



Sailykmaa Saryg – Candidate of Biology (equivalent to Ph.D.), Senior Lecturer in the Department of Anatomy and Physiology, Tuvan State University, Kyzyl. E-mail: s.k.sailyk13@mail.ru

Будук-оол Лариса Кара-Саловна – доктор биологических наук, профессор кафедры анатомии, физиологии и БЖД Тувинского государственного университета, г. Кызыл

Larisa Buduk-ool – Doctor of Biology, Professor in the Department of Anatomy, Physiology, and Health and Safety, Tuvan State University, Kyzyl.

УДК 591.14+612.018

ИНТЕГРАТИВНАЯ РОЛЬ ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН-СУЛЬФАТА В МЕЖЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ

*Эрдыниева Т.А., Обут Т.А.
Тувинский государственный университет, Кызыл
НИИ физиологии СО РАМН, Новосибирск*

THE INTEGRATIVE ROLE OF DEHYDROEPIANDROSTERONE SULFATE IN INTERENDOCRINE REGULATION

*T.A. Erdynieva, T.A. Obut
Tuvan State University, Kyzyl
Institute of Physiology, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Science, Novosibirsk*

Изучено влияние однократного и многократно повторяющегося холодого или стрессорного нехолодового воздействий и введения животным дегидроэпиандростерон-сульфата на уровни тироксина, трийодтиронина, альдостерона, кортикостерона и АКТГ у самцов крыс Wistar. Показано, что эффекты ДЭАС на уровни этих гормонов при многократно повторяющихся, но не однократных воздействиях реализуются через μ -опиоидные рецепторы. Такое действие ДЭАС, видимо, и определяет его способность к проявлению интегративной роли в межэндокринном взаимодействии в условиях многократно повторяющихся воздействий на организм.

Ключевые слова: тироксин, трийодтиронин, альдостерон, кортикостерон, АКТГ, налтрексон, холодовое и стрессорное нехолодовое воздействия, интегративная роль дегидроэпиандростерон-сульфата.

This research examines the effects of single and repeated exposure to cold or other forms of stress and of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) injections on thyroxine, triiodothyronine, aldosterone, corticosterone, adrenocorticotropine levels in male Wistar rats. The study indicates that the effect

of DHEAS on these hormones after repeated exposure (but not after single exposure) is realized through μ -opioid receptors. These DHEAS effects determine its integrative role in interendocrine co-functioning under conditions of repeated exposure.

Key words: thyroxine, triiodothyronine, aldosterone, corticosterone, adrenocorticotropine, naltrexone, cold or stress influences, integrative role of dehydroepiandrosterone sulfate.

Актуальной проблемой биологии и медицины является изучение межэндокринных взаимоотношений, особенно в условиях острых и хронических воздействий (экологических, социальных, производственно-технических, бытовых), влияющих на состояние эндокринных систем организма, его здоровье и даже жизнеспособность. Если глюкокортикоидам пучковой зоны коры надпочечников отводится особая роль в отношении стрессоустойчивости организма, то роль других гормонов менее изучена, а вопросы межгормональных взаимоотношений и межэндокринного взаимофункционирования еще менее понятны.

Недостаточно известно о роли сетчатой зоны коры надпочечников и секретируемых ею андрогенов, дегидроэпиандростерона (ДЭА) и ДЭА-сульфата (ДЭАС), хотя в крови они превышают содержание глюкокортикоидов, достигаемое даже при стрессе, по крайней мере, у человека. За рубежом выявлены их положительные терапевтические эффекты в лечении разных заболеваний [1; 2; 3]. Нами показаны физиологические эффекты ДЭАС через μ -опиоидные рецепторы (μ -ОР) [4]. Влияние гормона ДЭАС на эндокринные системы при острых и хронических воздействиях не изучено.

Цель исследования: изучить влияние вводимого животным ДЭАС на функционирование других гормональных систем организма, особенности такого влияния в состоянии покоя, при однократных и многократно повторяющихся воздействиях, возможность реализации эффектов ДЭАС через μ -ОР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: эксперименты проводили на самцах крыс Wistar, массой 160-240 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. В подгруппах было 5-34 животных. Холодовое (+4°C) (ХВ) и стрессорное нехолодовое (встряхивание на лабораторном встряхивателе частотой 3 Гц) (СНВ) воздействия оказывали в однократном и многократно повторяющемся (19 дней) режимах по 1 часу, 1 раз в день. Контролем служили интактные крысы. Гормоны по окончании воздействия определяли в плазме системной крови. Общий тироксин (oT_4), общий трийодтиронин (oT_3), свободный тироксин (свT_4), альдостерон (Алд), адренокортикотропный гормон (АКТГ) определяли методом радиоиммунного анализа; кортикостерон (КС) - методом микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии [5]. ДЭАС (п/к, 30 мг/кг) вводили однократно за 2 суток до забоя животных декапитацией. Антагонист опиоидных рецепторов налтрексон (Нал) вводили п/к в дозе 0,1 мг/кг за 20 мин до ДЭАС. Статистическую обработку проводили по t-критерию Стьюдента. Данные представлены в виде $M \pm m$, достоверными считали различия при $P \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: исследование влияния ДЭАС на тиреоидную систему (на уровни oT_4 , oT_3 и свT_4) показало, что после



однократного ХВ уровень σT_4 статистически не изменялся ни под влиянием охлаждения, ни на фоне введения животным ДЭАС или совместно Нал и ДЭАС (рис. 1). Уровень σT_3 после однократного ХВ был достоверно повышен, а на фоне введения ДЭАС и совместно Нал и ДЭАС не подвергался дальнейшим изменениям.

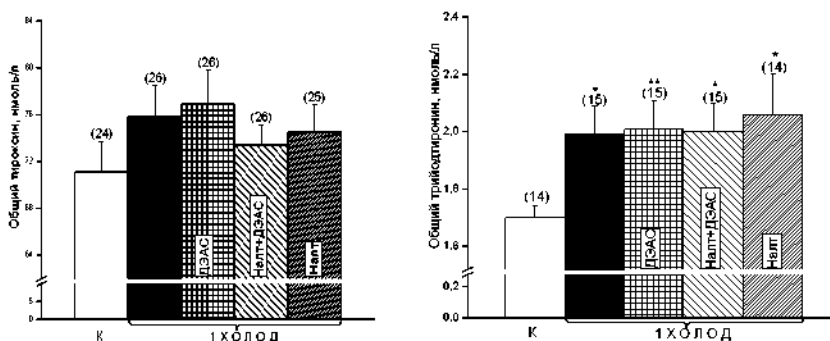


Рис. 1. Содержание σT_4 и σT_3 , его изменение после однократного ХВ, введения животным ДЭАС, Нал или совместно Нал и ДЭАС. * $p < 0,05$ – относительно контроля (К)

Известно, что ХВ активируют тиреоидную систему [6; 7]. Это необходимо для преодоления организмом дискомфортных условий охлаждения.

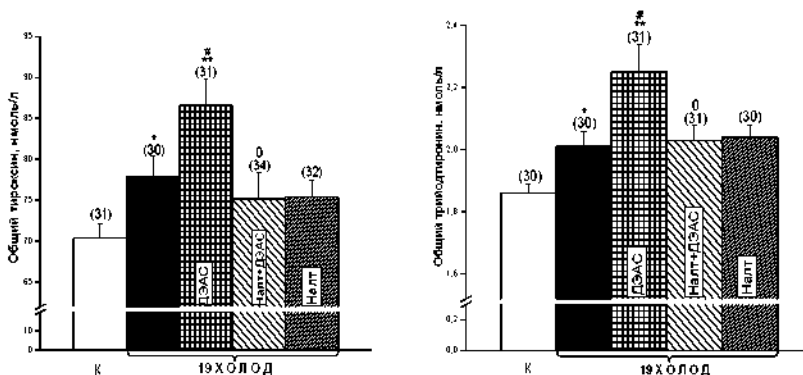


Рис. 2. Содержание σT_4 и σT_3 , его изменение после многократно повторяющегося (19 суток) ХВ, введения животным ДЭАС, Нал или совместно Нал и ДЭАС. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ – относительно контроля (К); ⁰ $p < 0,05$ – относительно подгруппы 19 ХОЛОД без введения препаратов; ⁰ $p < 0,05$ относительно подгруппы 19 ХОЛОД с введением ДЭАС

После многократно повторяющегося ХВ нарастание уровня σT_4 у крыс дополнительно увеличивалось при введении ДЭАС (рис. 2), а антагонист опиоидных рецепторов Нал в дозе 0,1 мг/кг, в которой он селективно блокирует

μ -ОР [8; 9] снимал этот тиреоидактивирующий эффект ДЭАС, что свидетельствует о μ -опиоидном механизме эффекта ДЭАС. Схожие изменения были и по уровню oT_3 . Определение уровня свT_4 показало, что его значение достоверно повышалось относительно контроля после однократного и многократно повторяющегося ХВ (рис. 3). Видимо, это обусловлено тем, что свободная фракция гормона характеризуется большей эффективностью действия на органы-мишени. А при многократно повторяющемся ХВ увеличение содержания свT_4 важно также для усиления обратной отрицательной (feedback) связи (которую осуществляют свободные, а не связанные фракции) для возвращения к норме повышенных холодом уровней тиреоидных гормонов. Введение животным ДЭАС, Нал и совместно Нал и ДЭАС статистически не изменило уровни свT_4 в обоих случаях. Таким образом, многократно повторяющееся ХВ активирует тиреоидную систему, повышая уровни oT_4 и oT_3 в плазме крови, а также свT_4 , который, видимо, предназначен для более эффективного влияния на органы-мишени и для дальнейшей нормализации повышенного холодом содержания oT_4 и oT_3 по feedback-связи.

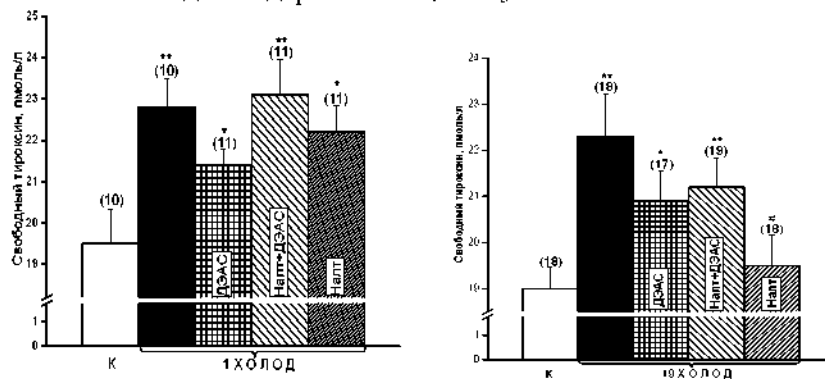


Рис. 3. Содержание свT_4 , его изменение после однократного и многократно повторяющегося (19 суток) ХВ, введения животным ДЭАС, Нал или совместно Нал и ДЭАС. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ – относительно контроля (К); # $p < 0,05$ – относительно подгруппы 19 ХОЛОД без введения препаратов

После многократно повторяющегося СНВ уровни oT_4 и oT_3 в наших опытах проявляли тенденцию к снижению, но не повышались, как это было в случае ХВ. Введение ДЭАС не влияло на их уровни (рис. 4).

Видимо, при СНВ не требуется участия тиреоидных гормонов, по крайней мере, для противодействия потере температуры тела. Для поддержания энергетики организма при СНВ активация тиреоидной системы может наступать позднее, когда восстанавливается до нормы повышенный СНВ уровень гормона стресса – КС, способного, в частности, обеспечивать энергетические потребности организма при стрессе. По нашим данным, опубликованным ранее, восстановление уровня КС до нормы у крыс Wistar после многократно повторяющегося СНВ наступало через 60 мин, а после однократного через 120 мин [10; 4]. Далее мы определяли уровни тиреоидных гормонов спустя 30, 60 и 120 мин после окончания СНВ. Уровень T_4 не претерпевал значимых изменений



через 30, 60 и 120 мин после многократно повторяющегося СНВ, а ДЭАС достоверно его повышал (рис. 4). Введение Нал с ДЭАС отменяло это повышение уровня T_4 . Значит данный тиреодактивирующий эффект ДЭАС реализовался через μ -ОР, как и в случае с ХВ. Но, в отличие от ХВ, этот эффект ДЭАС наступал не сразу по прекращении действия фактора, а спустя 30, 60 и 120 мин.

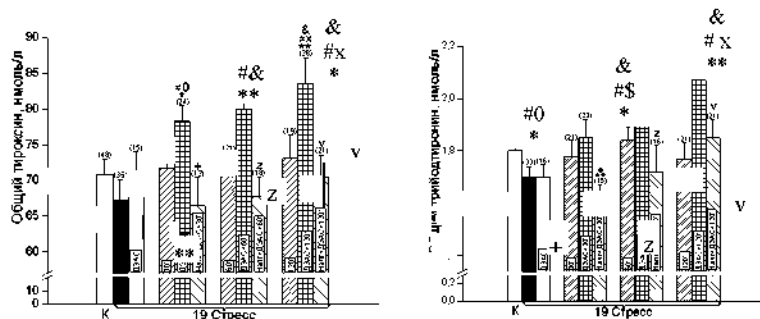


Рис. 4. Содержание t_4 и t_3 , его изменение после многократно повторяющегося СНВ, введения животным ДЭАС и совместно Нал с ДЭАС. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ – относительно контроля (К); $^{\#}p < 0,001$ – относительно подгруппы 19 Стресс без введения препаратов; $^{\&}p < 0,05$ – относительно подгруппы 19 Стресс с введением ДЭАС; $^{\circ}p < 0,05$ – относительно подгруппы 19 Стресс+30 без введения препаратов; $^{\ast}p < 0,05$ – относительно подгруппы 19 Стресс+30 с введением ДЭАС; $^{\ast}p < 0,05$ – относительно подгруппы 19 Стресс+60 без введения препаратов; $^{\ast}p < 0,05$ – относительно подгруппы 19 Стресс+60 с введением ДЭАС; $^{\ast}p < 0,05$ – относительно подгруппы 19 Стресс+120 без введения препаратов; $^{\ast}p < 0,05$ – относительно подгруппы 19 Стресс+120 с введением ДЭАС

Уровень T_3 , как и T_4 , статистически не изменялся после многократно повторяющегося СНВ. Введение ДЭАС повысило его лишь через 120 мин и это нарастание снималось введением животным Нал и ДЭАС. Т.е., T_3 -стимулирующий эффект ДЭАС, как и его реализация через μ -ОР, проявился через 120 мин после прекращения многократно повторяющегося СНВ. После однократного СНВ уровни T_4 и T_3 статистически не изменились (рис. 5).

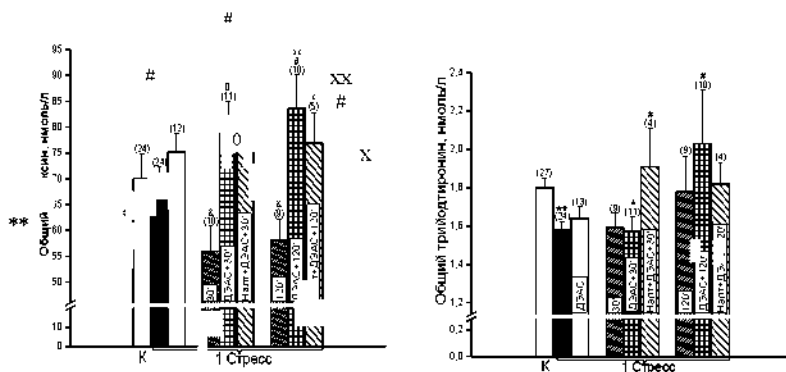


Рис. 5. Содержание t_4 и t_3 , его изменение после однократного СНВ, введения животным ДЭАС и совместно Нал с ДЭАС. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ – относительно контроля (К); $^{\ast}p < 0,05$ – относительно подгруппы 1 Стресс без введения препаратов; $^{\circ}p < 0,05$ – относительно подгруппы 1 Стресс+30 без введения препаратов; $^{\ast}p < 0,01$; $^{\ast\ast}p < 0,001$ – относительно подгруппы 1 Стресс+120 без введения препаратов

Спустя 30 и 120 мин после окончания данного воздействия уровень T_4 статистически не изменялся, но на фоне введения ДЭАС достоверно повысился через 30 и 120 мин. Совместное введение Нал и ДЭАС не снимало этого тиреоидактивирующего влияния ДЭАС. т.е., в случае однократного, в отличие от многократно повторяющегося СНВ, ДЭАС-зависимая активация тиреоидной системы реализуется не через μ -ОР. По уровню T_3 не отмечено изменений через 30 и 120 мин после однократного СНВ, в том числе и ДЭАС-зависимых.

Далее, мы исследовали влияние ДЭАС на альдостеронпродуцирующую эндокринную систему при ХВ и СНВ. Однократное и многократно повторяющееся ХВ вызывали повышение уровня Алд (рис. 6). В обоих случаях ДЭАС вызывал достоверное снижение индуцируемого холодом уровня Алд. Но при многократно повторяющемся ХВ этот ДЭАС-зависимый эффект осуществлялся через μ -ОР, при однократном же, - минуя μ -опиоидный механизм, как показало применение Нал.

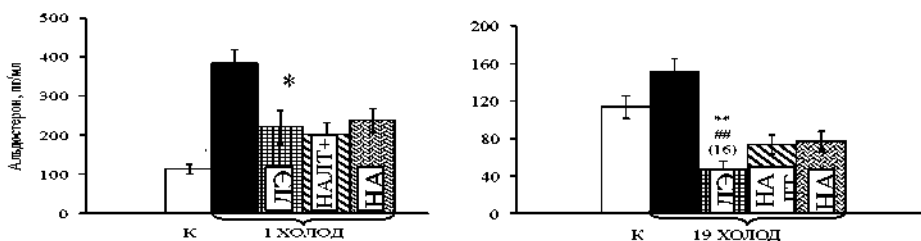


Рис. 6. Содержание Алд, его изменение после однократного и многократно повторяющегося ХВ, введения ДЭАС, Нал и совместно Нал с ДЭАС. * $p < 0,01$; ** $p = 0,05$ – относительно контроля (К); # $p < 0,01$ – относительно подгруппы 1 ХОЛОД без введения препаратов; ### $p < 0,001$ – относительно подгруппы 19 ХОЛОД без введения ДЭАС; ° $p < 0,001$ – относительно подгруппы 19 ХОЛОД с введением ДЭАС

Способность ДЭАС блокировать индуцируемое холодом повышение уровня Алд, а значит и повышение артериального давления [11; 12], может быть полезной для использования в клинической практике у людей склонных к гипертензии и проживающих в холодных регионах Земли (Приполярная и Заполярная зона, Сибирь).

После однократного и многократно повторяющегося СНВ произошло значительное повышение уровня Алд (рис. 7).

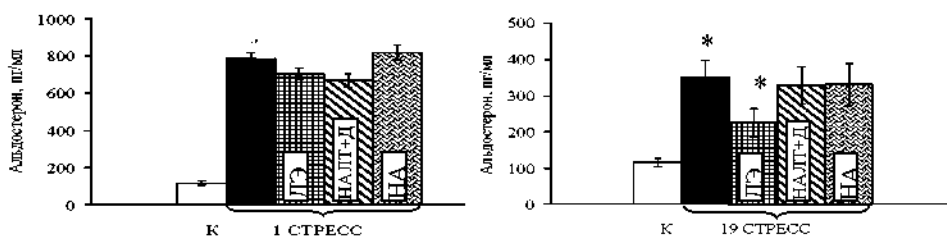


Рис. 7. Содержание Алд, его изменение после однократного и многократно повторяющегося СНВ, введения животным ДЭАС, Нал и совместно Нал с ДЭАС. * $p < 0,02$; ** $p < 0,001$ – относительно контроля (К); # $p = 0,05$ - относительно подгруппы 19 СТРЕСС без введения препаратов

Однако, в отличие от ХВ, введение животным ДЭАС вызывало снижение стресс-индуцируемого уровня Алд только после многократно повторяющегося, но не однократного СНВ. ДЭАС-зависимое снижение уровня Алд осуществлялось через μ -ОР, как показало применение Нал. Увеличение уровня Алд при СНВ наблюдали и другие авторы [13].

Мы также исследовали влияние ДЭАС на уровни АКТГ и КС при однократном и многократно повторяющемся СНВ. Однократное СНВ вызывало у крыс достоверное увеличение уровня КС, свидетельствуя о развитии стресс-реакции (рис. 8). Введение ДЭАС при этом не изменяло достигаемый под действием стресса уровень КС, совместное с ДЭАС введение крысам Нал было неэффективным. После многократно повторяющегося СНВ также наблюдалось значительное повышение уровня КС, но меньшее, чем после однократного СНВ, что, видимо, связано с привыканием животных к стереотипно повторяющемуся фактору. Введение ДЭАС вызывало дополнительное снижение стресс-индуцируемого уровня КС, в отличие от ситуации при однократном СНВ. Совместное с ДЭАС введение Нал приводило к отмене КС-понижающего эффекта ДЭАС. Значит ДЭАС реализует данное стресс-лимитирующее влияние через μ -ОР при многократно повторяющемся СНВ, при однократном СНВ этот эффект ДЭАС не проявляется. КС-понижающий эффект ДЭАС при многократно повторяющемся стрессорном воздействии может иметь адаптивную направленность, защищая организм при продолжительном действии стрессора от катаболических последствий, вызываемых глюкокортикоидами [1].

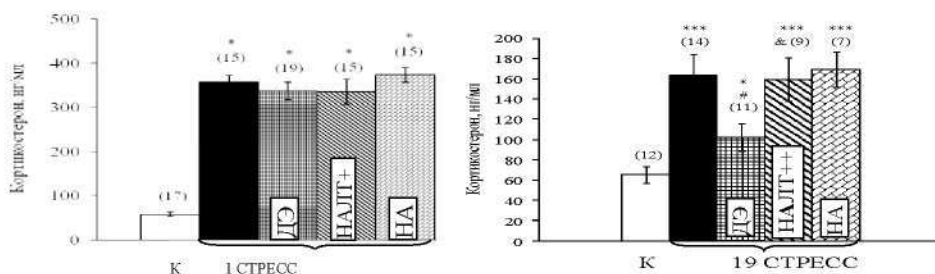


Рис. 8. Содержание КС, влияние введения животным ДЭАС, Нал и совместно Нал с ДЭАС при однократном и многократно повторяющемся СНВ. * $p < 0,03$ – относительно контроля (К); # $p < 0,02$ – относительно подгруппы 19 СТРЕСС без введения препаратов; & $p < 0,04$ – относительно подгруппы 19 СТРЕСС с введением ДЭАС

Кроме КС, однократное СНВ повышало уровень АКТГ у крыс. Введение животным ДЭАС, как и введение Нал или совместно Нал с ДЭАС, не оказывало значимого влияния (рис. 9). Многократно повторяющееся СНВ также повысило уровень АКТГ, но в меньшей степени, чем однократное. Совместное введение Нал с ДЭАС приводило к отмене АКТГ-понижающего эффекта ДЭАС при многократно повторяющемся СНВ. Т.е. ДЭАС проявлял стресс-лимитирующий эффект, а Нал отменял его. Вовлечение АКТГ в наблюдаемые регуляторные

процессы указывает на то, что эффекты ДЭАС и Нал реализуются через центральные АКТГ-зависимые μ -ОР, что не исключает вовлечения и периферических μ -ОР [14].

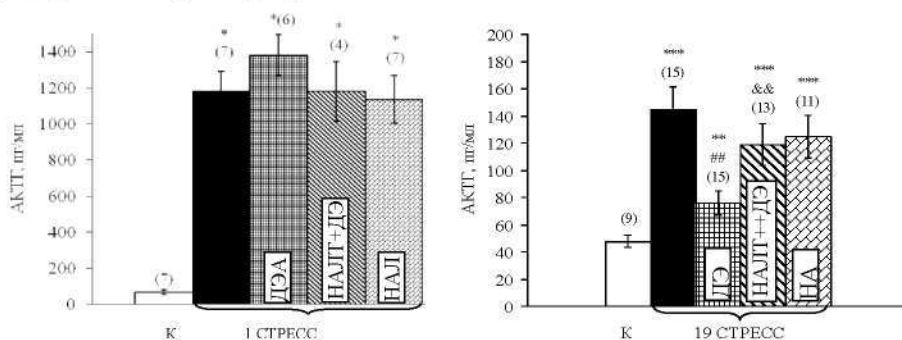


Рис. 9. Содержание АКТГ, влияние введения животным ДЭАС, Нал и совместно Нал с ДЭАС при однократном и многократно повторяющемся СНВ. * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$ – относительно контроля (К); # $p < 0,003$ – относительно подгруппы 19 СТРЕСС без введения препарата; & $p < 0,02$ – относительно подгруппы 19 СТРЕСС с введением ДЭАС

Регуляторное влияние ДЭАС на эндокринные функции организма в наших исследованиях осуществлялось, преимущественно, при многократно повторяющихся (хронических) воздействиях. В данных условиях эндокринные системы функционируют как единое целое с вовлечением межэндокринных опиоидных структур. Мы предприняли попытку исследовать не только отдельные гормоны, а рассмотреть это как комплексную межгормональную систему, в которой существенную роль играет ДЭАС. Это заставило нас дифференцированно обособить гипофизарно-тиреоидную систему (ГТС - тиреоидные гормоны), гипофизарно-адреногломерулярную систему (ГАГС - АКТГ, Алд), гипофизарно-адренофасцикулярную систему (ГАФС - АКТГ, КС), гипофизарно-адреноретикулярную систему (ГАРС - АКТГ, ДЭАС) и зафиксировать вполне направленное регуляторное влияние ДЭАС. Это влияние по-разному сказывается на этих системах: в виде активации ГТС, способствующей усилению энергообеспечения (при СНВ) и калоригенного влияния (при ХВ), либо в виде блокады стресс-индуцируемых повышенных уровней КС (лимитирование катаболического эффекта) или Алд (предохраняющее организм от развития затянувшейся гипертензии). Все это способствует адаптационной направленности изменений в организме при хронических воздействиях. Такая «интегративная» ДЭАС-зависимая регуляция межэндокринного взаимодействия показана пока лишь для рассмотренных нами эндокринных систем. Положительные результаты первой попытки открывают перспективы для дальнейших исследований в отношении подобных исследований по отношению к другим эндокринным системам.

Библиографический список

1. Leung K., Munck A. Peripheral actions of glucocorticoids / K. Leung, A. Munck // Ann. Rev. Physiol. 1975. V. 37. P. 245 – 272.



2. Wolf O.T., Kirschbaum C. Action of dehydroepiandrosterone and its sulfate in the central nervous system: effects on cognition and emotion in animals and humans / O.T. Wolf, C. Kirschbaum // *Brain Res. Rev.* 1999. V. 30. P. 264 - 288
3. Kozora E. Inflammatory and hormonal measures predict neuropsychological functioning in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients / E. Kozora, M. Laudenslager, A. Lemieux, S.G. West // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2001. V. 7. N. 6. P. 745 - 754.
4. Обут Т.А. Андрогены в адаптации организма: биологическая значимость надпочечниковых андрогенов / Т.А. Обут – Новосибирск: ИПП «Art-Avenue», 2004. 104 с.
5. Черкасова О.П., Федоров В.И. Одновременное исследование содержания кортикостерона и 11-дегидрокортикостерона в надпочечниках и плазме крови при остром стрессе / О.П. Черкасова, В.И. Федоров // *Пробл. эндокринологии.* 2001. № 1. С. 37 – 39.
6. Vybiral S. Thyroid hormones in rats during long-term cold exposure and hypometabolic effect of reverse triiodothyronine on adrenaline induced thermogenesis / S. Vybiral, J.F. Andrews, J. Bostik, P. Langer et al. // *Endocrinol. Exp.* 1985. V. 19. N. 3. P. 179 - 185.
7. Fukuhara K. Interrelations between sympathoadrenal system and hypothalamo-pituitary adrenocortical/thyroid system in rats exposed to cold stress / K. Fukuhara, R. Kvetnansky, G. Cizza, K. Pacak et al. // *J. Neuroendocrinol.* 1996. V. 8. N. 7. P. 533 - 541.
8. Benton D. Mu and kappa opiate receptor involvement in agonistic behaviour in mice / D. Benton // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1985. V. 23. N. 5. P. 871 - 876.
9. Cover P.O., Buckingham J.C. Effects of selective opioid-receptor blockade on the hypothalamo-pituitary-adrenocortical responses to surgical trauma in the rat / P.O. Cover, J.C. Buckingham // *J. Endocrinol.* 1989. V. 121. N. 2. P. 213 - 220.
10. Обут Т.А. Влияние стресса на сетчатую зону коры надпочечников / Т.А. Обут // *Бюлл. экспер. биол. мед.* 1994. № 7. С. 8 - 10.
11. Обут Т.А. Гипотензивное средство / Т.А. Обут, Е.Т. Обут, А.Л. Маркель. 20.12.1999. Патент № 2142802 RU, С. 1 - 8.
12. Freel E.M., Connell J.M. Mechanisms of hypertension: the expanding role of aldosterone / E.M. Freel, J.M. Connell // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. V. 15. N. 8. P. 1993 - 2001.
13. Francesconi R., Mager M. Acute heat/exercise stress in rats: effects on fluid and electrolyte regulatory hormones / R. Francesconi, M. Mager // *Experientia.* 1983. V. 39. N. 6. P. 581 - 583.
14. Kapas S. Action of opioid peptides on the rat adrenal cortex: stimulation of steroid secretion through a specific mu opioid receptor / S. Kapas, A. Purbrick, J.P. Hinson // *J. Endocrinol.* 1995. V. 144. N. 3. P. 503 - 510.
15. Nawata H. Mechanism of action of anti-aging DHEA-S and the replacement of DHEA-S / H. Nawata, T. Yanase, K. Goto, T. Okabe et al. // *Mech. Ageing. Dev.* 2002. V. 123. N. 8. P. 1101 - 1106.

Эрдыниева Татьяна Алексеевна - кандидат биологических наук, доцент кафедры анатомии, физиологии и безопасности жизнедеятельности Тувинского государственного университета, г. Кызыл, E-mail: timka006@mail.ru;

Tatyana Erdynieva - Candidate of Biology (equivalent to Ph.D.), Associate Professor of Anatomy, Physiology, and Health and Safety, Tuva State University, Kyzyl. E-mail: timka006@mail.ru.

Обут Тимофей Александрович - доктор биологических наук, главный научный сотрудник ФГБУ «НИИ физиологии» СО РАМН, г. Новосибирск.

Timofei Obut – Doctor of Biology, Chief Researcher, Institute of Physiology, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Science, Novosibirsk.