

ИЗМЕНЕНИЯ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ФУНКЦИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИАБЕТЕ У КРЫС-САМЦОВ

¹Кордзая Д. Дж., ²Дгебуадзе М. А., ¹Какабадзе М. Ш., ¹Гордадзе Н. Г.,
¹Дидебулидзе Н. А.

¹*Институт Морфологии Александра Натишвили Тбилисского
государственного университета им. Н. А. Джавахишвили*

²*Департамент нормальной анатомии человека Тбилисского
государственного медицинского университета
Тбилиси, Грузия*

Высокая частота и тяжесть течения сахарного диабета у мужчин способствовала возникновению гипотезы о протекторном эффекте эстрогенов и провоцирующем влиянии андрогенов на становление и развитие данного заболевания [1]. Имеющиеся на сегодняшний день сведения о выраженном снижении плазменных концентраций андрогенов и повышении эстрогенов в крови мужчин и экспериментальных животных-самцов при декомпенсированном диабете, а также об утяжелении течения сахарного диабета у мужчин при лечении их эстрогенами, позволяют усомниться в правильности этой гипотезы [4].

Известно, что все функции организма самок регулируются на основе исходной генетической программы, которая лишь усиливается под влиянием эстрогенов, тогда как половая дифференцировка организма самцов оказывается более зависимой от постоянного присутствия генетически детерминированного уровня мужских половых гормонов [3]. Установлено, что половая дифференцировка гипоталамо-гипофизарной системы модулирует вместе с половыми гормонами половую зависимость функций печени, её многочисленные метаболические процессы реактивны к действию этих гормонов и существенно дифференцированы по полу. При этом, прямое действие на гепатоциты андрогенов обусловлены наличием в них аппарата рецепции этих гормонов. Однако отсутствие морфологически закрепленных половых различий гепатоцитов ведет к выраженной пластичности половой дифференцированности их функций и может усиливаться, ослабляться или полностью нивелироваться. Основная роль регуляторных влияний андрогенов у самцов сводится к стабилизации экспрессии андрогенной программы печеночных систем, тогда как повышение в их крови

эстрогенов при высоких концентрациях соматотропина, ингибирует андрогенные рецепторы печени и способствует «феминизации» ее функций.

Цель исследования: изучение зависимости тяжести течения диабета и активности биосинтетических процессов в печени от уровня половых стероидов крови крыс-самцов на модели аллоксанового диабета.

Задачи и методы исследования. Работа выполнена на 60 самцах крыс линии «Вистар», с исходной массой тела 180-200 г. Диабет воспроизводили однократным интраперитонеальным введением аллоксана (200мг/кг). Экспериментальные животные были разделены на 4 группы:

I группа (n=12)-животные с аллоксановым диабетом средней тяжести; II группа (n=12)-животные с тяжелой формой аллоксанового диабета; III группа (n=12)-животные с тридцатидневным аллоксановым диабетом, в течение 15 дней получавшие радиоинертный метилтриенолон (синтетический андроген); IV группа (n=12) - животные с тридцатидневным аллоксановым диабетом, в течение 15 дней получавшие аминоклотиимид (ингибирующий активность ароматазы). Контролем служили интактные животные (n=12).

Забой животных производили декапитацией под эфирным наркозом.

Животные I и II групп забивались на 14-й, 30-й и 90-й день после введения аллоксана, а III и IV групп - на 45-й день после введения аллоксана. Тяжесть развивающегося экспериментального диабета определяли по содержанию в крови животных глюкозы, иммунореактивного инсулина (ИРИ), тестостерона (Т), эстрадиола (Е₂), кортикостерона (В) и соматотропина (СТГ), а также андрогенные рецепторы (АР) в гомогенатах печени после предварительного введения животным ЗН – метилтриенолона. Результаты исследований подвергали статистической обработке (таб.1).

Результаты и выводы. Результаты наших исследований представлены в таблице № 1.

Таблица 1 - Содержание глюкозы, ИРИ, Т, Е₂, В и СТГ в крови и АР в печени животных

группа животных	дни наблюдения	глюкоза ммоль/л	ИРИ мкЕд/мг	Т нг/мл	Е ₂ нг/мл	Е ₂ /Т	В нг/мл	СТГ нг/мл	АР имп/г/мин
интактные	----- ----	5.2± 0.2	23.8± 0.5	2.6± 0.23	0.01± 0.003	0.005	13.0± 1.3	0.9± 0.02	1676.6± 12.4
I	14	10.2± 0.2	13.3± 0.6	2.4± 0.12	0.02± 0.002	0.007	14.9± 0.8	1.0± 0.01	2985.3± 15.9
	30	11.2± 0.1	6.7± 0.3	2.1± 0.08	0.02± 0.001	0.009	17.4± 1.1	1.3± 0.02	1500.0± 17.2
	90	13.4± 0.3	1.5± 0.5	2.1± 0.05	0.02± 0.001	0.008	19.6± 1.4	1.3± 0.04	1603.4± 23.1
II	14	12.6± 0.5	12.7± 0.5	1.7± 0.11	0.02± 0.002	0.010	18.7± 1.3	1.3± 0.01	1888.9± 21.4

	30	14.1± 0.3	4.8± 0.2	1.4± 0.09	0.02± 0.003	0.017	22.0± 1.6	2.0± 0.06	1117.7± 18.1
	90	19.0± 0.5	0.6± 0.1	1.4± 0.08	0.02± 0.002	0.018	24.3± 1.5	2.1± 0.04	862.9± 12.4
III	30	13.6± 0.3	5.1± 0.2	1.4± 0.09	0.03± 0.003	0.020	22.1± 1.1	2.0± 0.04	-----
	45	11.4± 0.8	4.7± 0.2	2.4± 0.09	0.002± 0.003	0.008	20.1± 0.1	1.3± 0.03	1508.9± 16.4
IV	30	13.3± 0.7	4.7± 0.2	1.4± 0.11	0.03± 0.001	0.021	22.6± 1.4	2.0± 0.10	-----
	45	10.2± 0.6	4.6± 0.2	1.9±0.02	0.009± 0.001	0.005	5.3± 0.6	1.4± 0.06	1458.6± 10.2

Как видно из таблицы, развитие аллоксанового диабета сопровождалось повышением концентрации глюкозы и снижением содержания иммунореактивного инсулина в крови экспериментальных животных. «Метаболический стресс», развивающийся в организме крыс в результате относительного дефицита инсулина, приводил к нарастанию в крови животных содержания контринсулярных гормонов (более выраженному у животных II группы), утяжеляющих течение диабета и повышающих интенсивность перехода тестостерона в эстрадиол. Концентрация тестостерона в крови животных с тяжелой формой диабета на 14-й день снижалась до 66% от нормы, на 30-й день - достигала 53%, и на 90-й - 52%. Содержание эстрадиола в крови животных данной группы за первые 14 дней повышалось до 130%, к концу первого месяца составляло 165%, а к 90-му дню достигало 171% от нормы. Изменение концентраций половых гормонов в крови животных I группы было менее выражено и составляло по срокам: тестостерон-90%, 79% и 81%; эстрадиол-114%, 136% и 132% от нормы. При этом соотношение плазменных концентраций эстрадиол/тестостерон у животных II группы в 2-3,5 раз превышало норму, тогда как у животных I группы - лишь в 1,4-1,8 раз. Первые 2 недели развития аллоксанового диабета характеризовались резким увеличением содержания андрогенных рецепторов в печени животных I группы (178%) и незначительным приростом в печени животных II группы (112%). На 30-й день наблюдения отмечалось резкое снижение содержания андрогенных рецепторов по сравнению с предыдущим сроком как в I (89%), так и во II (66%) группе. Через 3 месяца после введения аллоксана содержание андрогенных рецепторов в печени животных I группы увеличивалось, приближаясь к норме (95%), тогда как у животных II группы становилось почти в 2 раза ниже нормы (52%), свидетельствуя о «феминизации» ее функций. Таким образом, «феминизация» функций печени, возникшая как защитно-приспособительная реакция на стресс, при длительном нарушении гомеостаза мужского организма превращается в механизм повреждения и требует целенаправленных воздействий. С этой целью были изучены животные III и IV групп. 15-дневное интраперитонеальное введение животным метилтриенолона (III группа) и препарата аминоклотиетимида, снижающего стероидогенез в

надпочечниках и ингибирующего активность ароматазы в периферических тканях (IV группа), способствовало снижению глюкозы в крови экспериментальных животных III группы на 45% и IV группы - на 60% по сравнению с исходными показателями. Введение радиоинертного метилтриенолона повысило содержание тестостерона в крови животных до 92% от нормы (IV группа), что способствовало не только снижению плазменной концентрации кортикостерона (155% при исходных показателях, равных 174%) и соматотропина (141% при исходных показателях, равных 200%), но и подавлению гиперактивности ароматазы, зависящему от этого снижения, с уменьшением концентрации эстрадиола (136% при исходных показателях, равных 200%) (что согласуется с данными Шукшиной Л.М.) и приближением к норме плазменного соотношения эстрадиол/тестостерон (0,008 при исходных показателях, равных 0,020). Эти изменения повлекли за собой увеличение содержания андрогенных рецепторов до 90% от нормы в печени экспериментальных животных данной группы, указывая на восстановление «маскулинизации» функций печени. Подавление стероидогенеза в надпочечниках и ингибция активности ароматазы в периферических тканях животных IV группы при введении им амидоглутетимида, способствовало снижению в крови кортикостерона до 41% и эстрадиола до 64% от нормы. Содержание тестостерона в их крови составляло 72% при исходных показателях, равных 53%, но плазменное соотношение эстрадиол/тестостерон, не отличалось от нормы (0,005). Содержание андрогенных рецепторов в этой группе составляло 87% от нормы, что указывало на восстановление половой дифференциации функций печени. Сравнение результатов, полученных в III и IV экспериментальных группах, выявило, что изменение соотношения плазменных концентраций эстрадиол/тестостерон более значимо для определения выраженности дифференциации функций печени.

Таким образом, на основании проведенных исследований установлено, что при длительном нарушении гомеостаза мужского организма «феминизация» функции печени превращается в повреждающий механизм, требующий целенаправленных воздействий.

Литература:

1. Лепетухин А.Е., Шестакова М.В. - Андрология и генитальная хирургия. 2008; 1:10-16.
2. Шукшина Л.М., Курникова А.А., Сайфутдинов Р.И. - Андрология и генитальная хирургия. 2009; 2: 129-133.
3. Bhatia V., Chaudhuri A., Tomar R. et al. - Diabetes Care. 2006; 29(16): 2289-2294.
4. Vermeulen A., J.M. Goemaere S., Pottelberg I. - Estradiol in elderly men. The Aging Male. 2008; 5(2):98-102.