандрогены. – М.: Медицина, 1988. – 208с.
- Резников А.Г., Тарасенко Л.В. Влияние электромагнитного поля промышленной частоты на андрогенную функцию семенников крыс // Физиол. журн. – 1981. – 37, № 1. – С.121 – 124.
- Серова Л.И. Роль медиально-базального гипоталамуса в сезонных изменениях уровня тестостерона в периферической крови самцов белых крыс // Пробл. эндокринологии. – 1974. – № 5. – С.45 – 47.
- Тарасенко Л.В., Резников В.А., Михнев А.В. К вопросу о сезонных колебаниях андрогенной функции семенников крыс // Физиол. журн. – 1989. – 35, № 2. – С.107 – 109.
- Фельдман Н.Г., Вендило М.В., Липкина Л.И. Морфологические нарушения во внутренних органах и головном мозге у животных при воздействии общей вибрации и шума // Вопр. мед. и соц.-труд. реабилитации при разных формах вибрационной патологии. – М., 1976. – С.177–184.
- Чацкий Р.Я., Карстен К.А., Мурзанова Р.С., Косенко Т.Ф. О нарушениях сексуальной функции и сдвигах в системе гипофиз – гонады у горнорабочих Казахстана, больных вибрационной болезнью // Патология эндокрин. системы. – 1980. – 41. – С.137 – 141.
- Шенаева Т.А. Модифицированный метод определения активности ферментативной системы Δ^5 -стероид-3 β -ол-дегидрогеназа- $\Delta^{4,5}$ -3-кетонизомераза в семенниках крыс. Удостоверение на ращпредложение Криворожского НИИ ГТ и ПЗ. – № 16, 1987.
- Шенаева Т.А. Состояние неспецифических адаптационных процессов при вибрационно- шумовом воздействии в эксперименте. – В кн.: Всесоюз. конф. “Эндокринная система организма и вредные факторы окружающей среды”. – Л., 1991. – С.255.
- Punjabi V., Desiupere J.P., Verbonck L. et al.. Androgen and precursor levels in serum and testes of adult rats under basal conditions and after HGG stimulation // J. Steroid Biochem. – 1983. – 19, №4. – P.1481 – 1490.

*Ин-т ендокринології та обміну речовин
ім. В.П.Комісаренка АМН України, Київ*

*Матеріал надійшов до
редакції 20.03.2003*