

УДК 612.647/.447

ВЛИЯНИЕ ГИПОПАРАТИРЕОЗА БЕРЕМЕННЫХ НА ВОЗРАСТНУЮ ДИНАМИКУ УРОВНЯ ПРОГЕСТЕРОНА В КРОВИ У ИХ ПОТОМКОВ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

Кобзева Марина Валерьевна, преподаватель, Ставропольский базовый медицинский колледж, Российская Федерация, 355031 г. Ставрополь, ул. Серова, 279, kobzeva-78@mail.ru

Джандарова Тамара Исмаиловна, доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой анатомии и физиологии, Северо-Кавказский федеральный университет, Российская Федерация, 355009, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1, корп. 23, tdzhandarova@ncfu.ru

В работе представлены результаты экспериментального исследования влияния гипопаратиреоза матери во время беременности на возрастную динамику уровня прогестерона в крови у её потомков в постнатальном онтогенезе. Исследования выполнены на потомках крыс, внутриутробное развитие которых протекало на фоне гипопаратиреоза матери в 1-й, 7-й, 30-й, 90-й и 180-й дни после рождения. Дефицит паратгормона в организме животных материнского поколения создавали путём удаления околицитовидных желёз с помощью аппарата электрохирургического высокочастотного (ЭХ-30) в режиме коагуляции. Контролем служили потомки интактных крыс соответствующих возрастных периодов онтогенеза. У всех крыс определяли содержание прогестерона в крови. Для этого использовали набор реагентов DRG (Германия) и микростриповый фотометр для иммунного анализа «STAT FAX 303 Plus». Установлено, что у потомков, внутриутробное развитие которых протекало на фоне гипопаратиреоза матери, в первые дни после рождения уровень прогестерона в крови оказывался достоверно высоким, а в последующие периоды онтогенеза – достоверно низким по сравнению с аналогичными данными у потомков контрольных крыс. Несомненно, это может отразиться на становлении не только репродуктивной системы, но и эмбриональном развитии головного мозга.

Ключевые слова: гипопаратиреоз, материнское поколение, беременность, прогестерон, потомки, внутриутробное развитие, постнатальный период, онтогенез, возрастная динамика, гипокальциемия

THE EFFECT OF HYPOPARATHYROIDISM PREGNANT ON THE AGE DYNAMICS OF THEIR OFFSPRING IN POSTNATAL ONTOGENESIS

Kobzeva, Marina Valerievna, Lecturer, Stavropol Basic Medical College, 279 Serova St., Stavropol, 355031, Russian Federation, kobzeva-78@mail.ru

Dzhandarova Tamara Ismailovna, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Anatomy and Physiology, North-Caucasian

Federal University, 1, bldg. 23, Pushkina St., Stavropol, 355009, Russian Federation, tdzhandarova@ncfu.ru

The paper presents the results of an experimental study of the effect of hypoparathyroidism mothers during pregnancy on the age dynamics of the level of progesterone in the blood of her offspring in postnatal ontogenesis. The studies were performed in the offspring of rats, prenatal development which proceeded on the background of hypoparathyroidism mother in the 1st, 7th, 30th, 90th and 180th days after birth. Deficiency of parathyroid hormone in animals of the parent generation created by removal of parathyroid glands using high-frequency electrosurgical device (EH-30) in the mode of coagulation. Controls were the descendants of the intact rats of the respective age periods of ontogenesis. All rats were determined the content of progesterone in the blood. It used a set of reagents DRG (Germany) and microstrip photometer for immune analysis, "STAT FAX 303 Plus". It was found that the offspring, prenatal development which proceeded on the background of hypoparathyroidism mothers in the first days after birth the level of progesterone in the blood were significantly higher, and in subsequent periods of ontogeny is significantly low compared to similar data from the descendants of the control rats. This, of course, can affect the development of not only the reproductive system but also the embryonic development of the brain.

Keywords: hypoparathyroidism, maternal generation, pregnancy, progesterone, offspring, prenatal development, postnatal period of ontogenesis, age dynamics, hypocalcemia

Как известно, функциональная роль прогестерона в организме не ограничивается регуляцией репродуктивной системы. Он оказывает релаксирующее, спазмолитическое действие на гладкие миоциты сосудов, большинства органов, снижает риск развития сосудистых атеросклеротических изменений. Кроме того, прогестерон и его метаболиты – аллопрегнанолон и прегненолон – входят в так называемую группу гормонов-нейростероидов, которые обеспечивают функционирование разнообразных мозговых структур, а именно гипоталамуса, гипофиза, мозжечка и других отделов и биосинтез в них [10]. Они являются агонистами γ -аминомасляной кислоты и связываются с её рецепторами в мозговых структурах, проявляют как седативные влияния, к примеру снижение чувства тревоги, сонливость, так и оказывают противоположный эффект, а именно вызывать бессонницу, раздражительность, агрессию, потерю контроля. Прогестерон и его производные также влияют на память, когнитивную функцию, сексуальное поведение, эмоции, температуру тела, в антиноцицептивном ответе [6].

Прогестерон может влиять и на рецепторы других гормонов, оказывая при этом стимулирующее либо ингибирующее действие. Например, известна его роль в блокировании действия глюкокортикоидов [7]. Физиологические концентрации прогестерона активируют рецепторы к ЛГ в клетках Лейдига и тем самым стимулируют секрецию тестостерона [8]. При экспериментальном моделировании условий гиперпрогестеронемии происходит угнетение секреции тестостерона, эстрадиола, пролактина, ЛГ, ФСТ, в то время как влияния на гормоны щитовидной железы не установлено [9].

В наших исследованиях было установлено, что при гипопаратиреозе матери во время беременности происходило существенное снижение уровней кортикостероидов, эстрадиола и тестостерона в крови у потомков после

рождения вплоть до 6-месячного возраста [4]. Исследование нами динамики содержания прогестерона в крови во время беременности, показало, что гипопаратиреоз у беременных крыс сопровождается существенным снижением уровня прогестерона в течение всей беременности. Выявленные нарушения динамики прогестерона в крови во время беременности при этом, несомненно, связаны с дефицитом кальция в организме [3].

Исходя из выше сказанного, целью нашей работы было изучение возрастной динамики уровня прогестерона в крови у потомков крыс, беременность которых протекала на фоне гипопаратиреоза.

Материалы и методы исследования

Исследования проводили на потомках белых лабораторных крыс линии Вистар. При выполнении эксперимента полностью соблюдались международные принципы Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным.

В эксперименте было использовано всего 148 крыс в разные возрастные периоды онтогенеза.

Для определения начала беременности у самок материнского поколения исследовали влагалищные мазки, и день обнаружения сперматозоидов во влагалищном мазке считали первым днем беременности. Дефицит паратгормона в организме животных материнского поколения создавали удалением околощитовидных желез с помощью аппарата электрохирургического высокочастотного (ЭХ-30) в режиме коагуляции.

В соответствии с целью крысы потомки были разделены на 2 группы:

- 1 – потомки интактных крыс;
- 2 – потомки крыс, у которых беременность протекала на фоне гипопаратиреоза.

Исходя из возрастных различий в развитии кальцийрегулирующих систем, исследования проводились у потомков в 1-й, 7-й, 30-й, 90-й и 180-й дни после рождения. У всех крыс определяли содержание прогестерона в крови. Для этого использовали набор реагентов DRG («ДРГ ИНСТРУМЕНТ, Г.М.Б.Х.», Германия) и микростриповый фотометр для иммунного анализа «STAT FAX 303 Plus».

Результаты экспериментов подвергались вариационно-статистической обработке с использованием описательной статистики Microsoft Excel.

Результаты исследований и их обсуждение

Из полученных данных следует, что у новорождённых крысят контрольной группы содержание прогестерона в крови находилось в пределах $0,227 \pm 0,0012$ нмоль / л.

На 7-й день жизни у контрольных потомков уровень прогестерона в крови снижался до $0,17 \pm 0,0005$ нмоль / л, а в последующие периоды онтогенеза изменялся в пределах от $0,25 \pm 0,0013$ до $0,34 \pm 0,0017$ нмоль / л, что соответствовало их возрастным нормам.

У потомков, внутриутробное развитие которых протекало на фоне гипопаратиреоза матери, в первый день жизни выявлено достоверно более высокое значение уровня прогестерона в крови ($0,37 \pm 0,0015$ нмоль / л) по сравнению с данными, полученными у контрольных крысят. К 7-му дню жизни у крысят этой группы содержание прогестерона в крови снижалось до $0,28 \pm 0,0007$ нмоль / л, но оставалось на достоверно более высоком уровне по сравнению с данными контрольной группы данного возрастного периода. В последующие сроки онтогенеза (30-й, 90-й и 180-й дни после рождения) у потомков крыс, внутриутробное развитие которых протекало на фоне гипопаратиреоза матери, содержание прогестерона в крови было достоверно ниже по сравнению с данными у крыс контрольной группы соответствующих возрастных периодов.

Следует отметить, что выявленные нарушения уровня прогестерона у потомков, внутриутробное развитие которых проходило на фоне гипопаратиреоза и, соответственно, гипокальциемии, несомненно, связаны с недостаточностью кальцийрегулирующих систем у потомков в постнатальном онтогенезе [2]. С изменением уровня кальция в организме тесно связаны синтез и секреция кортикостероидов надпочечниками [2] и, возможно, прогестерона, учитывая его стероидную структуру. Тем более что прогестерон, синтезируемый яичниками женщины, участвует в синтезе многих других стероидных гормонов (глюкокортикоидов, половых стероидов). Также прогестерон тесно связан с гормонами надпочечников, которые вырабатываются при стрессе, усиливает потерю кальция во время беременности [1].

Учитывая тесную взаимосвязь стероидных гормонов и обмена кальция в организме, можно утверждать, что при гипопаратиреозе матерей во время беременности уровень прогестерона у потомков претерпевает существенные изменения, которые, в свою очередь, могут нарушить нормальное развитие не только репродуктивной системы, но и эмбриональное развитие головного мозга [5]. Поэтому выявление и оценка отклонений в обмене макро- и микроэлементов являются перспективным направлением современной физиологии и медицины, позволяющим подойти к решению ряда теоретических и практических вопросов, существенно влияющих на показатели здоровья населения.

Таким образом, у потомков, внутриутробное развитие которых протекало на фоне гипопаратиреоза матери, в первые дни после рождения уровень прогестерона в крови оказывался достоверно высоким, а в последующие периоды онтогенеза – достоверно низким по сравнению с аналогичными данными у потомков контрольных крыс. Это, несомненно, может отразиться на становлении не только репродуктивной системы, но и эмбриональном развитии головного мозга.

Список литературы

1. Березовская, Е. П. Гормонотерапия в акушерстве и гинекологии: иллюзии и реальность / Е. П. Березовская. – Харьков : КЛІНІКОМ, 2014. – 600 с.
2. Джандарова Т. И. Зависимость кальциевого обмена и развития гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы потомства от обеспеченности организма матери

паратгормоном и витамином Д во время беременности : автореф. дис. ... канд. биол. наук / Т. И. Джандарова. – Москва, 1994. – 24 с.

3. Кобзева, М. В. Влияние гипопаратиреоза на уровень прогестерона в крови во время беременности / М. В. Кобзева, Т. И. Джандарова, Л. О. Ануфриенко, А. П. Попова, Д. И. Зуева // Вестник научных конференций. Перспективы развития науки и образования: по материалам международной научно-практической конференции. – Тамбов : Консалтинговая компания Юком, 2016. – № 4–3 (8). – 124 с.

4. Кобзева, М. В. Особенности возрастной динамики кортикостероидов, эстрадиола и тестостерона в крови у потомков от крыс-матерей с гипопаратиреозом / М. В. Кобзева, Т. И. Джандарова // Наука. Инновации. Технологии. – 2016. – № 2. – С. 197–202.

5. Charalampopoulos, I. Neurosteroids as modulators of neurogenesis and neuronal survival / I. Charalampopoulos, E. Remboutsika, A. N. Margioris // Trends Endocrinol Metab. – 2008. – Vol. 19, № 8. – P. 300–307.

6. Deutsch, E. R. Progesterone's role in neuroprotection, a review of the evidence / E. R. Deutsch, T. R. Espinoza, F. Atif, E. Woodall, J. Kavlor, D. W. Wrigh // Brain Res. – 2013, Sep 12. – № 1530. – P. 82–105.

7. El-Hefnawy, T. Progesterone can participate in down-regulation of the luteinizing hormone receptor gene expression and function in cultured murine Leydig cells / T. El-Hefnawy, I. Huhtaniemi // Mol. Cell. Endocrinol. – 1998, Feb. – № 137 (2). – P. 127–138.

8. Jeyaraj, D. A. Progesterone induced modulations of serum hormonal profiles in adult male and female rats / D. A. Jeyaraj, R. R. Mani Maran, M. M. Aruldas, P. Govinda-rajulu // Endocr. Res. – 2001, Feb – May. – № 27 (1–2). – P. 223–232.

9. Manna P. R. Regulation of Leydig cell steroidogenesis by extracellular signal-regulated kinase 1/2: role of protein kinase A and protein kinase C signaling / P. R. Manna, Y. Jo, D. M. Stocco // J. Endocrinol. – 2007, Apr. – № 193 (1). – P. 53–63.

10. Schumacher, M. L. Steroid hormones and neurosteroids in normal and pathological aging of the nervous system / M. L. Schumacher, S. Weill-Engerer. P. Liere, P. Robert, R. Franklin, L. M. Garcia-Segura, J. J. Lambert, W. Mayo, R. C. Melcangi, A. Parducz, U. Suter, C. Carclli, E. E. Baulicu, Y. Akwa // Progress in Neurobiology. – 2003, Sep. – № 71 (1). – P. 3–29.

References

1. Berezovskaya, E. P. *Gormonoterapiya v akusherstve i ginekologii: illyuzii i realnost* [Hormonotherapy in obstetrics and gynecology: illusions and reality]. Kharkov, KLINIKOM Publ. House, 2014, 600 p.

2. Dzhandarova T. I. *Zavisimost kaltsiyevogo obmena i razvitiya gipotalamo-gipofizarno-nadpochechnikovoy sistemy potomstva ot obespechennosti organizma materi paratgormonom i vitaminom D vo vremya beremennosti* [Dependence of calcium metabolism and the development of the hypothalamic-pituitary-adrenal system of offspring from the provision of the mother's body with parathyroid hormone and vitamin D during pregnancy]. Moscow, 1994, 24 p.

3. Kobzeva, M. V., Dzhandarova, T. I., Anufriyenko, L. O., Popova, A. P., Zuyeva, D. I. *Vliyaniye gipoparatireoza na uroven progesterona v krovi vo vremya beremennosti* [The influence of hypoparathyroidism on the level of progesterone in the blood during pregnancy]. *Vestnik nauchnykh konferentsiy. Perspektivy razvitiya nauki i obrazovaniya: po materialam mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Bulletin of the scientific conferences. Prospects of development of science and education: materials of international scientific-practical conference]. Tambov, Yukom Publ. House, 2016, no 4–3 (8), 124 p.

4. Kobzeva, M. V., Dzhandarova, T. I. *Osobennosti vozrastnoy dinamiki kortikosteroidov. estradiola i testosterona v krovi u potomkov ot krys-materey s gipoparatireozom* [Features of the age-related dynamics of corticosteroids, estradiol and

testosterone in the blood of offspring from mother rats with hypoparathyroidism]. *Nauka. Innovatsii. Tekhnologii* [Science. Innovation. Technology], 2016, no 2, pp. 197–202.

5. Charalampopoulos, I., Remboutsika, E., Margioris, A. N. Neurosteroids as modulators of neurogenesis and neuronal survival. *Trends Endocrinol Metab.*, 2008, vol. 19, no 8, pp. 300–307.

6. Deutsch, E. R., Espinoza, T. R., Atif, F., Woodall, E., Kavlur, J., Wrigh, D. W. Progesterone's role in neuroprotection, a review of the evidence. *Brain Res.*, 2013, Sep 12, no 1530, pp. 82–105.

7. El-Hefnawy, T., Huhtaniemi I. Progesterone can participate in down-regulation of the luteinizing hormone receptor gene expression and function in cultured murine Leydig cells. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1998, Feb, no 137 (2), pp. 127–138.

8. Jeyaraj, D. A., Mani Maran, R. R., Aruldas, M. M., Govinda-rajulu, P. Progesterone induced modulations of serum hormonal profiles in adult male and female rats. *Endocr. Res.*, 2001, Feb – May, no 27 (1–2), pp. 223–232.

9. Manna, P. R., Jo, Y., Stocco, D. M. Regulation of Leydig cell steroidogenesis by extracellular signal-regulated kinase 1/2: role of protein kinase A and protein kinase C signaling. *J. Endocrinol.*, 2007, Apr, no 193 (1), pp. 53–63.

10. Schumacher, M. L., Weill-Engerer, S., Liere, P., Robert, P., Franklin, R., Garcia-Segura, L. M., Lambert, J. J., Mayo, W., Melcangi, R. C., Parducz, A., Suter, U., Carclli, C., Baulicu, E. E., Akwa, Y. Steroid hormones and neurosteroids in normal and pathological aging of the nervous system. *Progress in Neurobiology*, 2003, Sep, no 71 (1), pp. 3–29.