УДК 616.89-008.447-092.9:[577.175.624+577.175.44]

І.М. Васильєва

Харківський національний медичний університет

КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ВМІСТОМ ТЕСТОСТЕРОНУ І ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ У ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП З АЛЬТЕРНАТИВНИМИ ТИПАМИ ПОВЕДІНКИ

Досліджено кореляційні зв'язки між вмістом тестостерону і тиреоїдних гормонів у щурів різних вікових груп з альтернативними типами поведінки. У агресивних щурів виявлено високу позитивну кореляцію між вмістом тестостерону і тироксину (T_4) в усіх вікових групах, вмістом тестостерону і трийодтироніну (T_3) – лише у зрілому репродуктивному віці. У субмісивних щурів виявлено високий негативний зв'язок між вмістом тестостерону і T_3 лише в молодому репродуктивному віці. Кореляційні зв'язки між вмістом гормонів T_3 і T_4 відсутні у самців усіх вікових груп та різних типів поведінки, проте у субмісивних щурів молодого і зрілого репродуктивного періоду негативний зв'язок між T_3 і T_4 був на межі статистичної вірогідності.

***Ключові слова**: тестостерон; тироксин; трийодтиронін; агресивні, урівноважені та субмісивні самці щурів.*

Дослідження генетично детермінованих особливостей нейрогуморального статусу у тварин, схильних до агресивного або субмісивного типу поведінки, а також визначення периферійних маркерів цих особливостей має велике значення для попередження розвитку таких станів у людей.

Відомо, що деякі поведінкові реакції лише частково сполучені з процесами розмноження або не мають до них прямого відношення (пара- та екстрасексуальні реакції), проте чітко диференційовані за статтю. Зокрема, до таких реакцій належить агресивність. У щурів і мишей внутрішньо- та міжвидова агресивність щонайменше в 10 разів частіше виявляється у самців, ніж у самок [1]. При цьому вона виявляється незалежно від присутності чи відсутності самок, тобто не має вираженого сексуального характеру. Тестостерон впливає на сексуальну та агресивну поведінку у самців, перетворюючись у мозку на естрадіол [2, 3].

З іншого боку, під час внутрішньоутробного розвитку та раннього неонатального періоду тиреоїдні гормони стимулюють проліферацію, диференціацію, міграцію нейронів і гліальних клітин [4], беруть участь у процесах синаптогенезу і мієлінізації нервових волокон [5, 6], підвищують синтез нейротрофінів і впливають на експресію їх рецепторів [7, 8], змінюють метаболізм і швидкість кругообігу різних нейромедіаторів [9]. Основний ефект тиреоїдних гормонів на ЦНС дорослих пов'язаний з їхнім впливом на нейромедіаторну нейрональну передачу, включаючи серотонін і катехоламіни [10]. Тому тиреоїдні гормони можуть залучатися до формування альтернативних типів поведінки.

Метою роботи було дослідження кореляційних зв'язків між вмістом тестостерону і тиреоїдних гормонів у щурів різних вікових груп з альтернативними типами поведінки.

Матеріал і методи. Робота виконана на 76 самцях лінії Вістар різного віку (трьох-, шести- та дванадцятимісячних), які утримувались у стандартних умовах віварію. Згідно з класифікацією вікових груп лабораторних тварин [11] щури тримісячного віку належать до II періоду (періоду статевого дозрівання, ювенільного); щури шестита дванадцятимісячного віку – до III періоду – репродуктивного (до молодого та зрілого відповідно).

Для розподілу тварин на групи з альтернативними типами поведінки було використано модель емоційного стресу «Сенсорний контакт» [12, 13]. Згідно з цією моделлю щури протягом п'яти діб знаходились в умовах індивідуального утримання з метою попередження ефекту групової взаємодії. Потім щури утримувались два дні в експериментальних клітках, розділених навпіл прозорою перегородкою з отворами, що за-

© *І.М. Васильєва, 2012*

безпечувало умови сенсорного контакту. Тестування типу поведінки починали через два дні після адаптації тварин до нових умов утримання та сенсорного знайомства. На період тестування перегородку забирали на 10 хв. Тестування проводили протягом 10 днів у другій половині дня (14.00–16.00). Відповідно до результатів тестування тварин було розподілено на три групи: агресивні, урівноважені та субмісивні. Через 20 годин після останнього тестування тварин декапітували гільйотинним ножем.

Дослідження вмісту тестостерону, тироксину (T_4) та трийодтироніну (T_3) проводили імуноферментним методом за допомогою наборів «Алкор Біо» (Санкт-Петербург).

Статистичний аналіз отриманих результатів проведено з використанням U-критерію Манна–Уітні та критерію Стьюдента–Фішера, в залежності від виду розподілу досліджуваних показників. Проведено кореляційний аналіз досліджуваних параметрів.

Результати та їх обговорення. Отримані результати свідчать про істотні зміни у вмісті тестостерону в плазмі крові щурів різного віку (табл. 1).

У щурів як із субмісивним, так і з агресивним та урівноваженим типами поведінки вміст тестостерону вірогідно зростав у віці 6 місяців порівняно з віком 3 місяці та зменшувався у віці 12 місяців порівняно з віком 6 місяців. Незалежно від віку у щурів з агресивним типом поведінки вміст гормону був достовірно вищий, ніж у щурів із субмісивним типом поведінки (табл. 1). Найбільш значні зміни спостерігаються у віці 6 місяців.

При дослідженні тиреоїдних гормонів не виявлено змін вмісту T_3 у субмісивних щурів і вмісту T_4 у агресивних щурів у залежності від віку (табл. 2).

Таблиця 1. Вміст тестостерону в плазмі крові щурів різного віку з альтернативними типами поведінки, нмоль/л

Вік тварин, міс	Тварини за типом поведінки	n	Me	Квартілі 25 %; 75 %
3	Урівноважені	9	7,30	6,60; 9,80
	Субмісивні	7	3,00*	2,50; 4,40
	Агресивні	8	20,90*#	19,70; 30,60
6	Урівноважені	9	17,80	17,40; 21,30
	Субмісивні	8	6,30*	3,90; 10,05
	Агресивні	9	44,90*#	38,70; 48,00
12	Урівноважені	9	7,90	7,30; 8,30
	Субмісивні	8	2,70*	1,55; 4,05
	Агресивні	8	16,05*#	14,20; 19,40

Примітка. $p<0,05$; * порівняно з щурами з урівноваженим типом поведінки, # з субмісивним типом поведінки.

Тут і в табл. 2.

Таблиця 2. Вміст тироксину і трийодтироніну в плазмі крові щурів різного віку з альтернативними типами поведінки, нмоль/л

Вік тварин, міс	Тварини за типом поведінки	n	Тироксин		Трийодтиронін	
			Me	квартілі 25 %; 75 %	Me	квартілі 25 %; 75 %
3	Урівноважені	9	81,80	74,70; 84,10	1,30	1,20; 1,30
	Субмісивні	7	74,90	65,70; 78,60	1,30	1,20; 1,30
	Агресивні	8	102,95*#	93,60; 108,10	1,40	1,30; 1,40
6	Урівноважені	9	98,00	91,30; 115,70	1,70	1,40; 2,00
	Субмісивні	8	97,05	96,00; 107,40	1,35*	1,20; 1,45
	Агресивні	9	106,10	105,30; 119,80	1,60#	1,40; 1,60
12	Урівноважені	9	73,60	64,90; 76,90	1,20	1,20; 1,40
	Субмісивні	8	59,50*	55,95; 63,30	1,20	1,20; 1,30
	Агресивні	8	100,00*#	81,95; 105,10	1,40*#	1,25; 1,60

Щури з альтернативними типами поведінки не відрізняються за вмістом T_3 у період статевого дозрівання та T_4 – в молодому репродуктивному періоді. В інших вікових групах рівень тиреоїдних гормонів був вищим у тварин з агресивним типом поведінки.

Кореляційний аналіз досліджених параметрів у агресивних щурів виявив дуже високу позитивну кореляцію між вмістом тестостерону та тироксину в усіх вікових групах, вмістом тестостерону та трийодтироніну – лише у зрілому репродуктивному віці (табл. 3).

що вказує на можливість позитивного впливу тестостерону на синтез тиреоїдних гормонів у самців з агресивним типом поведінки.

Згідно даним [15], андрогени впливають на ріст і диференціацію тироцитів, підвищуючи експресію андрогенних рецепторів, IGF-1 як у самців, так і у самок, тоді як естрогени забезпечують гендерну різницю, яка може реалізуватись поза експресією естрогенних рецепторів. Статеві гормони також модулюють функцію щитоподібної залози шляхом зміни кліренсу тироксинзв'язуючого глобуліну. У той час як введення естро-

Таблиця 3. Коефіцієнти кореляції між вмістом тестостерону і тироксину (T_4), тестостерону і трийодтироніну (T_3) в плазмі крові щурів з альтернативними типами поведінки

Вік тварин, міс	Тварини за типом поведінки		
	урівноважені	субмісивні	агресивні
	Між вмістом тестостерону і T_4		
3	-0,42; p>0,05	+0,59; p>0,05	+0,79; p<0,05
6	+0,58; p>0,05	+0,59; p>0,05	+0,82; p<0,01
12	-0,29; p>0,05	+0,61; p>0,05	+0,70; p=0,05
	Між вмістом тестостерону і T_3		
3	-0,53; p>0,05	+0,35; p>0,05	+0,48; p>0,05
6	-0,56; p>0,05	-0,89; p<0,01	+0,60; p>0,05
12	-0,37; p>0,05	-0,20; p>0,05	+0,72; p<0,05
	Між вмістом T_3 і T_4		
3	+0,24; p>0,05	+0,01; p>0,05	+0,43; p>0,05
6	-0,08; p>0,05	-0,70; p=0,06	+0,26; p>0,05
12	+0,36; p>0,05	-0,68; p=0,06	+0,66; p>0,05

У субмісивних щурів не виявлено статистично вірогідного зв'язку між вмістом тестостерону та T_4, а між вмістом тестостерону та T_3 спостерігався високий негативний зв'язок лише у молодому репродуктивному віці (табл. 3).

В урівноважених тварин не виявлено кореляційного зв'язку між досліджуваними параметрами.

Кореляційний зв'язок між вмістом гормонів T_3 та T_4 відсутній у самців усіх вікових груп та різних типів поведінки, проте у субмісивних щурів молодого та зрілого репродуктивного періоду негативний зв'язок між T_3 та T_4 був на межі статистичної вірогідності (табл. 3).

Тироксин є основним гормоном, що синтезується щитоподібною залозою [14]. Згідно з нашими даними, у агресивних щурів виявлено високу позитивну кореляцію між вмістом тестостерону й тироксину (табл. 3),

генів викликає підвищення концентрації тироксинзв'язуючого глобуліну в сироватці крові, терапія андрогеном призводить до зниження вмісту цього білка. Незважаючи на це, суб'єкти з нормально функціонуючою залозою підтримують клінічний та біохімічний еутиреоїдизм без змін вмісту T_4 чи тиреотропіну в сироватці крові. Навпаки, введення гонадальних стероїдів пацієнтам з тиреоїдними захворюваннями викликає значні біохімічні та клінічні зміни [16].

Трийодтиронін є біологічно активною формою тиреоїдних гормонів [14]. Близько 2/3 циркулюючого T_3 утворюється за допомогою дейодування T_4 у тканинах-мішенях, включаючи мозок [17–19]. Дейодування T_4 у ЦНС каталізується 5'-дейодиназою 2-го типу, яка у нормі забезпечує утворення 80 % усього T_3 [19]. Вважають, що при депресії зниження активності 5'-дейодинази 2-го типу призводить до зменшення утворення T_3,

який має потужну антидепресивну дію [20]. Ця гіпотеза підтверджується даними про підвищення вмісту T_4 та rT_3 при одночасному зниженні вмісту T_3 у спинномозковій рідині при депресії [21].

Можливо, що у субмісивних щурів зрілого репродуктивного періоду порушено процес синтезу, а в молодому репродуктивному періоді – процес дейодування. У доступній нам літературі не виявлено даних щодо впливу андрогенів на активність дейодинази. Зниження активності 5'-дейодинази 2-го типу при депресивних розладах пояснюють в основному дією гіперкортизолемії [22]. В той же час неможливо виключити і безпосередній вплив нейромедіаторного дисбалансу, що спостерігається при афективних порушеннях, на процес дейодування йодтиронінів. Так, у літературі існують дані про підвищення активності 5'-дейодинази 2-го типу в ЦНС при стимуляції β-адренорецепторів [23, 24]. Слід зазначити, що у разі гальмування 5'-дейодинази 2-го типу монодейодування T_4 здійснюється переважно 5'-дейодиназою 3-го типу, внаслідок чого утворюється більша порівняно з нормою кількість rT_3, який сам по собі є потужним інгібітором 5'-дейодинази 2-го типу [25].

Таким чином, у агресивних щурів можливий позитивний вплив тестостерону на синтез тиреоїдних гормонів, про що свідчить підвищений рівень тестостерону в плазмі крові та тісний позитивний зв'язок між тестостероном і тироксином. Існування майже статистично вірогідного негативного зв'язку між T_3 й T_4 у субмісивних самців, можливо, є механізмом захисту від гіпотиреоїдизму у цих тварин.

Список літератури

1. *Розен В. Б.* Половая дифференцировка функций печени / В. Б. Розен, Г. Д. Матарадзе, А. Н. Смирнов. – М. : Медицина, 1991. – 336 с.

2. Brain aromatase mRNA expression in two populations of peacock Blenny Salarice pavo with divergent mating system / D. Goncalves, J. Savaiva, M. Teles [et al.] // Horm. Behav. – 2010. – Vol. 57, № 2. – P. 155–161.

3. Sexual behavior activity tracks rapid changes in brain estrogen concentration / M. Taziaux, M. Keller, J. Bakker, J. Balthazart // J. Neurosci. – 2007. – Vol. 27, № 24. – P. 6563–6572.

4. *Roth B. L.* The multiplicity of serotonin receptors: uselessly diverse molecules or an embarrassment of riches? / B. L. Roth // Neuroscientist. – 2000. – Vol. 6, № 4. – P. 252–262.

5. *Moreau X.* Chronic effects of triiodothyronine in combination with imipramine on 5-HT transporter, 5-HT (1A) and 5-HT (2A) receptors in adult rat brain / X. Moreau, R. Jeanningros, P. Mazzala-Pomietto // Neuropsychopharmacology. – 2001. – Vol. 24, № 6. – P. 652–662.

6. *Verzin E.* Thyrotoxicosis and neurotoxic reaction to haloperidol / E. Verzin, B. Kaplan, J. V. Ashley // Am. Fam. Physician. – 1994. – Vol. 49, № 5. – P. 1077–1080.

7. Thyroid hormones affect neurogenesis in the dentate gyrus of adult rat / P. Ambrogini, R. Cuppini, P. Ferri [et al.] // Neuroendocrinology. – 2005. – Vol. 81, № 4. – P. 244–253.

8. *McAllister K. A.* Cellular and molecular mechanisms of dendrite growth / K. A. McAllister // Cerebral Cortex. – 2000. – Vol. 10, № 10. – P. 963–973.

9. Mood disorders, psychopharmacology and thyroid hormones / Q. Danilo, S. Gloger, S. Valdivieso [et al.] // Rev. Med. Chil. – 2004. – Vol. 132, № 11. – P. 1413–1424.

10. *Whybrow P. C.* A hypothesis of thyroid-catecholamine-receptor interaction / P. C. Whybrow, A. J. Prange Jr. // Arch. Gen. Psychiatry. – 1981. – Vol. 38. – P. 106–111.

11. Лабораторные животные / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. – К. : Вища шк., 1983. – С. 383.

12. *Kudryavtseva N. N.* The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviours male mice / N. N. Kudryavtseva //Aggres. Behav. – 1991. – Vol. 17, № 5. – P. 285–291.

13. *Васильєва І. М.* Оптимізація вибору контролю при використанні моделі «сенсорного контакту» / І. М. Васильєва, Л. Д. Попова // Эксперим. і клін. медицина. – 2010. – № 3. – С. 37–40.

14. *Palha J. A.* Transthyretin as a thyroid hormone carrier: function revised / J. A. Palha // Clin. Chem. Lab. Med. – 2002. – Vol. 40, № 12. – P. 1292–1300.

15. Is gender difference in postnatal thyroid growth associated with specific expression patterns of androgen and estrogen receptors? / J. A. Stanley, M. M. Aruldhus, P. B. Yuvaraju [et al.] // Steroids. – 2010. – Vol. 75, № 13–14. – P. 1058–1066.

16. *Tahboub R. S*ex steroids and the thyroid / R. Tahboub, B. M. Arafan // Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 23, № 6. – P. 769–780.

17. Kohrle J. Local activation and inactivation of thyroid hormones: the deiodinase family / J. Kohrle // Mol. Cell. Endocrinol. – 1999. – Vol. 151, № 1–2. – P. 103–119.

18. Клиническая биохимия / А. Я. Цыганенко, В. И. Жуков, В. В. Леонов, В. В. Мясоедов. – Харьков : Факт, 2005. – 456 с.

19. *Сапронов Н. С.* Нейрофизиологические эффекты тиреоидных гормонов / Н. С. Сапронов, О. О. Маслова // Психофарм. и биол. наркол. – 2007. – Т. 7, № 2. – С. 1533–1541.

20. *Yen P. M.* Physiological and molecular basis of thyroid hormone action / P. M. Yen // Physiological Reviews. – 2001. – Vol. 81, № 3. – P. 1097–1142.

21. *Kirkegaard C.* Free thyroxine and 3,3', 5'-triiodothyronine levels in cerebrospinal fluid of patients with endogens depression / C. Kirkegaard, J. Faber // Acta Endocrinol. (Copenh.) – 1991. – Vol. 124, № 2. – P. 166–172.

22. The role of dophamine in regulation of thyrotropin releasing hormone in the striatum and nucleus accumbens of the rat / E. Przegalinski, L. Jaworska, R. Konarska [et al.] // Neuropeptides. – 1991. – Vol. 19, № 3. – P. 189–195.

23. Effects of triodothyronine and imipramine on basal 5-HT levels and 5-HT (1) autoreceptor activity in cortex / E. Gur, T. Lifschytz, B. Lerer [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 457, № 1. – P. 37–43.

24. *Nemeroff C. B.* Clinical significance of psychoneuroendocrinology in psychiatry: focus on the thyroid and adrenal / C. B. Nemeroff // J. Clin. Psychiatry. – 1989. – Vol. 50, № 5. (Suppl.). – P. 13–20.

25. *Bates J. M.* Expression profiles of the three iodothyronine deidinase, D1, D2 and D3, in the developing rat / J. M. Bates, D. L. Germain, V. A. Galton // Endocrinology. – 1999. – Vol. 140. – P. 844–851.

И.М. Васильева

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ СОДЕРЖАНИЕМ ТЕСТОСТЕРОНА И ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ У КРЫС РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С АЛЬТЕРНАТИВНЫМИ ТИПАМИ ПОВЕДЕНИЯ

Исследованы корреляционные связи между содержанием тестостерона и тиреоидных гормонов у крыс разных возрастных групп с альтернативными типами поведения. У агрессивных крыс выявлена высокая положительная корреляция между содержанием тестостерона и тироксина (T_4) во всех возрастных группах, содержанием тестостерона и трийодтиронина (T_3) – лишь в зрелом репродуктивном возрасте. У субмиссивных крыс обнаружена высокая отрицательная корреляционная связь между содержанием тестостерона и T_3 только в молодом репродуктивном периоде. Корреляционные связи между содержанием гормонов T_3 и T_4 отсутствуют у самцов всех возрастных групп и разных типов поведения, однако у субмиссивных крыс молодого и зрелого репродуктивного периода отрицательная связь между T_3 и T_4 находится на границе статистической достоверности.

Ключевые слова: *тестостерон, тиронин, трийодтиронин, агрессивные, уравновешенные и субмиссивные самцы крыс.*

I.M. Vasyl'eva

CORRELATION BETWEEN TESTOSTERONE AND THYROID HORMONES LEVELS IN RATS OF DIFFERENT AGE GROUPS WITH ALTERNATIVE BEHAVIOUR TYPES

Correlation between testosterone and thyroid hormones levels was investigated in rats of different age groups with alternative behaviour types. High positive correlation between testosterone and thyroxin levels was found in all the age groups of aggressive rats; between testosterone and T_3 it was found only at mature reproductive age. In submissive rats high negative correlation between testosterone and T_3 levels was shown only at young reproductive age. No correlation was found between T_3 and T_4 levels in males of all the age groups and different behaviour types. However negative correlation between T_3 and T_4 in young and mature reproductive age was on the limit of statistic trustworthiness.

Key words: *testosterone, thyroxin, triiodothyronine, aggressive, submissive and balanced males, rats.*

Поступила 04.10.11