

П.В. Сініцин

## Вплив верапамілу на норадренергічну реактивність гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи у дорослих неонатально андрогенізованих самиць щурів

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, відділ ендокринології репродукції та адаптації

**Ключові слова:** верапаміл • гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальна система • неонатальна андрогенізація

**Р**оль статевих гормонів в регуляції функціональної активності гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи (ГГАС) у дорослих тварин давно встановлена, проте досі залишається нез'ясованою роль стероїдзалежного розвитку мозку в організації нейроендокринної системи, що контролює функцію ГГАС. Клітинні та молекулярні механізми функціональних порушень нейроендокринної системи також залишаються майже невідомими. Одним із таких механізмів може бути регуляція процесів нейрогенезу іонами кальцію. Беручи до уваги ключову роль внутрішньоклітинних іонів кальцію в процесах нейрогенезу, можна припустити їх можливу участь у програмуванні андрогензалежної нейроендокринної патології.

**Мета дослідження:** 1) вивчити можливий програмувальний вплив андрогенів в неонатальному періоді на норадренергічну реактивність ГГАС у самиць щурів статевозрілого віку; 2) дослідити особливості реакції на центральну норадренергічну стимуляцію у неонатально андрогенізованих самок щурів, які впродовж п'яти діб постнатального життя (з 3-ої по 7-му добу) отримували блокатор кальцієвих каналів верапаміл (0,5 мг/кг).

**Матеріали та методи.** Дослідження були проведені на самицях 8-місячного віку, які перебували на стадії еструсу (групи контрольних самиць, самиць, що отримували верапаміл, та андрогенізованих самиць, що отримували верапаміл) або мали персистентний еструс (група неонатально андрогенізованих самиць). У ненаркотизованих статевозрілих самиць, що вільно пересувались у клітці, було вивчено норадренергічну реактивність ГГАС. Для цього самицям заздалегідь у третій шлуночок мозку під стереотаксичним контролем було імплантовано сталеву спрямовуючу канюлю, а у праву зовнішню яремну вену введено силастиковий катетер. Інфузію норадреналіну (10 мкг у 2 мкл) проводили протягом 1 хв. Зразки крові для визначення вмісту кортикостерону відбирали із катетера до та через 30, 60 і 90 хв після інфузії норадреналіну. Рівень кортикостерону в плазмі крові визначали за флюориметричним мікрометодом.

**Результати та їх обговорення.** У контрольних самиць у відповідь на введення норадреналіну в 3-й шлуночок мозку на 30-й хв достовірно (в 1,6 разу) підвищувався рівень

кортикостерону в плазмі крові, який поступово, починаючи з 60-ї хв., повертався до нормального. Майже така ж реакція кори надниркових залоз на центральну норадренергічну стимуляцію, проте, дещо подовжена у часі (повернення рівня гормону до базального відбувалось на 90-й хв), спостерігалась і при самотійному застосуванні верапамілу.

У неонатально андрогенізованих самиць внутрішньошлуночкова інфузія норадреналіну не спричинила суттєвого зростання рівня кортикостерону в плазмі крові. Введення верапамілу андрогенізованим самицям в неонатальному періоді відновлювало у них в цілому нормальний тип адренкортикальної реакції.

Приріст рівня кортикостерону в плазмі крові у відповідь на норадренергічну стимуляцію гіпоталамуса, тобто амплітуда адренкортикальної реакції ГГАС, у контрольних самиць був більш ніж у чотири рази вищим, ніж у андрогенізованих тварин і не відрізнявся від такого у самиць, що отримували лише верапаміл або верапаміл на тлі дії екзогенного тестостерону.

Отже, наведені дані дають підставу стверджувати про порушення норадренергічної реактивності ГГАС у дорослих самиць щурів під впливом введення ТП в неонатальному періоді. Цілком ймовірно, що відсутність адренкортикальної реакції на центральну норадренергічну стимуляцію у андрогенізованих самиць є результатом безпосередньої маскулізуючої дії андрогенів на нервові центри регуляції функціонування ГГАС. У всякому випадку, було знайдено зменшення експресії мРНК аргінін-вазопресину та кортиколіберину і підвищення мРНК глюкокортикоїдних рецепторів в паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса у неонатально андрогенізованих самиць щурів, що має наслідком послаблення адренкортикальної реакції у них на гострий стрес.

**Висновок.** Отримані дані свідчать про наявність протекторного впливу блокатора кальцієвих каналів верапамілу, застосованого в неонатальному періоді, на норадренергічну реактивність ГГАС у дорослих неонатально андрогенізованих самиць, а отже про залучення кальцій-залежних механізмів до регуляції функціональної активності ГГАС.