

- демика РАН И. Ю. Коропачинского. – Новосибирск: Наука, 1996. – 398 с.
3. Красная книга Кемеровской области: Редкие и находящиеся под угрозой исчезновения виды животных / под ред. проф. Т. Н. Гагиной и доц. Н. В. Скалона. – Кемерово: Кн. изд-во, 2000. – 280 с.
4. Красная книга Кемеровской области: Редкие и находящиеся под угрозой исчезновения виды растений / под ред. проф. И. М. Красноборова – Кемерово: Кн. изд-во, 2000. – 243 с.
5. Труды Кузбасской комплексной экспедиции. Беловский, Яшкинский, Таштагольский районы Кемеровской области / Ин-т угля и углехимии СО РАН. – Кемерово, 2004. – Т. 1. – 796 с.
6. Шорский национальный парк: природа, люди, перспективы / Ин-т угля и углехимии СО РАН. – Кемерово, 2003. – С. 357.

УДК 591.35:612.453

Н. А. Злобина, А. В. Иванова

ВЛИЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО ДИСБАЛАНСА В РАННЕМ ОНТОГЕНЕЗЕ НА СУТОЧНУЮ АКТИВНОСТЬ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ

Исследование закономерностей взаимодействия растущего организма с факторами внешней среды является одной из актуальных проблем современной биологии развития. Организм особенно чувствителен к влиянию среды на ранних этапах онтогенеза, когда происходит становление основных физиологических функций, их интеграция и синхронизация с внешними условиями. Существенное значение в синхронизации деятельности организма с факторами среды имеет формирование в онтогенезе суточной организации гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, которая играет важную роль в жизнедеятельности организма, обеспечивая активность большинства систем и органов. Изменение ее функций приводит к нарушениям разных видов обмена – углеводного, жирового, белкового, что проявляется выраженной патологией сердечно-сосудистой системы, развитием диабета, атеросклероза и другими серьезными нарушениями организма.

Целью данной работы явилось изучение активности тиреотропной функции гипофиза у взрослых крыс с нарушенным в раннем онтогенезе гормональным балансом, либо в результате введения преднизолона, либо пара-хлорфенилаланина (ПХФА) – блокатора синтеза серотонина.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили на белых беспородных крысах-самцах. Животных содержали при естественном освещении в стандартных условиях, воду и пищу давали без ограничения. Для спаривания подбирали здоровых молодых животных из расчета 1 самец и 5 самок. После оплодотворения самок пересаживали в отдельные клетки. Пометы новорожденных крысят выравнивали по 6-8 животных на 1 кормящую самку. Животные были разделены на три экспериментальные серии: 1-я серия – контрольные интактные животные; 2-я серия – на третьей неделе жизни (с 17 по 19 дни) крысятам ежедневно в/б вводили 0,5 мг 21-диокси-2-N-преднизолон гидрохлорида, растворенного в 0,1 мл воды; 3-я серия – на 15-17-й день жизни животным в/б вводили водную суспензию ПХФА – ингибитора триптофангидроксилазы (ключевого фермента в биосинтезе серотонина) – в дозе 300 мг /кг веса тела в 0,1 мл воды. На

18-19-й день жизни этим животным вводили по 0,1 мл воды. Инъекции ПХФА уже на 15-й день жизни обусловлены тем, что максимальный эффект уменьшения серотонина в мозге отмечается через 36–42 часа после процедуры.

В возрасте 110–120 дней крысят всех серий разделяли на 4 равные части, каждую из которых декапитировали в различное время суток – в 3, 9, 15 и 21 час. У животных немедленно извлекали гипофиз, фиксировали в смеси пикроформола (3 части пикриновой кислоты: 5 частей формалина). Парафиновые срезы окрашивали тетраохромным методом по Attia в модификации Демко и др. (1990). При этом тиреотропоциты окрашивались в синий цвет, гонадотропоциты – в зеленовато-голубой цвет, соматотропоциты – в желтый цвет, соединительная ткань – в голубой цвет, хромофобные клетки – в серый, а эритроциты – в оранжевый цвет.

Для оценки функциональной активности тиреотропоцитов были измерены объемы их ядер. Диаметры ядер тиреотропоцитов измеряли с помощью окулярной линейки, у одного животного измеряли 30 ядер. Объем ядер рассчитывали по формуле эллипсоида вращения. Дополнительно определяли степень васкуляризации аденогипофиза на основании анализа относительной площади кровеносных сосудов, которую определяли стереометрическим методом, используя окулярную сетку. Измерения проводили при 15 разных положениях окулярной сетки на срезах большего диаметра. Результаты представляли в процентах.

Оценку достоверности различий всех показателей между экспериментальными сериями и внутри них проводили с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Анализ активности тиреотропной функции у контрольных интактных крыс показал, что имеются выраженные ($p < 0,001$) суточные колебания объемов ядер тиреотропоцитов аденогипофиза (рис. 1), максимальные значения отмечались в ранние утренние часы суток (9.00 ч.). Оценка степени васкуляризации аденогипофиза показала, что в утренние часы (9.00 ч.) отмечается максимальное увеличение

площади сосудов; имеется достоверный ($p < 0,05$) суточный ритм колебаний степени васкуляризации аденогипофиза (рис. 2). Таким образом, максимальная активность тиреотропной функции аденогипо-

физа у крыс предшествует сну и наблюдается в ранние часы суток. Это хорошо согласуется с литературными данными (Князев, Беспалова, 1989; Полянская, 1999).

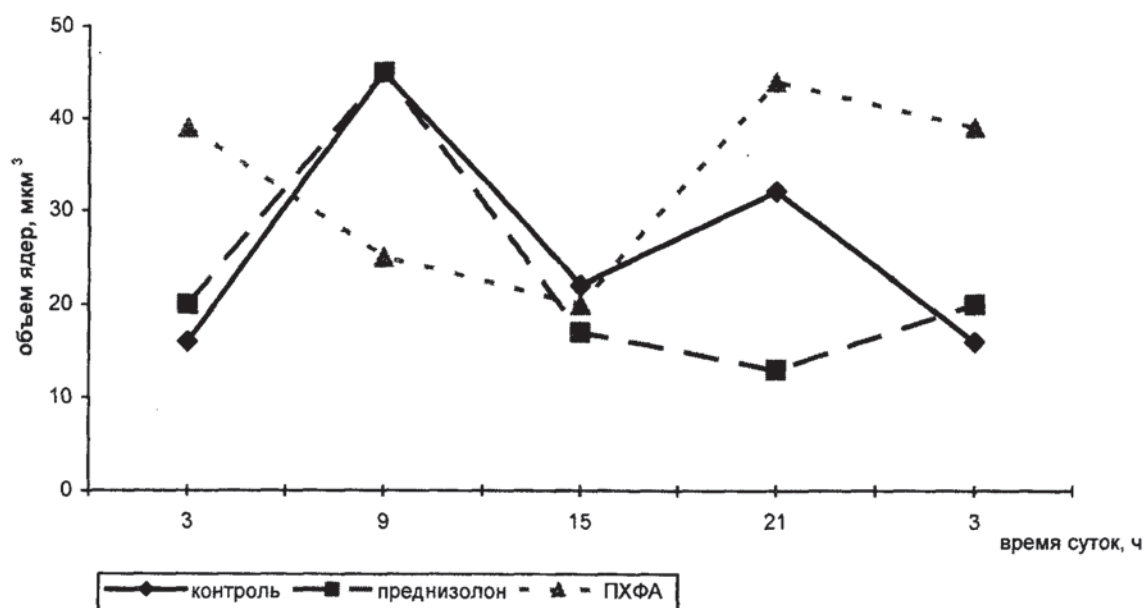


Рис. 1. Суточные колебания объема ядер (мкм³) тиреотропоцитов передней доли гипофиза у взрослых крыс, получавших преднизолон или ПХФА на третьей неделе постнатального онтогенеза.

Различия достоверны при сравнении с соответствующей группой контрольной серии: ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

Нарушение глюкокортикоидного баланса в раннем возрасте в результате введения преднизолона на третьей неделе постнатального онтогенеза привело к гиперемии аденогипофиза у взрослых крыс, что выражалось в достоверном ($p < 0,01$) увеличении относительной площади сосудов в течение суток за счет достоверного увеличения площади сосудов в дневные и вечерние часы (рис. 2); суточный ритм колебаний объема ядер тиреотропоцитов аденогипофиза сохранился, его максимум, как и у контрольных животных, приходился на ранние утренние часы суток, однако наблюдалось снижение среднесуточных значений объема ядер тиреотропоцитов за счет достоверного ($p < 0,001$) их уменьшения в вечерние часы суток (рис. 1).

Таким образом, изменение баланса глюкокортикоидов в раннем возрасте сопровождается долговременными нарушениями активности гипофизарно-тиреоидной системы.

Известно, что глюкокортикоидные гормоны оказывают влияние на метаболизм серотонина в мозге, активируя в качестве генетического индуктора триптофангидроксилазу — ключевой фермент в синтезе серотонина (Науменко, 1990). Серотонинергическая система мозга участвует в регуляции секреции тропных гормонов гипофиза. В отношении серотонинергической регуляции гипофизарно-тиреоидной системы в литературе существуют противоречивые данные (Угрюмов, 1989). В ранних ра-

ботах предполагалось, что серотонин стимулирует выделение тиреотропного гормона — ТТГ (Jordan et al., 1978), однако имеются и доказательства того, что серотонин тормозит его выведение. Например, уровень ТТГ в крови снижается после в/ж введения серотонина и некоторых его агонистов (Krulich et al., 1979). Имеются данные, свидетельствующие о прямом влиянии серотонина на железистые клетки аденогипофиза: важным доказательством этого является специфический захват серотонина клетками аденогипофиза. Помимо регуляции секреции тропных гормонов гипофиза, серотонинергическая система мозга обеспечивает регуляцию их секреции в соответствии с суточными ритмами (Kordon et al., 1980; Reitveld, 1985). В связи с этим возникает вопрос, не связано ли изменение активности тиреотропной функции у животных, инъецированных преднизолоном на третьей неделе постнатального онтогенеза, непосредственно с нарушением обмена серотонина в этом возрасте.

Блокада синтеза серотонина на третьей неделе жизни привела к сглаживанию суточного ритма изменения объема ядер тиреотропоцитов и вызвала его амплитудно-фазовую перестройку: максимум активности тиреотропоцитов сместился на вечерние часы суток (21.00 ч.); наблюдалось достоверное ($p < 0,01$) снижение объема ядер тиреотропоцитов в 9.00 ч и увеличение ($p < 0,01$) в 3 часа ночи (рис. 1). У взрослых животных, получавших ПХФА в ран-

нем возрасте, отмечены достоверные колебания относительной площади сосудов ($p < 0.001$) с максимумом, приходящимся на дневные часы суток (15.00 ч), как и в группе животных, инъецированных преднизолоном. В дневные часы суток степень васкуляризации была достоверно выше ($p < 0.01$), чем в контроле (рис. 2).

Таким образом, блокада синтеза серотонина в раннем возрасте сопровождается долговременными

нарушениями суточной активности гипофизарно-тиреоидной системы.

Полученные данные свидетельствуют об участии серотонинергической системы мозга в регуляции активности тиреотропной функции аденогипофиза, в том числе в формировании ее суточной периодичности.

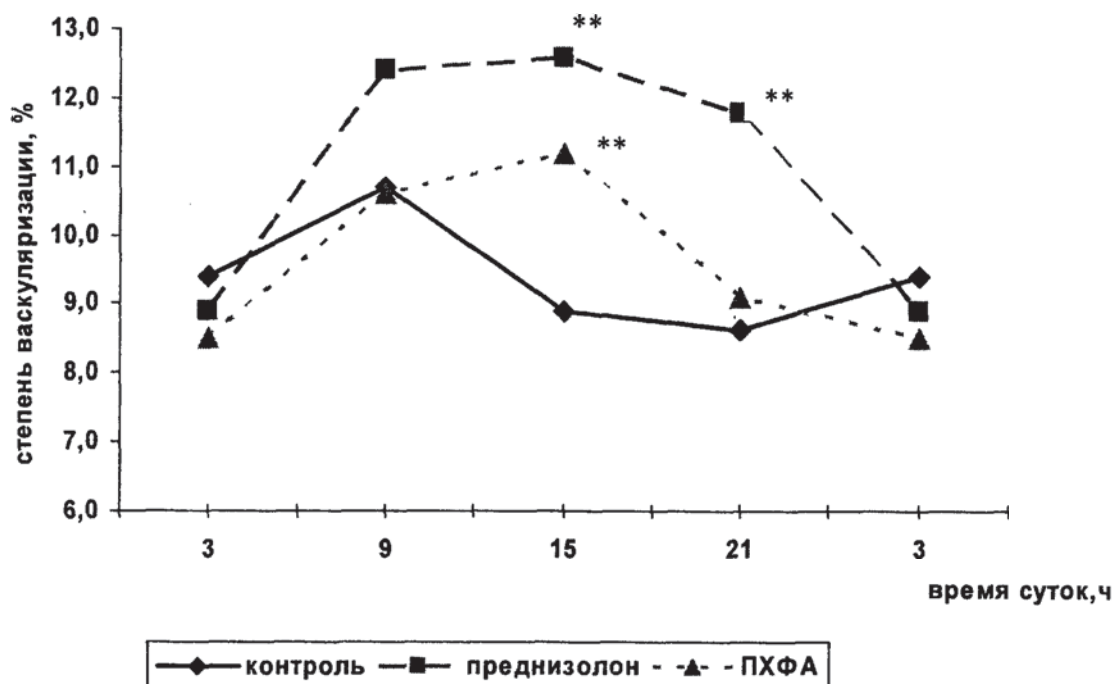


Рис. 2. Суточные изменения степени васкуляризации (%) передней доли гипофиза у взрослых крыс, получавших преднизолон или ПХФА на третьей неделе постнатального онтогенеза.

Различия достоверны при сравнении с соответствующей группой контрольной серии: ** - $p < 0,01$

Литература

1. Демко, П. С. Комплексная оценка морфофункционального состояния нейросекреторной и эндокринной систем: методические рекомендации / П. С. Демко и др. – Кемерово, 1990. – С. 19–23.
2. Князев, Ю. А. Хронобиологические аспекты эндокринологии. Рук-во «Хронобиология и хрономедицина» / Ю. А. Князев, В. А. Беспалова; под ред. Ф. И. Комарова. – М.: Медицина, 1989. – С. 312–323.
3. Науменко, Е. В. Современные представления регуляции гипоталамо-гипофизарно-адрено-кортикальной системы серотонином: тез. докл. междунар. симпозиума «Физиология гипофизарно-адренокортикальной системы» / Е. В. Науменко. – Л., 1990. – С. 85–86.
4. Полянская, О. В. Физиология аденогипофиза / О. В. Полянская. – М., 1999.
5. Угрюмов, М. В. Нейроэндокринная регуляция в онтогенезе. (Структурно-функциональные основы нейроэндокринного контроля в онтогенезе) / М. В. Угрюмов. – М.: Наука, 1989. – 254 с.
6. Jordan et al. Participation of serotonin in thyrotrophin releasing hormone release // *Endocrinology*, 1978. – Vol. 103. – № 2. – P. 414–419.
7. Kordon et al. Role of neurotransmitters in the control of adenohypophyseal secretion // *Physiology of the hypothalamus / Hand book of the hypothalamus*. – N. Y. Basel: Dekker Ins., 1980. – Vol. 2. – P. 253–306.
8. Krulich et al. On the role of the central serotonergic system in the regulation of the secretion of thyrotropin and prolactin // *Endocrinology*, 1979. – Vol. 105. – № 1. – P. 276–283.
9. Rietveld, W. L. Functional significance of the suprachiasmatic nucleus / W. L. Rietveld // *Circadian rhythms in the central nervous system*. – L.: VCH, 1985. – P. 45–54.