

© Е. Є. Чистякова, О. В. Сомова, Н. О. Карпенко

УДК 612.621.38:612.621.31+612.663

Е. Є. Чистякова, О. В. Сомова, Н. О. Карпенко

ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАН ТА ПЛІДНІСТЬ САМОК ЩУРІВ, ЯКІ В НЕОНАТАЛЬНИЙ ПЕРІОД ОТРИМУВАЛИ ФІТОЕСТРОГЕНИ

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського АМН України»
(м. Харків)

Робота виконана згідно з планової НДР АМН 03.09 «Віддалені наслідки впливу стресу та надлишку фітоестрогенів у період молочного вигодовування на репродуктивну функцію особин і корекція її порушень (експериментальне дослідження)», № держреєстрації 0109U000309.

Вступ. Шалений ритм життя, стреси та інші негаразди сприяють зниженню кількості жінок, які вигодовують малят грудним молоком. Разом з тим збільшується асортимент молочних сумішей, які містять ізолят соєвого білка – джерело фітоестрогенів (ФЕ), зокрема, геністеїну та дайдзеїну. Ці ізофлавоноїди відомі дослідникам як агенти зі слабкою естрогенною активністю, що здатні викликати несприятливі наслідки для здоров'я, особливо за умов уживання у критичні періоди розвитку, одним із яких є молочне вигодовування [7, 9]. Зв'язування ФЕ з рецепторами естрогенів у цей критичний період може викликати транзиторні або перманентні зміни у процесах розвитку, зокрема, репродуктивної системи [3, 6, 13]. Результати досліджень, проведених на тваринах, показали, що ефекти ФЕ змінюються в залежності від виду, статі, шляху введення, дози і часу експозиції [10]. Так відомо, що вживання геністеїну у період лактації викликає у дорослих самок гіперестрогенію у дієструсі [8], але це не дає уявлення про наявність та характер циклічних змін концентрації статевих гормонів.

Метою роботи було комплексне дослідження тривалості та структури естрального циклу, його гормональних характеристик і плідності у самок щурів, які у період молочного вигодовування отримували суміш ФЕ.

Об'єкт і методи дослідження. Досліджено дорослих самок-щурів популяції Вістар, матері яких з 3-ї по 21-у добу після пологів отримували з кормом суміш ФЕ (група ФЕ; n=10) у максимально нешкідливій дозі геністеїну (100 мг/кг маси тіла) [12]. Контролем були інтактні самки щурів відповідного віку (n=10).

Репродуктивну функцію оцінювали у 4-міс. віці [2]. Тривалість і фазову структуру естрального циклу вивчали за цитологією вагінальних мазків впродовж 16 діб. Фертильність самок оцінювали після парування з інтактними самцями. Запліднених самок знеживлювали шляхом швидкої декапітації на 20-у добу вагітності, визначали рівень внутрішньоутробних втрат. Рівень естрадіолу (E2), тестостерону (T) та прогестерону (Δ_4P) в сироватці крові визначали за стадіями естрального циклу (у метаеструсі,

дієструсі, проєструсі) за допомогою тест-наборів для імуноферментного аналізу фірм DRG (США) та АлкорБио (Росія). Вимірювання проводили за допомогою ІФА-аналізатора Stat FAX.

Статистичну значущість різниці між групами оцінювали за критеріями Ст'юдента й Манна-Вітні, вважали значущими при $P \leq 0,05$ [4].

Результати досліджень та їх обговорення. Загальна тривалість та фазова структура естрального циклу самок групи ФЕ статистично значуще не відрізнялися від таких у щурів групи Контроль, окрім частоти тічки, яка статистично значуще зменшувалася ($2,9 \pm 0,1$ проти $3,7 \pm 0,2$ рази у контролі за період спостереження; $P < 0,05$). При цьому у піддослідних самок рівень Δ_4P в сироватці крові (у досліджуваних стадіях) статистично значуще не змінювався; E2 (у стадіях метаеструсі та дієструсі) – зростав на 159 та 148 % ($P < 0,05$), відповідно, порівняно з такими у самок групи Контроль (рис. 1). І, якщо у останніх рівень E2 в стадії проєструс перевищував його рівень в стадії дієструс на 153,9 % ($P < 0,05$), що відповідає функціональним особливостям організму щурів [5], то в групі ФЕ цей показник в проєструсі був більшим лише на 7 % на тлі незміненого рівня T. Тобто, у фітоестрогенізованих самок мало місце «згладжування» овуляторного піку E2. Відомо, що утворення E2

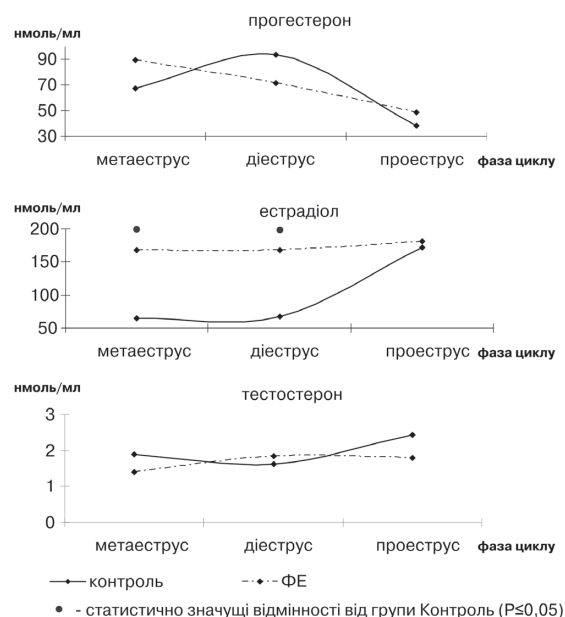


Рис. 1. Рівень статевих гормонів самок групи ФЕ.

здійснюється у фолікулах, що дозрівають, за рахунок ароматизації Т під контролем ФСГ (фолікулостимулюючий гормон) [1]. Імовірно, у гіпофізі, збільшення відносної маси якого ми спостерігали у самок групи ФЕ (4,3±0,2 проти контролю 3,7±0,2 мг/100 г м. т.; P<0,05), накопичуються гонадотропіни, зокрема ФСГ, який прискорює метаболізм Т призводячи до гіперестрогенізації.

Порушення гормональної регуляції репродуктивної системи віддзеркалювалося на плодючості самок. Так, у тварин групи ФЕ спостерігалось підвищення передімплантаційної загибелі зародків майже в чотири рази (P<0,05) порівняно з контрольною групою тварин (рис. 2). І, як наслідок цього, збільшувалися внутрішньоутробні втрати у піддослідних самок, що призвело до зниження загальної

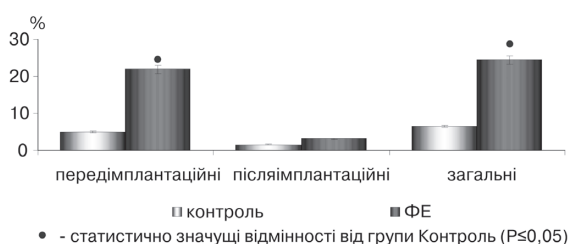


Рис. 2. Показники внутрішньоутробних втрат самок групи ФЕ.

кількості живих плодів приблизно на 22 % (8,4±0,8 проти 10,2±0,6 в контролі; P≤0,05) порівняно з таким у щурів групи Контроль.

Втрата запліднених яйцеклітин до імплантації – природне явище, яке пов'язане з селекцією аномальних гамет і зародків. У нашому дослідженні порушення процесу імплантації може бути за рахунок зниження якості яйцеклітин. Адже відомо, що у самок, які отримували ФЕ неонатально, у дорослому віці спостерігали появу поліоцитних фолікулів в яєчниках [11]. Більш того дослідники вказують на несприятливі умови середовища яйцепроводу, внаслідок чого зиготи не потрапляють до матки, а гинуть на чотирьохклітинній стадії бластоцисти [11].

Висновки. Фітоестрогенізація самок у максимально безпечній дозі в період молочного вигодовування у дорослому віці:

1) порушує патерн гормональних змін впродовж естрального циклу;

2) призводить до утворення неповноцінних яйцеклітин, погіршення імплантації зигот, виношування плодів та зменшення загальної їх кількості.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому було б доцільно оцінити стан яйцеклітин фітоестрогенізованих в період молочного вигодовування самок, що дасть змогу пояснити отримані результати.

Список літератури

1. Бабичев, В. Н. Нейро-гормональная регуляция овариального цикла [Текст] / В. Н. Бабичев. – М. : Медицина, 1984. – 240 с.
2. Бишовець, Т. Ф. Експериментальне вивчення ембріотоксичної дії лікарських засобів // Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / за ред. О.В. Стефанова. – К., 2001. – С. 115-138.
3. Вплив стресування, фіто- та естрогенізації на розвиток щурят періоду молочного вигодовування [Текст] / Н. О. Карпенко, Є. М. Коренєва, Е. Є. Чистякова [и др.] // Ендокринна патологія у віковому аспекті : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. уч., Харків, 28-29 жовт. 2010 р. – Х., 2010. – С. 49-50.
4. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2001. – 408 с.
5. Проблема нормы в токсикологии [Текст] / И. М. Трахтенберг, Р. Е. Сова, В. О. Шефтель [и др.]. – М. : Медицина, 1991. – 205 с.
6. Acute and chronic effects of oral genistein administration in neonatal mice [Text] / M. A. Cimafranca, J. Davila, G. C. Ekman [et al.] // J. Biol. Reprod. – 2010. – Vol. 83, № 1. – P. 114-121.
7. Bar-El, D. S. Soy as an endocrine disruptor: cause for caution? Text / D. S. Bar-El, R. Reifen // J. Pediatr Endocrinol Metab. – 2010. – Vol. 23, № 9. – P. 855-861.
8. Effects of lactational exposure to soy isoflavones on reproductive system in neonatal female rats [Text] / Z. Liu, X. Zhang, L. Li [et al.] // J. Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol. – 2008. – Vol. 102, № 3. – P. 317-324.
9. Exposure to phytoestrogens in the perinatal period affects androgen secretion by testicular Leydig cells in the adult rat [Text] / B. T. Akingbemi, T. D. Braden, B. W. Kemppainen [et al.] // Endocrinology. – 2007. – Vol. 148, № 9. – P. 4475-4488.
10. Mechanism of phytoestrogens action in reproductive processes of mammals and birds [Text] / L. Dusza, R. Ciereszko, D. J. Skarzyński [et al.] // J. Biol. Reprod. – 2006. – № 6, Suppl 1. – P. 151-174.
11. Neonatal exposure to genistein disrupts ability of female mouse reproductive tract to support preimplantation embryo development and implantation [Text] / W. N. Jefferson, E. Padilla-Banks, E. H. Goulding [et al.] // J. Biol. Reprod. – 2009. – Vol. 80, № 3. – P. 425-431.
12. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Genistein (CAS No. 446-72-0) in Sprague-Dawley Rats (Feed Study) [Text] // J. Nat. Toxicol. Program. – 2008. – Vol. 545. – P. 1-240.
13. Oral exposure to genistin, the glycosylated form of genistein, during neonatal life adversely affects the female reproductive system [Text] / W. N. Jefferson, D. Doerge, E. Padilla-Banks [et al.] // J. Environ Health Perspect. – 2009. – Vol. 117, № 12. – P. 1883-1889.

УДК 612.621.38:612.621.31+612.663

ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАН ТА ПЛІДНІСТЬ САМОК ЩУРІВ, ЯКІ В НЕОНАТАЛЬНИЙ ПЕРІОД ОТРИМУВАЛИ ФІТОЕСТРОГЕНИ

Чистякова Е. Є., Сомова О. В., Карпенко Н. О.

Резюме. Досліджено репродуктивну функцію самок щурів, матері яких отримували з кормом суміш ФЕ у дозі 100 мг/кг маси тіла з 3 по 21 добу після пологів. У дорослих самок знайдено зміни гормонального профілю впродовж естрального циклу, зменшення плодючості за рахунок погіршення оогенезу, процесів імплантації ембріонів та їх життєздатності.

Ключові слова: молочне вигодовування, фітоестрогени, естральний цикл, гормони, плідність.

УДК 612.621.38:612.621.31+612.663

ГОРМОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЛОДОВИТОСТЬ САМОК КРЫС, КОТОРЫЕ В НЕОНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД ПОЛУЧАЛИ ФИТОЭСТРОГЕНЫ

Чистякова Э. Е., Сомова Е. В., Карпенко Н. А.

Резюме. Исследована репродуктивная функция самок крыс, матери которых получали с кормом смесь фитоэстрогенов в дозе 100 мг/кг массы тела с 3 по 21 день после родов. У взрослых самок обнаружено изменение гормонального профиля в течение эстрального цикла, уменьшение плодовитости за счет ухудшения оогенеза, процессов имплантации эмбрионов и их жизнеспособности.

Ключевые слова: молочное вскармливание, фитоэстрогены, эстральный цикл, гормоны, плодовитость.

UDC 612.621.38:612.621.31+612.663

The Hormonal State And Fertility Of Female Rats Were Phitoestrogenized During Suckling

Chistyakova E. Ye., Somova O. V., Karpenko N. O.

Summary. The reproductive function of adult rats exposed to phytoestrogens during suckling has been examined. The lactation female rats were treated by phytoestrogens in a dose of 100 mg/kg body mass from 3rd till 21st day after whelping. The adult females were characterized by the change of hormonal profile in the different stages of estrus cycle, the decrease of fecundity as a result of epy disorder in oogenesis, embryo implantation and decrement of vitality of fetuses.

Key words: suckling, phytoestrogens, estrous cycle, hormones, fecundity.

Стаття надійшла 29.06.2011 р.