

**СОСТОЯНИЕ И ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ
ФУНКЦИИ В УСЛОВИЯХ ДЕФИЦИТА ХОЛЕСТЕРИНА
(ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНОТИПИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)**

Фадеева Алина Максимовна, магистр 1-го года обучения биологического факультета Самарского национального исследовательского университета имени академика С.П. Королёва;

Беляков Владимир Иванович, доцент биологического факультета Самарского национального исследовательского университета имени академика С.П. Королёва

В экспериментальном исследовании изучены особенности протекания эстрального цикла у лабораторных крыс при лекарственном моделировании гипохолестеринемии. Установлено, что дефицит холестерина существенно нарушает сложившуюся структуру эстрального цикла, приводит к количественным и качественным изменениям клеточного состава влагалищных мазков. В работе обсуждаются различные аспекты влияния холестерина, причин нарушения его биосинтеза (в т.ч. генетически обусловленные) на состояние репродуктивной функции и выработку половых гормонов.

Ключевые слова: репродуктивная функция, эстральный цикл, холестерин, эстрогены, генетическая регуляция.

**STATE AND FEATURES OF REGULATION OF REPRODUCTIVE
FUNCTION UNDER CONDITIONS OF CHOLESTEROL DEFICIENCY
(PHYSIOLOGICAL AND GENOTYPICAL ASPECTS)**

Fadeeva Alina Maksimovna, Samara National Research University;

Belyakov Vladimir Ivanovich, Samara National Research University.

In an experimental study, the peculiarities of the course of the estrous cycle in laboratory rats with drug modeling of hypocholesterolemia were studied. It was found that cholesterol deficiency significantly disrupts the existing structure of the estrous cycle, leads to quantitative and qualitative changes in the cellular composition of vaginal smears. The paper discusses various aspects of the effect of cholesterol, the reasons for the violation of its biosynthesis (including genetically

determined ones) on the state of reproductive function and the production of sex hormones.

Key words: reproductive function, estrous cycle, cholesterol, estrogens, genetic regulation.

Сложная регуляция функционирования репродуктивной системы связана с функционированием не только гипоталамо-гипофизарно-гонадальной системы, но и в значительной степени зависит от центрального генератора циркадианных биологических ритмов (супрахиазматического ядра (СХЯ) гипоталамуса). Известны молекулярные механизмы контроля ритмически протекающих биологических процессов, включая репродуктивные. В частности, такие механизмы представляют собой набор «часовых» генов (Per1, Per2, Per3, Cry-1, Cry-2, Clock, Bmal1/Mor3, Tim и др.). Нейроны СХЯ при помощи моносинаптического пути связываются с нейронами медиального преоптического ядра гипоталамуса и контролируют работу репродуктивной системы. В настоящее время недостаточно полно изученным остается вопрос о влиянии различного уровня холестерина на состояние репродуктивной системы и выработку половых гормонов. Как известно, холестерин содержится в организме всех животных, где выполняет разнообразные функции: входит в состав клеточных мембран, является предшественником витамина D и стероидных гормонов, в том числе половых [1,2].

Цель настоящего исследования - изучить влияние экспериментальной модели дефицита холестерина на протекание эстрального цикла. Методика исследования соответствовала требованиям ГОСТ 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)», а также Правилам лабораторной практики и директивам Европейской Конвенции по защите позвоночных животных. Эксперимент проведён на 11 половозрелых крысах-самках, массой от 205-280 г, имеющих регулярный эстральный цикл продолжительность 4–5 дней. Животные содержались в стандартных условиях вивария. Кормление крыс осуществлялось в свободном режиме смесью для грызунов, вода подавалась при помощи автоматических поилок. Фазы эстрального цикла определяли с использованием бинокулярного микроскопа «Levenhuk 320» по соотношению основных типов клеток в мазке: лейкоцитов, промежуточных эпителиальных клеток, парабазальных клеток и чешуек. Вагинальные мазки исследовались ежедневно на протяжении двух недель в утренние часы.

Результаты исследования описывались при помощи кольпоцитогаммы, для построения которой производили оценку следующих индексов: кариопикнотический индекс (КПИ); индекс промежуточных клеток (ИПК) и индекс созревания. Для выведения индексов вели подсчет 100 клеток мазка. В целях исследования влияние экспериментальной модели дефицита холестерина на протекание эстрального цикла в ходе эксперимента крысам в течении 21 дня вводили перорально 0,25 -0,30 мл, 1 г/кг β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА-редуктазы «Розувастатин-С3».

В работе показано, что максимальное значение КПИ достигается в стадию проэструса - 95 %, во время которой в мазке присутствует большое количество поверхностных и ороговевших клеток. Самое низкое значение КПИ отмечается в фазу диэструса - 45 %. Показатель ИПК в норме, достигает своего пика в фазу диэструса - 30 %, самый низкий показатель приходился на фазу эструса- 17 %. Отличия по фазам также оценивалось по индексу зрелости, т.е. по соотношению базальных, промежуточных и поверхностных клеток. Так, эструс характеризуется сдвигом индекса зрелости вправо, что указывает на достаточную эстрогенную активность, а особенностью диэструса является появление большего числа клеток из глубоких слоев слизистой (парабазальных клеток) и сдвигом индекса влево, т.е. гипоэстрогенным состоянием.

Следовательно, в исследовании установлены характерные изменения картины влагалищных мазков у крыс по ходу развития эстрального цикла. Это объясняется различным уровнем образования и физиологического действия гормонов – эстрогенов. Фармакологическое воздействие ингибиторов β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА-редуктазы «Розувастатин-С3» в первые 7 дней приема привело к уменьшению КПИ на стадиях диэструса и метаэструса, а также переходных стадиях диэструс-проэструс в среднем на 30%. Через 14 дней от момента введения «Розувастатана-С3» отмечалось пролонгирование фазы диэструса и нарушение ее закономерного перехода в фазу проэструса.

Резюмируя, можно заключить, что нормальное регулирование репродуктивных процессов определяется активностью механизмов гипоталамического уровня («часовых» генов и половых центров гипоталамуса), а также концентрацией предшественника для биосинтеза половых гормонов – холестерина. Генетически обусловленные и иные причины нарушения синтеза холестерина в печени могут существенным образом нарушать репродуктивную функцию организма.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта 18-29-14073.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.В. Котельников, С.В. Котельникова Характеристика эстрального цикла белых крыс на разных этапах онтогенеза при введении витамина Е // Вестник АГТУ. 2005. № 3 (26). С. 215-218.
2. Boden M.J., Varcoe T.J., Kennaway D.J. Circadian regulation of reproduction: from gamete to offspring // Prog. Biophys Mol Biol. 2013. P. 113-117.