

О.П. Клімова

Вплив пренатальної гіперандрогенізації на перебіг вагітності та післянатальний розвиток щурів

У самок крыс в течение всей беременности моделировали гиперандрогению с помощью тестостерона или дигидротестостерона. Установлено, что оба андрогена вызывают значительную внутриутробную гибель плодов, а также высокий процент мертворождений и постнатальной гибели животных. В отличие от крыс-самцов гиперандрогенизация негативно отражается на половом развитии и репродуктивной функции крыс-самок.

ВСТУП

Відомо, що існують клінічні патології, які супроводжуються змінами вмісту статевих гормонів, пов'язаних зокрема з гіперандрогенією. Вираженість клінічних проявів гіперандрогенії залежить від вмісту андрогенів у жіночому організмі. На тлі дуже високої продукції андрогенів виникають симптоми вірилізації. Їх причиною бувають звичайно захворювання андрогенпродукуючих органів: аденогенітальний синдром при пухлинах або гіперплазії кори надниркових залоз, синдром Штейна - Левенталя, а також гіперандрогенії, які виникають ще у внутрішньоутробному стані (вірильна форма природженої дисфункції кори надниркових залоз, вживання матер'ю у першій половині гестаційного періоду анаболічних стероїдів, андрогенів, прогестинів) [6; 10; 11; 12; 13].

Не завжди гіперандрогенія призводить до безпліддя, іноді можливе виникнення вагітності, яка рідко закінчується нормальними пологами та народженням життєздатної дитини. Частота невиношування вагітності при гіперандрогенії достатньо висока і, за даними літератури, становить приблизно 30 % [1, 7]. Загальна кількість ускладнень при пологах у жінок з гіперандрогенією становить у середньому 70 % [4], внаслідок чого

діти часто гинуть у перші місяці післянатального життя. Якщо ж дитина виживає, то для подальшого її розвитку визначити віддалені наслідки андрогенізації матері дуже важко.

Значною мірою це питання можна вирішити за допомогою експериментальних досліджень, які дають змогу моделювати гіперандрогенію у вагітних самиць щурів різними чоловічими гормонами. Відомо, що при гіперандрогенних станах підвищується вміст андростендіону, андростерону, дегідроепіандростерону, тестостерону, дигидротестостерону та інших гормонів [9]. Але відомості про вплив тестостерону (Т) та дигидротестостерону (ДГТ) на післянатальний розвиток щурів дуже обмежені та суперечливі. Тому вивчення саме цих андрогенів, з нашої точки зору, найбільш доцільне.

Мета дослідження – визначення наслідків гіперандрогенізації протягом усієї вагітності для перебігу останньої та післянатального розвитку тварин.

МЕТОДИКА

Дослідження проводили на статевозрілих щурах популяції Вістар. Першою добою вагітності вважали добу, коли сперматозоїди знаходились у вагінальних мазках самиць щурів. Вагітним самицям щурів з 1-ї по 20-ту добу

вагітності вводили олійні розчини андрогенів Т або ДГТ, які були синтезовані в ППЕП, у дозі 7 мкг на 100 г по 0,2 мл розчину внутрішньом'язово. Попередніми дослідженнями було встановлено, що саме ця доза викликає найменший відсоток абортів плодів у вагітних самиць і є максимальною фізіологічною дозою [5]. Контролем були тварини, які отримували розчинник – кісточкову (персикову) олію у ті самі строки. Частину тварин декапітували на 20-ту добу вагітності. Інших – залишали до природних пологів. У забитих тварин підраховували кількість жовтих тіл в яєчниках, число плодів з метою визначення відсотка до- та післяімплантаційної загибелі плодів, а також визначали вміст прогестерону ($\Delta^4\text{P}$) та естрадіолу (E_2) радіоімунологічним методом. У самиць, яких залишали до пологів, встановлювали тривалість вагітності, аногенітальну відстань та масу новонароджених щурят, яких дорощували до віку статевої зрілості (4 міс). До цього часу вивчали динаміку маси тіла, фізичний і статевий розвиток. При досягненні тваринами 4 міс вивчали деякі показники репродуктивної функції: естральний цикл, статеве поведін-

ка, фертильність, спермограма. Статистичні результати оброблялися за методом Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У контрольних і дослідних групах щурів кількість жовтих тіл в яєчниках, яка визначає число фолікулів, що овулюють, не мала статистичних відмінностей (інтактна – $11,00 \pm 0,91$; введення олії – $12,10 \pm 0,65$; введення ДГТ – $12,50 \pm 0,75$).

В інтактній групі спостерігалася невелика доімплантаційна загибель зародків (6,45 %). У групі вагітних самиць, які отримували олію, відбувалося незначне ($P > 0,1$) підвищення показників до- та післяімплантаційної загибелі порівняно з інтактною групою на 23,20 та 3,57 % відповідно.

Уведення ДГТ і Т у дозі 7 мкг/100 г викликало збільшення доімплантаційної загибелі зародків на 26,4 та 12,9 % відповідно. У щурів з андрогенією післяімплантаційна загибель зародків була значно більшою. Причому у групі, яка отримувала ДГТ вона підвищилася у 6,8 раза, а у групі з введенням Т – у 16,7 раза порівняно з контролем ($P < 0,01$).

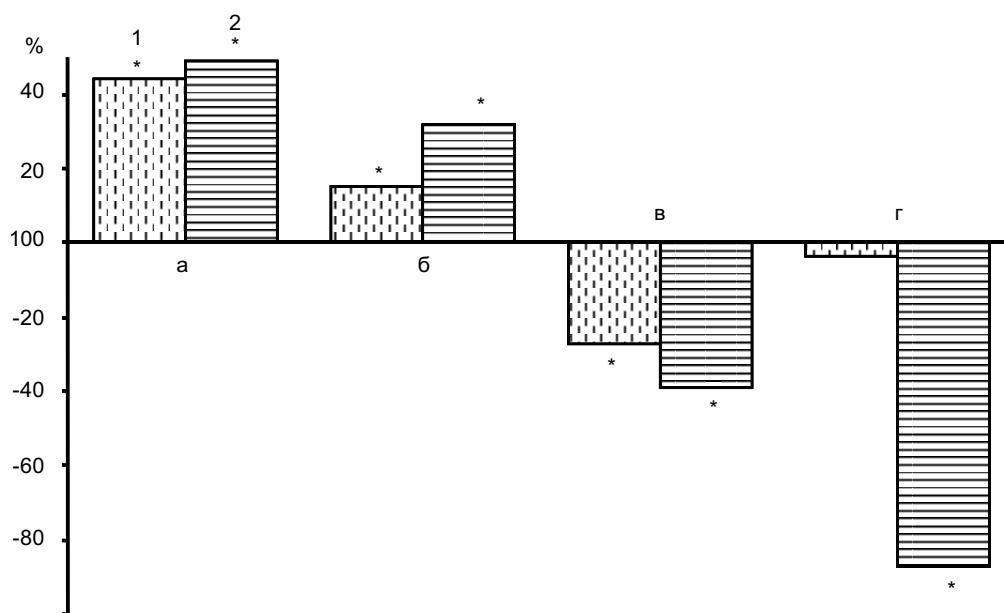


Рис. 1. Вплив гіперандрогенізації протягом вагітності на масу плодів (а), масу плацент (б), віміст прогестерону (в) та естрадіолу (г) у крові. Тварин забивали на 20-ту добу вагітності. За 100 % прийнято результати контрольних досліджень (горизонтальна лінія); 1 – дигідротестостерон; 2 – тестостерон; * $P < 0,01-0,001$.

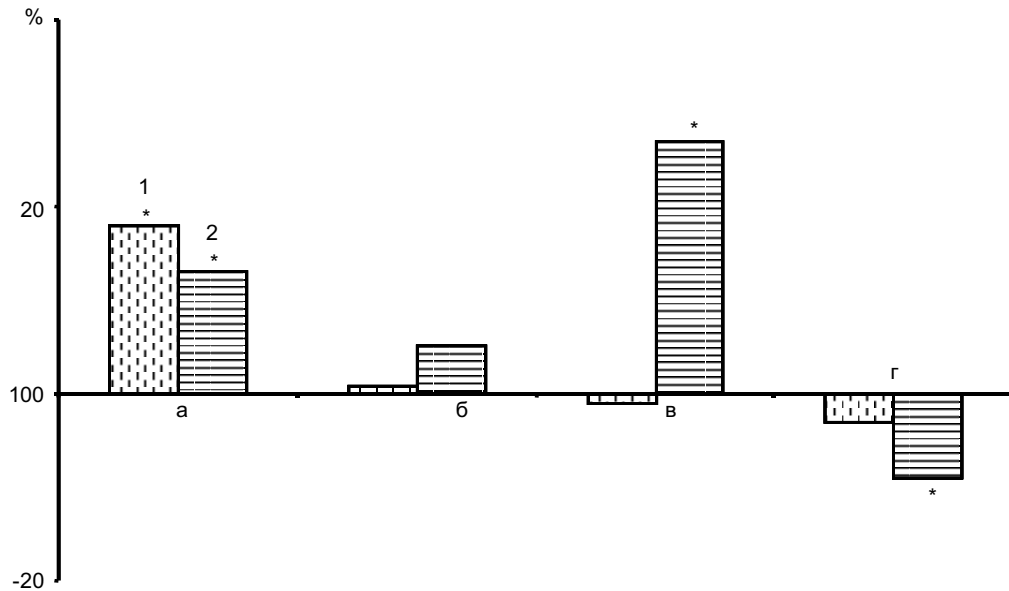


Рис. 2. Вплив пренатальної гіперандрогенізації на аногенітальну відстань новонароджених самиць (а) і самців (б) та на початок пубертації, відкриття піхви (в) і опущення яєчок (г). За 100 % прийнято результати контрольних досліджень (горизонтальна лінія); 1 – дигідротестостерон; 2 – тестостерон; * $P < 0,01-0,001$.

Це, ймовірно, пов'язано з меншим вмістом Δ^4P та E_2 у крові вагітних тварин, яким вводили тестостерон (рис. 1).

Маса плодів щурів з андрогенією була вірогідно вищою порівняно з контрольними групами, що, можливо, пояснюється анаболічною дією введених стероїдів. Маса плацент щурів дослідних груп була вірогідно вищою порівняно зі значеннями контрольних тварин (див.рис. 1).

Під час проведення дослідів спостерігалось мертвнонародження, яке по групах розподілилося таким чином: інтактна – 0 %, введення олії – 34,2 %, введення Т – 29,3 %, ДГТ – 58,7 %. Отримано результати після-натальної загибелі щурів (інтактні: самиці – 10 %; самці – 0 %; введення олії: самиці – 20,8 %, самці – 16,4 %; введення Т: самиці – 31,3 %, самці – 46,2 %; введення ДГТ: самиці – 41,2 %, самці – 46,7 %).

Таким чином, з наведених результатів видно зменшення виживання щурят, матерям яких вводили андрогени або олію в період вагітності.

Продовжуючи вивчення впливу андрогенів або розчинника під час ембріогенезу, спостерігали за тривалістю вагітності та отримали фізичні характеристики новонароджених. Тривалість вагітності у групах не змінювалась. У новонароджених щурів-самиць з андрогенією відбувалося вірогідне збільшення аногенітальної відстані, тоді як у щурів-самців таких змін відмічено не було (рис. 2). Ці факти свідчать про маскулінізуювальну дію досліджуваних андрогенів і новонароджених самиць щурів.

З літературних даних відомо, що застосування андрогенів у пренатальний період може призвести до змін статевої диференціації мозку, зокрема, викликати ефекти маскулінізації у плодів-самиць [8]. Результати дослідів довели, що ін'єкції як ДГТ, так і Т вагітним самицям суттєво не змінювали структуру гонади у плодів жіночої статі, але спричинювали маскулінізацію генітального тракту за типом жіночого псевдогермафродитизму зі збереженням матки та яйцеводів. У подальшому цей ефект призводить до змін постнатального розвитку: фізичного та статевого [3].

Маскулінізація плодів-самиць у нашому досліді, можливо, пов'язана з накопичуванням андрогенів, які вводилися протягом усієї вагітності, і, як наслідок, їх негативним впливом на плоди в останні строки вагітності, коли відбувається статевая диференціація мозку. У цей період формуються взаємовідношення гіпоталамус – гіпофіз – яєчники, яке порушує гіперандрогенізація, що у подальшому проявляється у запізненні статевого дозрівання самиць, порушенні регулярного циклу, зниженні фертильності.

У нашому експерименті фізичний розвиток щурят дослідних груп відбувався без істотних відхилень від контрольних груп. Але статевий розвиток пренатально андрогенізованих щурят мав деякі відмінності від контролю. Так, у групі самців, яким пренатально вводили Т, опущення яєчок відбувалося вірогідно раніше, а у групі самиць відкриття піхви – вірогідно пізніше порівняно з контрольною групою та групою тварин, яка пренатально отримувала ДГТ (див.рис.2).

Суттєве запізнення статевого дозрівання у самиць, яким пренатально вводили Т, відбилося і на їх репродуктивній функції у дорослому віці. У цій групі жодна самиця не мала естрального циклу. В інших групах співвідношення самиць, які мали регулярний цикл, було таким: інтактна – 90 %, введення олії – 50 %, введення ДГТ – 20 %. Аналогічні дані отримані багатьма авторами, які спостерігали морфометричні зміни зовнішніх статевих органів, блокування розвитку молочних залоз, відсутність циклічності, збільшення ймовірності розвитку ановуляторного синдрому [2, 4, 5].

Відомо, що взаємовідношення андрогенів і секреції ЛГ, ФСГ за принципом зворотного зв'язку устанавлюються ще під час внутрішньоутробного розвитку. Це свідчить про ймовірність того, що втрата здатності до циклічного викиду гонадотропінів, яка програмується андрогенами, та чоловічий тип поведінки зумовлені пригніченням гонадотропної активності гіпофіза, яке індукується андрогенами, але не дією самих стероїдів. Надли-

шок або нестача гормонів призводять до порушень статевого розвитку та глибоких змін у статевій активності та поведінці, які будуть виявлятися у дорослому віці [8].

Вивчення статевої поведінки було можливим лише у трьох групах тварин: інтактних, з введенням олії і з введенням ДГТ. Було відмічено ослаблення статевої рецептивності (відсутність лордозних реакцій) у групі самиць, які пренатально отримували ДГТ ($0,00 \pm 0,00$, порівняно з інтактним контролем $2,77 \pm 0,47$; введення олії - $2,75 \pm 0,56$; $P < 0,001$), а також зниження процептивної поведінки за іншими показниками.

Ослаблення статевої рецептивності самиць внаслідок пренатальної андрогенізації встановлено в багатьох експериментах. Відомо, що рання андрогенізація настільки порушує статеву поведінку самиць, що навіть введення статевих гормонів не відновлює нормальної картини [8].

Вивчення фертильності у дорослих щурів-самиць проводилось за показниками індексу плодовитості (відсоток співвідношення кількості запліднених самиць до числа самиць у досліді) та індексу вагітності (відсоток співвідношення кількості вагітних самиць до числа запліднених). Було встановлено вірогідне зниження цих індексів у групах самиць, яким пренатально вводили андрогени. Індекс плодовитості: при введенні ДГТ – 25 %, при введенні Т – 0 % порівняно з контролем, інтактний – 90 %, при введенні олії – 59 %. Індекс вагітності: при введенні ДГТ – 50 %, при введенні Т – 0 % порівняно з контролем, інтактний – 100 %, введення олії – 100 %. Визначення Δ^4P та E_2 у пренатально андрогенізованих самиць дозволило виявити деякі відхилення від контролю. Відповідно група, якій вводили Т – $9,65 \pm 2,25$ ($P < 0,001$) та $1,02 \pm 0,24$ ($P < 0,02$); ДГТ – $37,33 \pm 8,25$ ($P < 0,001$) та $0,23 \pm 0,19$; інтактні – $95,40 \pm 2,94$ та $0,43 \pm 0,14$; введення олії – $51,41 \pm 6,55$ та $0,83 \pm 0,46$.

Таким чином, пренатальне введення Т викликало більш значні зміни вмісту Δ^4P та E_2 порівняно з контрольними групами, ніж

такі у групі тварин, яким пренатально вводили ДГТ. Збільшення вмісту E_2 , ймовірно, викликало перезрівання фолікулів та ановуляцію, внаслідок чого зменшився вміст Δ^4P .

Можливо, введення Т, який може ароматизуватися до E_2 , протягом вагітності більш негативно впливає на циклічність секреції гонадотропних гормонів: порушується механізм позитивного зворотного зв'язку внаслідок зниження чутливості гіпоталамуса до дії естрогенів.

Вивчення репродуктивної функції у щурів-самців не дозволило виявити ніяких відхилень від значень контрольних груп за показниками статевої поведінки, фертильності та спермограми. З літературних даних відомо, що гіперандрогенія, яка пов'язана з малим вмістом чоловічих статевих гормонів, не представляє небезпеки для плодів чоловічої статі [8].

ВИСНОВКИ

1. Тестостерон і дигідротестостерон (Т і ДГТ) викликають значну до- та післяімплантаційну загибель зародків, ймовірно, внаслідок значного зниження вмісту Δ^4P у крові вагітних самиць.

2. ДГТ і Т спричиняють мертвородження та значну післянатальну загибель тварин.

3. На відміну від самців гіперандрогенізація протягом усієї вагітності негативно відбивається на статевому розвитку та репродуктивній функції дорослих щурів-самиць.

4. Уведення Т протягом усієї вагітності має більшу ушкоджувальну дію на перебіг вагітності та післянатальний розвиток щурів-самиць, ніж введення ДГТ.

O.P. Klimova

EFFECTS OF PRENATAL HYPERANDROGENIZATION ON THE PREGNANCY AND POSTNATAL DEVELOPMENT OF PROGENY

Hyperandrogenia was modelled in the female rats within the whole term of pregnancy by means of testosterone or dihydrotestosterone. Both androgens have

been established to induce significant prenatal mortality and high percentage of mortinatus and postnatal mortality of progeny. Hyperandrogenization influenced negatively the sexual development and reproductive function of the female progeny versus the male one.

V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems, Kharkiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Артымук Н.В., Ушакова Г.А. Особенности течения беременности и родов у женщин с гипоталамическим синдромом // Акушерство и гинекология. - 1999. - № 3. - с. 25-29.
2. Бескровная Н.И., Сухих С.В., Савченко О.Н. Особенности становления менструальной и овуляторной функции у девушек, родившихся у матерей с синдромом СКЯ // Там же. - 1983. - № 7. - С. 24-26.
3. Вундер П.А. Эндокринология пола. - М.: Наука, 1980. - 253 с.
4. Курбанова В.Д., Мир-Багирова Д.Д. Генеративная функция и ранний период лактации у азербайджанок с конституциональным гирсутизмом. - В кн.: Современные проблемы лактации и грудного вскармливания. - 1996. - С. 50-56.
5. Литвинова Л.Б. Роль неароматизируемых андрогенов в регуляции женской репродукции. - В кн.: Бесплодие. Вспомогательные репродуктивные технологии: Сб. науч. тр. симпоз. с междунар. участием (23-24 мая 1995 г.). - К.: Репродуктивная медицина, 1995. - С. 232-235.
6. Овсянникова Т.В., Фанченко Н.Д., Сперанская Н.В., Глазкова О.И. Особенности функции коры надпочечников у больных хронической ановуляцией и гиперандрогенией // Пробл. репродукции. - 2001. - № 1. - С. 30-35.
7. Раисова А.Г., Орлова В.Г., Сидельникова В.М. Диагностика и патогенез невынашивания беременности у женщин с гиперандрогенией надпочечникового генеза // Акушерство и гинекология. - 1987. - № 10. - С. 22-24.
8. Резников А.Г. Половые гормоны и дифференциация мозга. - К.: Наук. думка, 1982. - 252 с.
9. 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.
10. Телунц Д.Е. Гиперандрогения у девочек-подростков // Акушерство и гинекология. - 2001. - № 1. - С. 8-11.
11. Шилин Д.Е. Синдром гиперандрогении у женщин с различными формами нарушений репродуктивной системы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1990. - 19 с.

12. Шилин Д.Е. Синдром гиперандрогении: дифференциально-диагностические подходы и критерии диагноза (лекция) // Пробл. эндокринологии. - 1992. - **38**, № 6. - С. 39-46.
13. Redmond G.P. Androgens and women's health // Int. J. Fertil. - 1998. - N 43. - P. 91-97.

*Ин-т проблем ендокринної патології ім.
В.Я.Данилевського АМН України, Харків*

*Матеріал надійшов до
редакції 26.07.2001*