

Л. Б. Літвінова

Роль естрогенів у регуляції статевого дозрівання самиць щурів

У самок крыс в препубертате моделировали разные соотношения метаболитов тестостерона. Установлено, что эстрогены стимулируют половое созревание самок только при наличии в организме неароматизируемых андрогенов. Роль эстрогенов в регуляции начального этапа пубертации (открытие вагины) заключается в активации ферментативной (5 α -редуктазной) системы, которая осуществляет биотрансформацию тестостерона в 5 α -восстановленные андрогены. Эстрогены дозозависимо уменьшают период между начальной и завершающей (установление положительной обратной связи в системе яичники—гипофиз) стадиями полового созревания, приближают наступление первой овуляции.

Вступ

Пубертатогенез — кульмінаційна стадія статевого розвитку, який розпочинається під час ембріогенезу [1, 23]. У цей період у осіб жіночої статі головним є формування не тільки негативного, але й позитивного зворотного зв'язку між гонадами та гіпофізом, естрогенами і гонадотропінами, що призводить до встановлення статевої циклічності [2, 4, 15]. Початок статевого дозрівання пов'язують з раптовим підвищенням вмісту естрогенів у крові, після чого у щурів відкривається вхід у піхву, а потім відбувається перша овуляція [1, 14, 23]. Експериментальними [3, 5, 14, 21] і клінічними [8, 13] дослідженнями доведено, що екзогенні естрогени стимулюють статево дозрівання жіночої репродуктивної системи. Естрогени — це продукти ароматизації андрогенів: андростендіону та тестостерону [16, 17]. Метаболізм тестостерону може здійснюватися за допомогою 5 α -відновлення з утворенням андрогенів, які не ароматизуються [6, 7]. Введення різних за будовою 5 α -відновлених андрогенів до пубертатії прискорює відкриття піхви у щурів [9, 14, 20]. Ці андрогени, з одного боку, нездатні перетворюватися на естрогени, а з іншого — гальмують процес ароматизації тестостерону в естрогени [15]. Суперечливий характер даних літератури відносно участі статевих стероїдів — метаболітів тестостерону — спонукнув на проведення цього дослідження. У зв'язку з цим метою нашої роботи було вивчити темп статевого дозрівання та роль естрогенів у регуляції його окремих етапів за умов моделювання різного вмісту метаболітів тестостерону в організмі самиць щурів у препубертаті.

Методика

Дослідження проведено на статевонезрілих самицях щурів популяції Вістар. У дослід відбирали 30-добових тварин у яких у препубертаті (на 35-ту добу життя) моделювали гіперестрогенію двома шляхами. Введенням інгібітора

© Л. Б. Літвінова

5 α -редуктази — 17 β -діетил-3-оксо-4-метил-4-5 α -андростан-17 β -карбоксамід (4-МА, 1 мг на тварину) блокували трансформацію тестостерону у 5 α -відновлені андрогени [19]. За цих умов в організмі знижувався ендогенний вміст андрогенів, які не ароматизуються, а метаболізм тестостерону зміщувався у бік ароматизації з утворенням естрогенів, що передбачало збільшення вмісту ендогенних естрогенів. Введенням екзогенного естрадіолу (E₂) у дозах 3 мкг або 100 мкг на 100 г маси досягли підвищення вмісту естрогенів у циркуляції на фоні нормальних вікових концентрацій ендогенних 5 α -відновлених андрогенів.

Естроген та інгібітор 5 α -редуктази вводили внутрішньом'язово в олійному розчині. Контролем були самиці аналогічного віку, яким вводили по 0,2 мл розчинника (кісточкової олії), а також інтактні щури. Щурів контрольних і дослідних груп обстежували протягом статевого дозрівання. Реєстрували вік, у якому відбувалося відкриття піхви (візуально) та першу овуляцію (цитологічне дослідження щодобових вагінальних мазків). Деяких 40-добових самиць із різних груп було обстежено на гормональний стан. Вміст тестостерону і E₂ у периферичній крові щурів визначали радіоімунологічним методом.

Результати та їх обговорення

У інтактних самиць щурів відкриття піхви (44,80 доби \pm 1,35 доби) та перша овуляція (44,80 доби \pm 1,35 доби) відбувалися до 50-добового віку. Інтервал між початком і завершенням пубертації коливався від 0 до 10 діб і у середньому на групу (n = 20) становив 3,80 доби \pm 0,62 доби.

Самиці щурів контрольної групи отримували у препубертаті ін'єкцію олійного розчинника статевих стероїдів. За цих умов строки пубертації тварин подовжувалися (рис. 1). Про пригнічення статевої функції самиць щурів і кроликів внаслідок введення різних рослинних олій повідомлялося раніше [10, 11].

Моделювання у період препубертату нестачі 5 α -відновлених андрогенів (ін'єкція інгібітора 5 α -редуктази) спричиняло збільшення вмісту ендогенних естрогенів у периферичній крові (рис. 2). Співвідношення вмісту тестостерону до E₂ не відрізнялося від контрольних результатів. У щурів з таким гормональним фоном (II група) строки відкриття піхви і першої овуляції не мали вірогідної різниці з показниками у контрольних щурів (див. рис. 1). Однак інтервал між початком і завершенням пубертації у самиць дослідної групи (II група) скорочувався на 64,6 % порівняно з контролем (I група) до значень у інтактних тварин. Отже, підвищення концентрації ендогенних естрогенів за умов зниження вмісту 5 α -відновлених андрогенів [19] не впливало на початкову стадію статевого дозрівання, але наближало настання першої овуляції. Ці результати дають підставу для припущення, що естрогени або не беруть участь у регуляції початкової стадії пубертації, або надлишок їх у циркуляції щурів, яким вводили 4-МА, є недостатнім для індукції відкриття піхви. Для перевірки останнього була проведена серія дослідів з використанням екзогенних естрогенів.

Ін'єкція E₂ у дозі 3 мкг (III група) або 100 мкг (IV група) на 100 г маси викликала у дослідних щурів прискорення відкриття піхви та настання

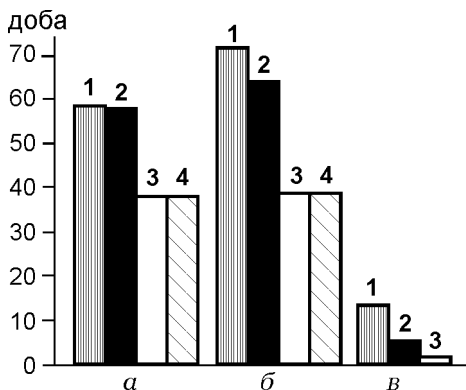


Рис. 1. Темп пубертації самиць щурів, обтяжених надлишком естрогенів: а – відкриття піхви, б – перша овуляція, в – інтервал між початком і завершенням пубертації, 1 – контроль, 2 – 4-МА, 3 – E₂, 3 мкг/100 г, 4 – E₂, 100 мкг/100 г.

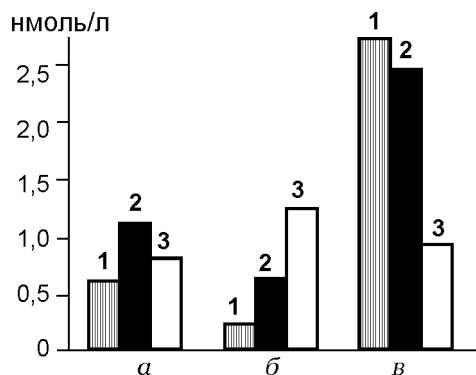


Рис. 2. Концентрація статевих стероїдів та їх співвідношення у периферичній крові 40-добових самиць щурів, обтяжених у препубертації надлишком естрогенів: а – тестостерон (Т), б – естрадіол (E₂), в – Т/E₂, 1 – контроль, 2 – 4МА, 3 – E₂, 3 мкг/100 г.

першої овуляції (див. рис. 1) як порівняно з відповідними значеннями у контрольних, так і у інтактних самиць. Ці результати узгоджуються з літературними даними [14, 21], в яких доведено, що введення естрадіол бензоату у одноразовій дозі по 0,1 мкг/100 г з 21-ї чи 24-ї доби життя стимулювало відкриття піхви, появу вагінального еструсу та післяовуляторних жовтих тіл у яєчниках. Однак ефект введення естрадіолу (з 21-добового віку по 0,05 мкг або 0,1 мкг на 100 г) в ініціації передчасного відкриття піхви не було підтверджено іншими дослідниками [22].

У периферичній крові щурів, яким вводили E₂ у дозі 3 мкг/100 г, концентрація естрогенів вірогідно збільшувалася порівняно з контролем і майже вдвічі перевищувала таку у самиць, яким вводили інгібітор 5 α -редуктази (див. рис. 2). На перший погляд створюється враження, що саме естрогени стимулюють початкову стадію (відкриття піхви) пубертації у щурів. Разом з тим, не виявлено різниці у строках відкриття піхви у тварин, яким E₂ вводили у дозах 3 мкг або 100 мкг на 100 г. Якщо естрогенний ефект в індукції початкового етапу статевого дозрівання виявляється за умов значного збільшення вмісту гормонів у циркуляції, незрозуміло чому підвищення дози екзогенного E₂ більше ніж у 30 разів не проявлялося на початку пубертації.

Введення естрогену здійснювали на фоні нормальних вікових концентрацій 5 α -відновлених андрогенів в організмі. За даними Pattery було зроблено висновок, що естрогени стимулюють активність ферменту 5 α -редуктази [17]. Внаслідок цього збільшується вміст 5 α -відновлених андрогенів у крові. Отже, моделювання гіперестрогенії відбувалося з підвищенням концентрації андрогенів, які не ароматизуються. І саме у цих щурів прискорювалося відкриття піхви. Тоді як збільшення концентрації естрогенів на фоні зниженого вмісту цих андрогенів (введення 4-МА) не впливало на час відкриття піхви. Таким чином, слід припустити важливе значення не лише естрогенів, а і 5 α -відновлених андрогенів в індукції відкриття піхви. Роль естрогенів на цьому етапі пубертації зводиться до стимуляції 5 α -редуктазної ак-

тивності. На користь припущення відносно участі 5α -відновлених андрогенів в ініціації початкового етапу пубертації є дані досліджень з використанням екзогенних андрогенів [9, 14, 20]. Не виключено також, що у «естрогенізованих» самиць зниження співвідношення вмісту тестостерону і E_2 (див. рис. 2) було своєрідним стимулятором відкриття піхви [12]. Разом з тим, показано, що ін'єкція тестостерону до статевого дозрівання прискорювала час відкриття піхви [19]. Однак автори не враховували той факт, що введений андроген може підпадати під дію будь-якого ферменту (ароматази чи 5α -редуктази) і виявлений ефект стимуляції початку пубертації пов'язаний з дією не самого тестостерону, а його метаболітів. Ймовірно, що естрогени та 5α -відновлені андрогени є спільними стимуляторами, посередниками деякого загального, можливо, центрального механізму регуляції початкового етапу статевого дозрівання жіночої репродуктивної системи.

Особливої уваги заслуговують результати відносно інтервалу між початком і завершенням пубертації. Цікаво, що поступове збільшення вмісту естрогенів у крові щурів (див. рис. 2) зменшувало період від відкриття піхви до першої овуляції (див. рис. 1), зводячи його до нуля за умов використання E_2 у дозі 100 мкг/100 г. Тобто естрогени дозозалежно прискорюють настання овуляції. Остання відбувається внаслідок викиду гонадотропінів після встановлення позитивного зворотного зв'язку у системі яєчники – гіпофіз [1, 2, 4, 14, 15]. Ці дані підтверджують роль естрогенів саме на завершальних етапах жіночого пубертатогенезу.

Таким чином, виходячи з результатів нашого дослідження, естрогени беруть участь у регуляції статевого дозрівання самиць щурів. На початковому етапі пубертації їх ефект проявляється в активації ферментативної (5α -редуктазної) системи, яка стимулює біосинтез 5α -відновлених андрогенів. У «естрогенізованих» щурів прискорення відкриття піхви відбувається при наявності в організмі саме цих андрогенів. Головна роль естрогенів у регуляції жіночого пубертатогенезу виявляється на його фінальній стадії – встановлення позитивного зворотного зв'язку між гонадами та гіпофізом. Естрогени дозозалежно скорочують період між початковим і завершальним етапами статевого дозрівання, наближають настання першої овуляції.

L. B. Litvinova

ROLE OF ESTROGENES IN PUBERTY REGULATION IN FEMALE RATS

Various correlations of testosterone metabolites during puberty were modulated in female rats. It has been fixed that estrogens stimulate female pubescence only under conditions of non-aromatized androgens availability in organism. Role of estrogens in first-stage puberty (vagina opening) consists in activation of fermentative (5α -reductive) system which realises testosterone biotransformation into 5α -reduced androgens. Being dependent on the dose estrogens shorten the period between initial and final (establishing positive feed-back way in ovaries-hypophysis system) puberty stages, hasten the first ovulation.

Ukrainian Research Institute of Endocrine Diseases Pharmacotherapy, Kharkov

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Бабичев В.Н.* Нейроендокринология пола. – М.: Наука, 1981. – 221 с.

2. *Бабичев В.Н.* Нейроэндокринный контроль процессов пубертации у человека и приматов // Пробл. эндокринологии. — 1994. — **40**, №4. — С. 51-56.
3. *Бабичев В.Н.* Нейроэндокринология репродуктивной системы // Там же. — 1998. — **44**, №1. — С. 3-12.
4. *Вундер П.А.* Значение изменения чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к тормозному влиянию полового гормона в регуляции тонической секреции гонадотропинов и функции размножения // Усп. соврем. биологии. — 1990. — **110**, №1 (4). — С. 143-159.
5. *Гуныков С.В.* Моноамины гипоталамуса в постнатальном онтогенезе крыс // Пробл. эндокринологии. — 1990. — **36**, №2. — С. 63-65.
6. *Дегтярь В.Г.* Роль 5 α -восстановленных 3,17-диолов у млекопитающих // Усп. совр. биологии. — 1992. — **112**, №3. — С. 422-436.
7. *Дегтярь В.Г., Кулилинский Н.Е.* Метаболизм андрогенов // Там же. — 2000. — **120**, №1. — С. 48-59.
8. *Левенец С.А.* Реакция гипоталамо-гипофизарной системы на введение экзогенных эстрогенов у девочек с задержкой полового созревания // Пробл. эндокринологии. — 1992. — **38**, №4. — С. 52.
9. *Литвинова Л.Б., Яременко Ф.Г., Чистякова Э.Е., Гуниченко Ю.В.* Значение гормонального гомеостаза в механизме регуляции полового созревания самок крыс. — В кн.: Тез. докл. II съезда физиологов Сибири и Дальнего Востока (15–17 июня, 1995 г.). — Новосибирск, 1995. — С. 264.
10. *Литвинова Л.Б., Сидорова И.В.* Влияние масляного растворителя стероидов на репродуктивную функцию мужского и женского организма. — В кн.: Эндокринология. — К.: Здоровья, 1989. — Вып. 19. — С. 26-30.
11. *Литвинова Л.Б., Федорченко Т.В.* Влияние растительных масел на женскую репродуктивную систему // Эксперим. и клинич. фармакология. — 1994. — **57**, №4. — С. 49-51.
12. *Литвинова Л.Б.* Статеві стероїди в ініціації пубертатогенезу у самок // Фізіол. журн. — 2000. — **46**, №3. — С. 33-37.
13. *Плехова О.І.* Вплив естрогенів на вміст моноамінів і продуктів їх метаболізму у хворих з дисгенезією гонад // Педіатрія, акушерство і гінекологія. — 1987. — №3. — С. 53-54.
14. *Резников А.Г.* Половые гормоны и дифференциация мозга. — К.: Наук. думка, 1982. — 252 с.
15. *Савченко О.Н., Арутюнян Н.А., Степанов М.Г.* Экспериментальное бесплодие. Эндокринологические аспекты. — СПб.: Наука, 1992. — 152 с.
16. *Сергиенко Л.Ю.* Биосинтез, метаболизм и физиологическая роль андрогенов в женском организме. В кн.: Эндокринные заболевания и синдромы. Вирилизм / Под ред. М.С.Бирюковой. — М.: Знание; Запорожье: Знание, 1999. — С. 9-54.
17. *Тронько Н.Д.* Обмен стероидных гормонов при эндокринной патологии. — К.: Здоров'я, 1982. — 96 с.
18. *Юсфина Э.З., Плехова Е.И., Алтанец С.И.* Роль моноаминов гипоталамуса в патогенезе дисфункции половой системы, вызванной гиперандрогенизацией // Физиол. журн. — 1983. — **29**, №4. — С. 471-473.
19. *Brooks J.R., Baptista E.M., Berman C. et al.* Response of rat ventral prostate to a new and novel 5 α -reductase inhibitor // Endocrinology. — 1981. — **109**, №3. — P. 830-836.
20. *Eckstein B.* Blood concentrations and biological effects of androstenediols on the onset of puberty in the female rat // J. Steroid Biochem. — 1983. — **19**, №1. — P. 883-886.
21. *Emons G., Ball P.* Induction of ovulations in immature female rats by a single injection of 4-hydroxyestradiol-benzoate // Acta endocrinol. — 1981. — **96**, №240. — P. 101-102.
22. *Lung D.N., Docke F.* Estrogen and the puberty-advancing effect of hyperprolactinemia in female rats // Endocrinologie. — 1981. — **77**, №3. — P. 286-290.
23. *Ojeda S.R., Urbanski H.F.* Puberty in the rat. In: The physiology of reproduction. 2-nd edit.. New York: Raven Press, Ltd., 1994. — P. 363-409.

Укр. наук.-дослід. ін-т фармакотерапії
ендокрин. захворювань, Харків

Матеріал надійшов
до редакції 24.04.2000