

О.Г. Резніков, О.М. Борис, Н.Д. Носенко,  
П.В. Сініцин, Л.В. Тарасенко, Л.І. Полякова

## Застосування антагоніста рецепторів андрогенів для посилення дії гонадотропних індукторів овуляції у щурів з полікістозом яєчників

*Досліджено гормональні показники, фазову структуру естральних циклів і гістологічну будову яєчників у самиць щурів з полікістозом яєчників, викликаним підшкірною імплантацією силастикових капсул з тестостероном, в умовах послідовного застосування нестероїдного антиандрогену флутаміду (флутафарму), уринарних препаратів фолікулоstimулювального гормону (менопуру) і хоріонічного гонадотропіну людини (хорагону). Показано, що на тлі підвищеного вмісту тестостерону в плазмі крові введення препаратів у субтерапевтичних дозах перериває персистентний дієструс, нормалізує естральний цикл, масу яєчників і матки, викликає появу постовуляторних жовтих тіл і відновлює фертильність. Таким чином, виявлено потенціуючий ефект антиандрогену стосовно фармакодинамічної дії препаратів гонадотропних гормонів як індукторів овуляції.*

*Ключові слова:* полікістоз яєчників, тестостерон, антиандрогени, гонадотропіни, щури.

### ВСТУП

Гормональна дисрегуляція спричинює низку захворювань і патологічних станів, зокрема, у репродуктивній системі організму. Ендокринне ановуляторне безпліддя найчастіше характеризується гіперандрогенією, яка вважається важливою патогенетичною ланкою синдрому полікістозних яєчників та інших захворювань, що супроводжуються порушенням фертильності [2, 3, 13, 21]. У цих випадках є доцільним використання допоміжних репродуктивних технологій. У лікуванні ановуляторного безпліддя провідного значення набуло застосування гонадотропних індукторів овуляції [10, 18, 22, 25, 27–29]. У терапевтичних циклах контрольованої овуляції або суперовуляції (отримання яйцеклітин для використання технологій фертилізації *in vitro*) послідовно застосовують препарати гонадотропних гормонів. Загальноприйнята схема полягає в стиму-

ляції розвитку оваріальних фолікулів за допомогою фолікулоstimулювального гормону (ФСГ) з наступним застосуванням ударних доз препаратів, яким притаманна активність лютеїнізуючого гормону (ЛГ) – хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) тощо.

Тривалий час для стимуляції фолікулогенезу використовують препарати, які отримують із сечі жінок постменопаузного віку: гонадотропіни зі змішаною, тобто фолікулоstimулювальною та лютеїнізуючою активністю – так звані менотропіни (пергонал, менопур, меногон, метродин), або переважно фолікулоstimулювальною (метродин – ВЧ, фостимон) чи лютеїнізуючою активністю (хорагон, профазі) [19, 24, 26]. Останніми роками також застосовують рекомбінантні препарати гонадотропінів, які одержують методами генної інженерії, – пурегон, гонал-Ф (ФСГ), ЛГаді (ЛГ), овідрел (ХГЛ) [16, 17, 20]. Проте їхня перевага

© О.Г. Резніков, О.М. Борис, Н.Д. Носенко, П.В. Сініцин, Л.В. Тарасенко, Л.І. Полякова

порівняно з менотропінами не доведена за критеріями доказової медицини, до того ж вони значно дорожчі.

Гонадотропні індуктори овуляції не завжди є ефективними за умов значної гіперандрогенії, оскільки не здатні пригнічувати надмірну продукцію андрогенів ендокринними залозами або блокувати їх біологічну дію на органи-мішені – гіпоталамус, гіпофіз, яєчники, матку. Застосування стероїдних антиандрогенних засобів (антагоністів клітинних рецепторів андрогенних гормонів), наприклад синтетичного прогестину ципротерону ацетату, не є адекватним, тому що їм властива здатність пригнічувати секрецію гіпофізарних гонадотропних гормонів і блокувати овуляцію, через що їх використовують як засоби гормональної контрацепції. Ми припустили, що подолання андрогенної блокади овуляції за допомогою нестероїдних антиандрогенів, наприклад флутаміду, якому не притаманна супутня гормональна дія, дасть можливість підвищити ефективність гонадотропних індукторів овуляції при ановуляторному безплідді гіперандрогенного походження.

Для експериментальної перевірки цього припущення важливе значення має вибір адекватної моделі ановуляторного безпліддя. Для моделювання ановуляторного синдрому у тварин застосовують режим постійного освітлення, аутотрансплантацію яєчників у місце зі зниженою температурою, деаферентацію медіобазального гіпоталамуса, неонатальну андрогенізацію [1, 5, 11, 15, 23]. Нами раніше було адаптовано експериментальну модель ановуляторного безпліддя у щурів з імплантованими силастиковими капсулами, що містять тестостерон, вивчено нейроендокринні механізми розвитку ановуляції [8] і показано переваги цієї моделі та її придатність для тестування не тільки антиандрогенних препаратів [6, 9, 12], але й індукторів овуляції з центральним механізмом дії (кломіфену цитрат) [7]. Ця модель за морфологічними, біохімічними, гормо-

нальними, репродуктивними та іншими ознаками є найбільш наближеною до синдрому полікістозних яєчників та інших гіперандрогенних захворювань.

Метою нашої роботи була експериментальна перевірка можливості та доцільності комбінованого застосування антиандрогену флутаміду та препаратів гонадотропних гормонів у субтерапевтичних дозах для індукції овуляції за умов експериментальної гіперандрогенемії (ЕГА).

## МЕТОДИКА

Досліди проведено на 82 самицях щурів лінії Вістар масою 170–230 г. Тварин утримували у віварії за умов природного освітлення та стандартного раціону. Всі експерименти проводили з дотриманням вимог Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей [4]. Введення препаратів, а також швидку декапітацію тварин здійснювали між 10-ю та 11-ю годинами ранку до приймання їжі під легким ефірним наркозом відповідно до термінів експерименту.

Для моделювання ановуляторного безпліддя створювали стан ЕГА методом [8], який полягає в імплантації під шкіру задньої поверхні шиї силастикових капсул, заповнених кристалічним тестостероном ("Fluka", Швейцарія). Капсули довжиною 5 мм були виготовлені із силастикової трубки із зовнішнім діаметром 3,18 мм і внутрішнім 1,57 мм. Після заповнення тестостероном (5 мг) відкриті кінці трубочок заклеювали силіконовим клеєм. Перед імплантацією капсули преінкубували у фізіологічному розчині на основі 0,15 М фосфатного буфера, рН 7,2, протягом 48 год при 37 °С. Імплантацію капсул попередньо відібраним самицям (n = 70) з регулярними естральними циклами (за результатами мікроскопічного дослідження вагінальних мазків) проводили в стадії метаеструсу під легким ефірним наркозом. Через 3 тиж після

операції розпочинали мікроскопічне дослідження вагінальних мазків, яке тривало 8–10 діб. Після цього частину самиць з ЕГА ( $n = 6$ ), які перебували в стані персистентного дієструсу, декапітували, збирали кров у гепаринізовані пробірки для подальшого визначення вмісту статевих стероїдних гормонів у плазмі та зважували яєчники і матку (після витискання з неї рідини). Експериментальні групи формували з тварин, у яких розвивався стан персистентного дієструсу щонайменше 8–10 діб.

Частині самиць з ЕГА ( $n = 10$ ) вводили внутрішньом'язово уринарний препарат ФСГ – менопур (“Ferring”, Німеччина) в добових дозах 0,025; 0,01; 0,005 або 0,001 МО. Згідно з обраною схемою, введення менопуру тривало протягом 3 діб. Через 24 год після останньої ін'єкції для імітації овуляторного піку ЛГ дослідним самицям одноразово вводили внутрішньом'язово препарат ХГЛ – хорагон (“Ferring”, Німеччина) в дозі 5 МО. Мікроскопічне дослідження вагінальних мазків проводили впродовж усього курсу введення препаратів гонадотропних гормонів, а також після його закінчення протягом 4–5 діб, що відповідає тривалості одного естрального циклу.

Іншій частині самиць з ЕГА ( $n = 29$ ) щодобово, через металічний зонд внутрішньошлунково, вводили флутафарм у вигляді суспензії таблеткової маси в гелі Дорфмана (гель карбоксиметилцелюлози у 0,9%-му розчині хлориду натрію з доданням твіну-80 та бензилового спирту) в дозі діючої речовини 1,0 або 2,5 мг/кг (0,2 мл суспензії на 100 г). Препарат вводили протягом 8–10 діб (2–3 естральних цикла). Мікроскопічне дослідження вагінальних мазків проводили впродовж усього курсу введення флутафарму, після чого частину щурів ( $n = 14$ ) декапітували.

Окрему групу склали андрогенізовані самиці ( $n = 15$ ), які після закінчення курсу введення флутафарму отримували ін'єкції препаратів гонадотропних гормонів (мено-

пур у добових дозах 0,01 або 0,001 МО та хорагон у дозі 5 МО) за вищеописаною схемою. Мікроскопічне дослідження вагінальних мазків проводили протягом усього курсу послідовного застосування флутафарму та препаратів гонадотропних гормонів, а також після його закінчення протягом 4–5 наступних діб. У разі настання еструсу тварин декапітували.

Контрольну групу становили інтактні самиці щурів ( $n = 12$ ), яких декапітували в стадії еструсу або дієструсу.

Вміст тестостерону та прогестерону в плазмі крові визначали радіоімунологічним методом з використанням наборів “RIA Testosterone direct” та “RIA Progesterone” фірми “Immunotech” (Франція).

Яєчники фіксували в рідині Буена та заливали в парафін для подальшого гістологічного вивчення. З парафінових блоків виготовляли серійні зрізи яєчників товщиною 5–6 мкм, що становило близько 100 зрізів одного нормального яєчника. Гістологічні препарати фарбували гематоксиліном і еозином та вивчали за допомогою світлової мікроскопії. На серійних зрізах підраховували за загальноновизнаними ознаками загальну кількість свіжих справжніх жовтих тіл, тобто утворених після останньої овуляції.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію  $t$  Стьюдента. Різницю між досліджуваними показниками вважали статистично вірогідною при значенні  $P < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У самиць з ЕГА вміст тестостерону в плазмі крові достовірно підвищувався до нижньої межі вмісту гормону, притаманного інтактним самцям, що було пов'язано із надходженням андрогену з капсул до судинного русла. Цей гормональний показник переконливо свідчив про наявність у дослідних самиць гіперандрогенемії, яка характеризувалася зростанням вмісту тес-

**Таблиця 1. Вміст (нмоль/л) тестостерону та прогестерону в крові андрогенізованих самиць щурів з персистентним дієструсом за умов комбінованого застосування флутафарму та препаратів гонадотропних гормонів ( $M \pm m$ )**

| Умова досліджу, група тварин  | Тестостерон       | Прогестерон    |
|---|-------------------|----------------|
| Інтактні самиці (n = 10)  | 0,250 ± 0,018     | 173,54 ± 18,93 |
| Андрогенізовані самиці (n = 6)  | 1,268 ± 0,104*    | 144,70 ± 15,21 |
| Андрогенізовані самиці, яким вводили  |                   |                |
| флутафарм (1,0 мг/кг), (n = 8)  | 1,095 ± 0,143*    | 138,53 ± 20,94 |
| флутафарм (2,5 мг/кг), (n = 6)  | 1,708 ± 0,205*    | 166,82 ± 22,97 |
| менокур (0,001–0,005 МО) та хорагон (5 МО), (n = 4)                                 | 1,324 ± 0,120*    | 149,40 ± 16,95 |
| менокур (0,01–0,025 МО) та хорагон (5 МО), (n = 6)                                  | 1,400 ± 0,213*    | 166,28 ± 29,83 |
| послідовно флутафарм (1,0 мг/кг),<br>менокур (0,01 МО) та хорагон (5 МО), (n = 7)   | 0,869 ± 0,074*,** | 154,82 ± 30,49 |
| послідовно флутафарм (2,5 мг/кг),<br>менокур (0,001 МО) та хорагон (5 МО), (n = 10) | 0,928 ± 0,064*,** | 133,54 ± 7,81  |

Примітка. Тут і в табл. 2 \* вірогідні зміни ( $P < 0,05$ ) порівняно з аналогічними показниками інтактних самиць, \*\* вірогідні зміни ( $P < 0,05$ ) порівняно з аналогічними показниками андрогенізованих самиць.

тостерону більше ніж у 5 разів порівняно з нормою (табл. 1).

Відомо, що за ЕГА гальмується овуляція, отже в яєчнику майже зникають функціонально активні жовті тіла. Тому ми очікували на зменшення вмісту прогестерону в плазмі самиць з ЕГА, але статистично вірогідних змін в усіх дослідних групах у порівнянні з інтактними тваринами не спостерігалось. Можна відмітити лише слабку тенденцію до зниження вмісту гормону в андрогенізованих самиць. Отже цей показник навряд чи можна вважати інформативним маркером ефективності терапії ЕГА (в поєднанні з препаратами гонадотропінів або без них). Імовірно, вміст прогестерону підтримується кірковим шаром надниркових залоз.

Застосування флутафарму в обох обраних дозах або менокуру в діапазонах доз 0,001–0,005 МО та 0,01–0,025 МО з хорагоном (5 МО) суттєво не впливало на вміст тестостерону у самиць з ЕГА: він залишався вірогідно підвищеним порівняно з інтактними тваринами. Проте введення препаратів гонадотропних гормонів андрогенізованим тваринам з персистентним дієструсом, які попередньо отримували

впродовж 10 діб антиандрогенну терапію, достовірно зменшувало вміст циркулюючого тестостерону, порівняно з групою самиць з ЕГА. Такі зміни, цілком імовірно, зумовлені інтенсифікацією утилізації тестостерону за допомогою ароматизації в естрогени, оскільки відомо, що активність ароматази в клітинах гранульози яєчника індукується ФСГ [14]. Разом з тим слід відмітити, що жодне із застосованих діянь не нормалізувало повною мірою вміст тестостерону. Він залишався вірогідно підвищеним у 3,5–4 рази порівняно з нормою у самиць усіх експериментальних груп.

Через 3 тиж після імплантації капсул з тестостероном у 90 % тварин (63 із 70 самиць) порушувалася статевая циклічність: у двох третин – персистентний дієструс, що є свідченням ановуляторного стану, у чверті тварин – нерегулярні цикли (рис. 1). У андрогенізованих самиць з нерегулярними циклами спостерігали значно подовжену стадію спокою (метаєструс і дієструс), (рис. 2,б).

У групі андрогенізованих самиць з персистентним дієструсом, які отримували флутафарм у дозі 2,5 мг/кг, у 5,3 рази

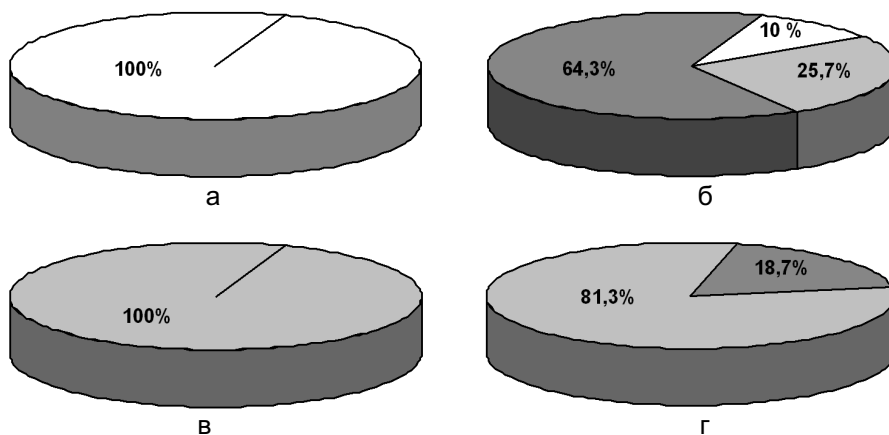


Рис. 1. Характеристика естральних циклів у інтактних (а), андрогенізованих (б) самиць щурів та андрогенізованих самиць з персистентним дієструсом, яким вводили флутафарм у дозах 1,0 мг/кг (в) та 2,5 мг/кг (г). Білі сегменти відображають відсоток тварин у групі з регулярними естральними циклами, світло-сірі – з нерегулярними естральними циклами, темно-сірі – з персистентним дієструсом

зменшувалося число тварин з цим патологічним станом. У інших самиць спостерігалися нерегулярні естральні цикли. У 8 з 16 самиць настання еструсу, що є непрямим проявом овуляції, спостерігалось в середньому вже через  $(3,8 \pm 0,2)$  доби застосування флутафарму, у решти тварин – наприкінці курсу введення антиандрогену (в середньому через 7–8 діб).

У групі андрогенізованих тварин з персистентним дієструсом за умов введення флутафарму в дозі 1,0 мг/кг кількість самиць з нерегулярними естральними

циклами становила 100 %. При цьому у 13 із 19 самиць настання еструсу було виявлено в середньому вже через  $(2,1 \pm 0,2)$  доби після початку введення препарату з подальшим подовженням цієї стадії циклу в середньому на  $(4,6 \pm 0,4)$  діб. У решти андрогенізованих тварин еструс наставав у середньому через  $(5,7 \pm 0,3)$  діб. Під впливом флутафарму фазова структура естральних циклів наближалася до нормальних значень (рис. 2, в, г).

У самиць щурів із ЕГА, які отримували внутрішньом'язові ін'єкції менопуру в

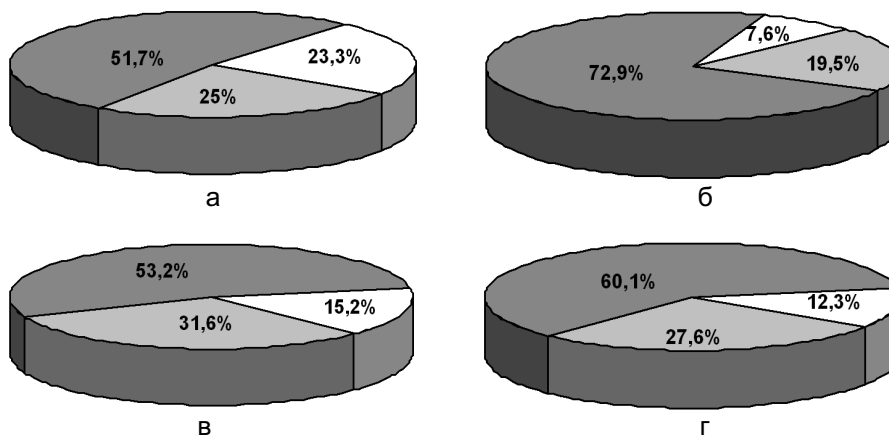


Рис. 2. Фазова структура естральних циклів у інтактних (а), андрогенізованих (б) самиць щурів та андрогенізованих самиць з персистентним дієструсом, яким вводили флутафарм у дозах 1,0 мг/кг (в) та 2,5 мг/кг (г). Білі сегменти відповідають фазі проеструсу, світло-сірі – фазі еструсу, темно-сірі – стадії спокою (метаеструс і дієструс)

**Таблиця 2. Маса органів репродуктивної системи (мг/100 г маси тіла) андрогенізованих самиць щурів з персистентним дієструсом за умов послідовного застосування флутафарму та препаратів гонадотропних гормонів (M ± m)**

| Умова досліджу, група тварин   | Яєчники        | Матка            |
|--|----------------|------------------|
| Інтактні самиці (n = 10)   | 46,0 ± 2,4     | 297,1 ± 25,9     |
| Андрогенізовані самиці (n = 6)   | 15,1 ± 1,3*    | 216,5 ± 21,3*    |
| Андрогенізовані самиці, яким вводили   |                |                  |
| флутафарм (1,0 мг/кг), (n = 8)   | 24,3 ± 1,9*,** | 411,9 ± 41,3*,** |
| флутафарм (2,5 мг/кг), (n = 6)   | 21,1 ± 2,5*    | 344,3 ± 19,8**   |
| менопуру (0,001–0,005 МО) та хорагон (5 МО), (n = 4)                                 | 18,7 ± 1,3*    | 296,0 ± 20,1**   |
| менопуру (0,01–0,025 МО) та хорагон (5 МО), (n = 6)                                  | 21,5 ± 4,6*    | 311,7 ± 32,7**   |
| послідовно флутафарм (1,0 мг/кг),<br>менопуру (0,01 МО) та хорагон (5 МО), (n = 7)   | 41,2 ± 1,2**   | 500,9 ± 45,1*,** |
| послідовно флутафарм (2,5 мг/кг),<br>менопуру (0,001 МО) та хорагон (5 МО), (n = 10) | 22,7 ± 1,8*,** | 412,7 ± 27,6*,** |

добових дозах 0,025; 0,01; 0,005 або 0,001 МО і хорагону в дозі 5 МО, настання еструсу спостерігалась у всіх випадках. При цьому майже у всіх (9 із 10) самиць настання еструсу було відмічено через 2 доби після завершення курсу послідовного введення препаратів гонадотропних гормонів (менопуру та хорагону). І лише в однієї самиці, яка отримувала менопуру у дозі 0,01 МО, еструс було виявлено через добу після введення хорагону.

Найбільш виражений позитивний ефект стосовно відновлення овуляції було виявлено при комбінованому застосуванні флутафарму та препаратів гонадотропних гормонів у малих (субтерапевтичних) дозах. Так, у 7 з 11 андрогенізованих самиць за умов послідовного введення флутафарму в дозі 1,0 мг/кг і менопуру у дозі 0,01 МО з хорагоном (5 МО) естральний цикл відновлювався вже після першої ін'єкції менопуру, у решти – через 2 доби після закінчення курсу гормональної стимуляції.

При комбінованому застосуванні флутафарму (2,5 мг/кг) та менопуру (0,001 МО) з хорагоном (5 МО) у половини андрогенізованих самиць еструс наставав після останньої ін'єкції менопуру, до введення хорагону. У решти тварин еструс було виявлено

через 1 (одна самиця) або 2 доби (три самиці) після завершення курсу введення препаратів гонадотропних гормонів.

Результати аналізу змін маси репродуктивних органів (табл. 2) та гістологічні спостереження значною мірою узгоджуються з висновками щодо стану естральних циклів у дослідних тварин. У щурів контрольної групи активно проходив фолікулогенез та овуляція. На гістологічних препаратах наявні фолікули різних стадій розвитку та велика кількість жовтих тіл, що належали до трьох послідовних генерацій – новоутворених, попереднього циклу та старих жовтих тіл у фазі інволюції (рис. 3,а).

В андрогенізованих самиць з персистентним дієструсом втричі зменшувалася маса яєчників порівняно з контролем. Гістологічні дослідження свідчать, що це є наслідком припинення овуляції і утворення жовтих тіл (рис. 3,б). Фолікулогенез порушувався, з'являлися кістозні зміни, значно посилювалася атрезія фолікулів і відбувалися дегенеративні зміни фолікулярного епітелію.

Середня кількість справжніх свіжих жовтих тіл в яєчниках андрогенізованих самиць з персистентним дієструсом за умов комбінованого застосування флута-

фарму та препаратів гонадотропних гормонів була такою:

|  |                   |
|--|-------------------|
| Інтактні самиці  | 19,7<br>(14 – 23) |
| Андрогенізовані самиці   | 1<br>(0 – 3)      |
| Андрогенізовані самиці, яким вводили флутафарм (1,0 мг/кг)   | 5,7<br>(3 – 8)    |
| Андрогенізовані самиці, яким вводили менопур (0,01 МО) та хорагон (5 МО)                                   | 1<br>(0 – 3)      |
| Андрогенізовані самиці, яким послідовно вводили флутафарм (1,0 мг/кг), менопур (0,01 МО) та хорагон (5 МО) | 18<br>(15 – 20)   |

У групі андрогенізованих тварин, які отримували перорально флутафарм у дозі 1,0 мг/кг, маса яєчників вірогідно збільшувалася на 60,9 %, а в дозі 2,5 мг/кг – мала тенденцію до її підвищення на 39,7 % порівняно середнім значенням у самиць з ЕГА. Проте ці показники залишалися вірогідно нижчими (в 1,9 та 2,2 раза відповідно) за такі у контрольних тварин.

У більшості андрогенізованих тварин введення флутафарму не нормалізувало морфологічної будови яєчника. Кількість жовтих тіл у самиць з ЕГА, що отримували флутафарм у дозі 1,0 мг/кг, була більш як

утричі меншою за норму, а загальна кількість фолікулів була суттєво збільшеною. Преовуляторні фолікули перетворювалися на персистентні або на фолікулярні кісти (рис. 4,а).

Застосування менопуру в діапазонах доз 0,001-0,005 МО або 0,01-0,025 МО з хорагоном не спричинило суттєвих змін маси яєчників у андрогенізованих самиць з ЕГА: незалежно від дози менопуру, цей показник залишався вірогідно нижчим (у 2,5 і 2,1 раза відповідно), ніж у контролі (див. табл. 2). Комбінація менопуру (0,01 МО) з хорагоном виявилася неефективною стосовно впливу на морфологічну будову полікістозних яєчників у самиць з ЕГА (див. рис. 4,б).

Найбільш ефективним щодо відновлення маси і морфологічної будови яєчників виявилася послідовне застосування субтерапевтичних доз флутафарму (1,0 мг/кг) і препаратів гонадотропних гормонів – менопуру (0,01 МО) з хорагоном у самиць з ЕГА. На тлі попередніх змін будови яєчників, викликаних андрогенізацією, відновлювалася структура переважної кількості фолікулів (див. рис. 4,в). У всіх тварин цієї групи значно збільшувалася кількість справжніх свіжих жовтих тіл, що свідчило про відновлення овуляцій.

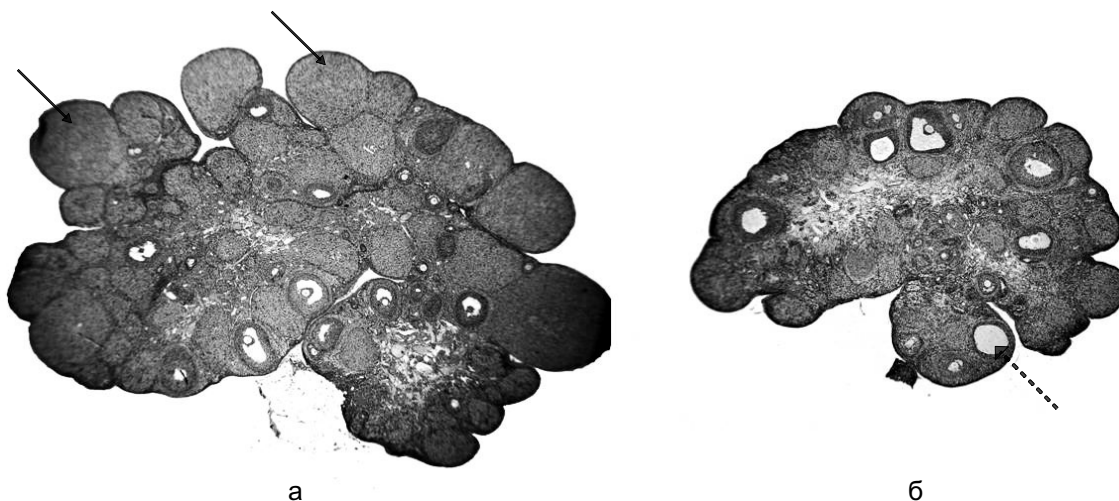


Рис. 3. Гістологічна будова яєчників інтактних (а) та андрогенізованих (б) самиць щурів. Суцільна стрілка вказує на свіжі жовті тіла, пунктирна стрілка – на кістозно змінений фолікул. Пофарбування гематоксилін-еозином, об.4

У разі послідовного використання флутафарму в дозі 2,5 мг/кг та менопуру в мінімальній дозі (0,001 МО) з хорагоном відновлення маси яєчників було частковим і не сягало рівня контрольних значень ( $P < 0,001$ ), хоча вона й дещо зростала щодо значень у тварин з ЕГА. Повністю не нормалізувалася морфологічна будова яєчників.

Відомо, що маса матки може змінюватися залежно від естрогенної насиченості організму, оскільки естрогенам властива утеротропна дія. Тому доцільно розглянути цей гравіметричний показник у тварин різних дослідних груп.

Як очікувалося, відносна маса матки у самиць з ЕГА зменшувалася (на 27,2 %), а під впливом гонадотропних гормонів відновлювалася до нормальних значень (див. табл. 2). Несподіваною виявилася

суттєва гіпертрофія маси органа в порівнянні з нормою у разі введення флутафарму, особливо в комбінації з гонадотропними препаратами. Зокрема, при комбінованому застосуванні субтерапевтичної дози флутафарму (1,0 мг/кг) та менопуру в дозі 0,01 МО з хорагоном в андрогенізованих тварин відносна маса матки на 69,2 % перевищувала норму ( $P < 0,02$ ).

Імовірно, що значне збільшення маси матки під впливом гонадотропної стимуляції зумовлено посиленням дозрівання фолікулів, яке супроводжується підвищенням утворення естрогенів у фолікулярних клітинах гранульозної зони. Що ж до утеротропної дії флутафарму, то вона може бути спричинена посиленням екстраваріальним перетворенням тестостерону на естрадіол завдяки зменшенню його накопичення органами-мішенями через блокаду

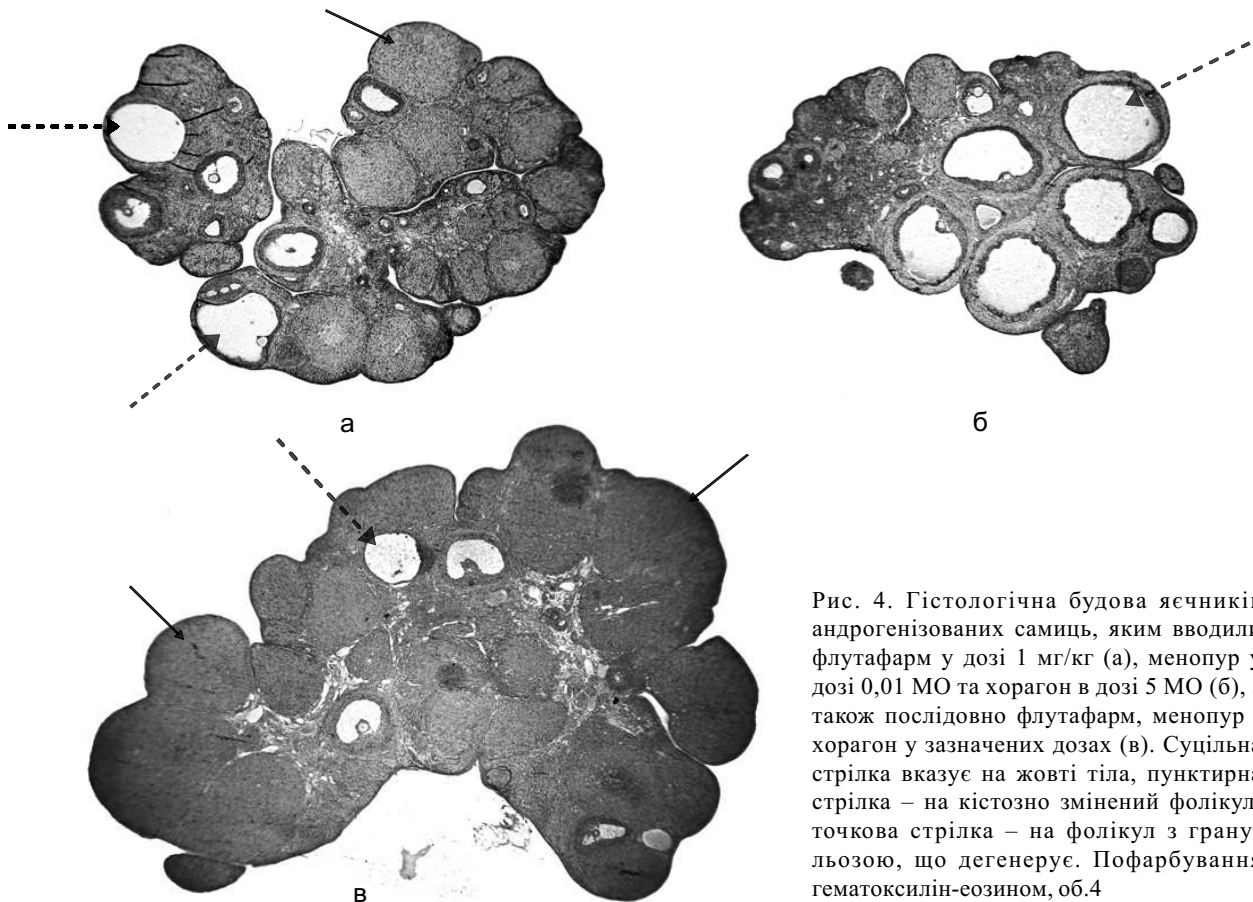


Рис. 4. Гістологічна будова яєчників андрогенізованих самиць, яким вводили флутафарм у дозі 1 мг/кг (а), менопур у дозі 0,01 МО та хорагон в дозі 5 МО (б), а також послідовно флутафарм, менопур і хорагон у зазначених дозах (в). Суцільна стрілка вказує на жовті тіла, пунктирна стрілка – на кістозно змінений фолікул; точкова стрілка – на фолікул з гранульозою, що дегенерує. Пофарбування гематоксилін-еозином, об.4



рецепторів андрогенів. При комбінованому застосуванні препаратів спостерігається сумація ефектів, що узгоджується з отри- манними результатами.

Таким чином, послідовне застосування антиандрогенного препарату флутафарму та препаратів гонадотропних гормонів – менопуру і хорагону дає змогу при міні- мальному їх дозуванні значно підвищити ефективність препаратів гонадотропних гормонів щодо відновлення статевого циклу і овуляції у самиць щурів з ановуляторним безпліддям гіперандрогенного генезу. Інакше кажучи, виявлено потенціувальний ефект нестероїдного антиандрогену стосов- но фармакодинамічної дії препаратів гонадотропних гормонів як індукторів овуляції.

Відновлення фертильності дослідних тварин було підтверджено настанням вагітності при паруванні з нормальними самцями та народженням здорового по- томства.

**А.Г.Резников, Е.Н.Борис, Н.Д.Носенко,  
П.В.Синицын, Л.В.Тарасенко, Л.И.Полякова**

#### **ПРИМЕНЕНИЕ АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ АНДРОГЕНОВ ДЛЯ УСИЛЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ ГОНАДОТРОПНЫХ ИНДУКТОРОВ ОВУЛЯЦИИ У КРЫС С ПОЛИКИСТОЗОМ ЯИЧНИКОВ**

Исследованы гормональные показатели, фазовая струк- тура эстральных циклов и гистологическое строение яичников у самок крыс с поликистозом яичников, вызванным подкожной имплантацией силастиковых капсул с тестостероном, в условиях последовательного введения нестероидного антиандрогена флутамида (флутафарма), уринарных препаратов фолликулостимулирующего гормона (менопура) и хорионического гонадотропина человека (хорагона). Показано, что на фоне повышенного содержания тестостерона в плазме крови введение препаратов в субтерапевтических дозах прерывает персистентный диэструс, нормализует эстральный цикл, массу яичников и матки, вызывает появление в яичнике постовуляторных желтых тел и восстанавливает фертиль- ность. Таким образом, обнаружен потенцирующий эффект антиандрогена в отношении фармакодинамического действия препаратов гонадотропных гормонов как индукторов овуляции.

Ключевые слова: поликистоз яичников, тестостерон, антиандрогены, гонадотропины, крысы.

**A.G.Reznikov, Ye.N.Boris, N.D.Nosenko,  
P.V.Sinitsyn, L.V.Tarasenko, L.I.Polyakova**

#### **AN ENHANCING EFFECT OF ANDROGEN RECEPTOR ANTAGONIST ON INDUCTION OF OVULATION IN POLYCYSTIC OVARY RATS**

Hormonal indices, phase pattern of estrous cycles, and histo- logical structure of the ovaries were studied in female rats with polycystic ovaries caused by subcutaneous implantation of Silastic capsules with testosterone after consecutive treatment with non-steroid antiandrogen, flutamide (flutafarm), urinary FSH (menopur) and HCG (choragon). It was shown that while the plasma testosterone level was increased, administration of the drugs in subtherapeutic doses interrupted persistent di- estrus, renewed estrous cycle, gonadal and uterine weights, induced appearance of postovulatory luteal bodies and restored fertility. Therefore, antiandrogen potentiation of pharmaco- dynamic effect of the gonadotropins with regard to their abili- ty to ovulation induction was found out.

Key words: polycystic ovaries, testosterone, antiandrogen, gonadotropin, rats.

*V.P.Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism,  
Kyiv*

*P.L.Shupik National Medical Academy for Postgraduate  
Education, Kyiv*

#### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Вундер П.А., Сметанина М.Д. О механизме возникновения эструса у крыс после транс- плантации яичников в среду с пониженной темпера- турой // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1983. – 95, № 3. – С. 103–105.
2. Дуринян Е.Р., Байбарина Г.В. Патогенез, дифферен- циальная диагностика и принципы лечения гипер- андрогении // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 4. – С. 62–64.
3. Пищулин А.А., Бутов А.В., Удовиченко О.В. Синдром овариальной гиперандрогении неопух- левого генеза // Пробл. репродукции. – 1999. – № 3. – С. 6–16.
4. Резников О.Г. Загальні етичні принципи експери- ментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – 8, № 1. – С. 142–145.
5. Резников А.Г., Носенко Н.Д., Демченко В.Н., Шевчук О.П. Особенности гипоталамо-гипофи- зарной регуляции, морфологического и функцио- нального состояния репродуктивных органов у неонатально андрогенизированных самок крыс в зависимости от времени воздействия тестостерона // Пробл. эндокринологии. – 1976. – № 5. – С. 71–77.
6. Резников О.Г., Синицын П.В. Спосіб лікування

- ендокринного безпліддя. Патент № 29025 А, А61К31/165 (Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, UA) 16.10.2000.
7. Резніков О.Г., Сініцин П.В., Тарасенко Л.В., Носенко Н.Д., Полякова Л.І. Процес тестування індуктора овуляції з центральним механізмом дії. Патент UA 17449 U, G01N 33/50 (Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України) 15.09.2006. Бюл. № 9.
  8. Резніков О.Г., Сініцин П.В., Тарасенко Л.В., Полякова Л.І. Нейроендокринні механізми розвитку ановуляторного синдрому гіперандрогенного походження у щурів // Фізіол. журн. – 1995. – **41**, №5–6. – С. 33–37.
  9. Резников А.Г., Синицын П.В., Тарасенко Л.В., Полякова Л.И. Нейроэндокринные механизмы развития экспериментальной ановуляции гиперандрогенного происхождения // Пробл. эндокринологии. – 2002. – **48**, № 6. – С. 50–53.
  10. Савченко О.Н. Гормоны яичника и гонадотропные гормоны. – Л.: Медицина, 1967, 270 с.
  11. Савченко О.Н., Пропп М.В., Данилова О.А. и др. Гипоталамо-гипофизарно-овариальная система у крыс после деафферентации медиобазального гипоталамуса // Физиол. журн. СССР. – 1982. – № 9. – С.189–195.
  12. Тарасенко Л.В., Носенко Н.Д., Сініцин П.В., Резніков О.Г. Експериментальна терапія порушень статевої циклічності у щурів з гіперандрогенією // Клін. експерим. патологія. – 2004. – **3**, № 2. – С. 140–142.
  13. Чернуха Г.Е. Современные представления о синдроме поликистозных яичников // Гинекол. эндокринология. – 2002. – **4**, № 8. – С. 24–27.
  14. Armstrong D.T., Parkoff H. Stimulation of aromatization of exogenous and endogenous androgens in ovaries of hypophysectomized rats in vivo by follicle-stimulating hormone // Endocrinology. – 1976. – **99**. – P. 1144–1151.
  15. Barraclough C.A. Production of anovulatory, sterile rats by single injection of testosterone propionate // Ibid. – 1961. – **68**. – P. 62–67.
  16. Bayram N., van Wely M., van Der Veen F. Recombinant FSH versus urinary gonadotrophins or recombinant FSH for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome // Cochrane Database Syst. Rev. – 2001. – **2**. – CD002121.
  17. Caglar G., Asimakopoulos B., Nikolettos N. et al. Recombinant LH in ovarian stimulation // Reprod. Biomed. Online. – 2005. – **10**, № 6. – P. 774–785.
  18. Chen W., Zhang Y., Dai Q. Chronic low dose follicle stimulating hormone step-up regimen in the treatment of polycystic ovary syndrome related anovulatory infertility with clomiphene resistance // Zhoghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2000. – **35**, № 10. – P. 588–590.
  19. Diamond M., Wentz A. Ovulation induction with human menopausal gonadotropins // Obstet. Gynecol. Surv. – 1986. – **41**. – P. 480–490.
  20. Fulghesu A., Apa R., Belosi C. et al. Recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone in the low-dose regimen in anovulatory patients with polycystic ovary syndrome: a safer and more effective treatment // Horm. Res. – 2001. – **55**, № 5. – P. 224–228.
  21. Homburg R. Polycystic ovary syndrome: induction of ovulation // J. Clin. Endocr. Metab. – 1996. – **10**. – P. 281–292.
  22. Homburg R. Ovulation induction // Expert. Opin. Pharmacother. – 2003. – **4**, № 11. – P. 1995–2004.
  23. Jones H.M., Vernon M.W., Rush M.E. Systematic studies invalidate the neonatally androgenized rat as a model for polycystic ovary disease // Biol. Reprod. – 1987. – **36**. – P. 1253–1265.
  24. Nugent D., Vandekerckhove P., Hughes E. et al. Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome // Cochrane Database Syst. Rev. – 2000. – **4**. – CD000410.
  25. Sills E.S., Drews C.D., Perloe M. et al. Periovulatory serum chorionic gonadotropin (hCG) concentrations following subcutaneous and intramuscular nonrecombinant hCG use during ovulation induction: a prospective, randomized trial // Fertil. Steril. – 2001. – **76**, № 2. – P. 397–399.
  26. Szilagyi A., Bartfai G., Manfai A. et al. Low-dose ovulation induction with urinary gonadotrophins or recombinant follicle-stimulating hormone in patients with polycystic ovary syndrome // Gynecol. Endocrinol. – 2004. – **18**, № 1. – P. 17–22.
  27. Takahashi K., Ozaki T., Kanasaki H., Miyazaki K. Successful pregnancy in a woman with ovarian failure associated with mutation in the beta-subunit of luteinizing hormone // Horm. Res. – 2001. – **55**, № 5. – P. 258–263.
  28. Weissman A., Barash A., Shoham Z. Complications of ovulation induction in PCO. – In: The Ovary: Regulation, Dysfunction and Treatment Elsevier Science B.V. – 1996. – P. 425–436.
  29. Yarali H., Zeyneloglu H.B. Gonadotrophin treatment in patients with polycystic ovary syndrome // Reprod. Biomed. Online. – 2004. – **8**, № 5. – P. 528–537.

ДУ «Ін-т ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України», Київ;

ДУ «Нац. мед. академія післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України», Київ  
areznikov69@mail.ru

Матеріал надійшов до редакції 17.03.2009