

Т.В. Бондаренко

Інститут проблем
ендокринної патології
ім. В.Я. Данилевського
АМН України,
м. Харків

Вплив пролактину на синтез нуклеїнових кислот у клітинах передміхурової залози

Influence of prolactin on synthesis of nucleic acids in prostate cells

Цель работы: Провести сравнительное изучение активности синтеза нуклеиновых кислот (НК) под влиянием гиперпролактинемии и гиперандрогенемии в предстательной железе (ПЖ) половозрелых крыс.

Материалы и методы: В клетках ПЖ половозрелых самцов крыс популяции Wistar изучали изменение активности включения радиоактивных предшественников НК под влиянием гиперпролактинемии, созданной фармпрепаратом «Лактин», и гиперандрогенемии, смоделированной путем введения тестостерона пропионата (ТСП). Нуклеиновые кислоты выделяли из ПЖ по методу Цанева и Маркова. Радиоактивность выделенных образцов НК измеряли на счетчике «Бета-2», удельную радиоактивность определяли в расп./мин/мг белка. По данной величине судили об активности биосинтеза молекул НК в ПЖ исследуемых животных.

Результаты: Насыщение организма пролактином (ПРЛ) вызывает ускорение включения ³H-тимидина в молекулы ДНК в 8 раз, а введение ТСП повышает этот показатель в 5 раз по сравнению с контролем. Тестостерон (ТС) стимулирует синтез РНК ($p < 0,05$), о чем свидетельствует возрастание включения в молекулы РНК ³H-оротовой кислоты в 2,5 раза. Избыточное поступление ПРЛ в организм перед введением ТСП нивелирует стимулирующий эффект ПРЛ на синтез РНК.

Выводы: Наши исследования позволяют рассматривать ПРЛ в качестве фактора, отвечающего за андрогенную насыщенность организма и таким образом влияющего на тестостеронозависимые процессы в ПЖ. Полученные результаты расширяют представления о тестостероне как регуляторе ПРЛ в органах мужской репродуктивной системы.

Ключевые слова: включение радиоактивных предшественников в нуклеиновые кислоты, пролактин, предстательная железа.

Objective: To conduct comparative study of nucleic acids synthesis activity under the influence of hyperprolactinemia and hyperandrogenemia in the prostate gland of pubertal rats.

Material and Methods: We studied the changes of activity of including radioactive precursor in nucleic acids under the influence of hyperprolactinemia, which was induced by Lactin, and hyperandrogenemia, which was created with testosterone propionate (TSP) administration. Nucleic acids were isolated from the prostate cells according to Tsanev and Markov. The activity of nucleic acids was measured using Beta-2 counter, specific radioactivity was presented in disintegrations per minute per milligram of protein. The activity of nucleic acid biosynthesis was assessed according to this value in the prostate gland of the investigated animals.

Results: Hyperprolactinemia accelerated 10 times ³H-thymidine inclusion in DNA molecules and TSP administration increased this value 5 times when compared with controls. Hyperandrogenia stimulates RNA synthesis, which is suggested by increased inclusion of ³H-orotic acid in RNA molecules. The excess entering of prolactin before the TSP administration inhibits the effect of TSP on RNA synthesis.

Conclusion: Our investigations allow, on the one hand, to consider prolactin as a factor which is responsible for organism saturation with androgens and thus has influence upon testosterone-depending process in prostate and, on the other hand, broaden our knowledge about testosterone as prolactin regulator in the organs of male reproductive system.

Key words: inclusion of radioactive precursor in nucleic acids, prolactin, prostate gland.

Роль пролактину (ПРЛ) в організмі чоловіків досі остаточно не визначена. Нині виявлено, що ПРЛ бере активну участь у регулюванні онтогенезу органів чоловічої репродуктивної системи, безпосередньо впливає на ферменти енергетичного обміну [1] й секретотворення в передміхуровій залозі (ПЗ) [2], регулює кількість рецепторів тестостерону (ТС) та його метаболізму ПЗ [3, 4], забезпечує збереження епітеліальних клітин у ПЗ в умовах депривації андрогенів [5]. Проте характер дії ПРЛ на синтез і вміст нуклеїнових кислот (НК) у ПЗ дотепер залишається нез'ясованим, хоча це питання актуальне та

пов'язане з проблемою гіперплазії й раку ПЗ.

Метою даної роботи було порівняльне вивчення активності синтезу НК в умовах гіперпролактинемії та гіперандрогенемії.

Методика дослідження

Дослідження виконано на 150 статевозрілих шухарсамцях популяції Wistar вагою 140–160 г. За допомогою фармпрепарату «Лактин» (який є пролактином великої рогатої худоби) у дослідних тварин досягали гіперпролактинемії (0,2 мл водного розчину лактину в дозі 3,5 Од/100 г ваги вводили внутрим'язово протягом 10 діб). Гіперандрогенемію у шурів створювали шляхом внутрим'язових ін'єкцій олійного розчину тестостерону пропионату (ТСП) протягом 3 діб у дозі 2 мг/кг ваги тіла. Для вивчення поєданого впливу зазначених гормонів тваринам спочатку вводили лактин, а потім –

ТСП за наведеною вище схемою. Щури контрольних груп отримували еквівалентні об'єми розчинників – дистильованої води (контроль 1), персикової олії (контроль 2) та їх комбінації (контроль 3) за схемами, аналогічними введенню гормонів. Рівень ТС у периферичній крові визначали за допомогою наборів для радіоімунологічних досліджень «Стерон-Т-¹²⁵I» (Мінськ), ПРЛ у сироватці крові – за допомогою специфічної антисироватки, розробленої в лабораторії гормональних препаратів Інституту експериментальної ендокринології та хімії гормонів РАМ (Москва).

Для вивчення біосинтезу НК через добу після останньої ін'єкції гормонів щурам вводили внутріочеревинно радіоактивно мічені попередники: для ДНК – ³H-тимідин (3,7 МБк на 100 г ваги тіла) та для РНК – ³H-оротову кислоту (1,11 МБк на 100 г ваги тіла). Через 60 хв тварин забивали під ефірним наркозом. Передміхурову залозу вилучали, зважували та піддавали подальшій обробці на холоді. Нуклеїнові кислоти з клітин ПЗ виділяли за методом Цанева та Маркова [6]. Кількість НК у пробах визначали за допомогою спектрофотометра СФ-26, використовуючи розрахунок за методом Спіріна [7]. Концентрацію НК визначали в мг/г сирової тканини. Радіоактивність виділених зразків вимірювали на лічильнику «Бета-2», питомою радіоактивність визначали в розп./хв/мг білка, що відбиває активність біосинтезу молекул НК у ПЗ піддослідних тварин.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили загальноприйнятими методами [8].

Результати та їх обговорення

Як показано в табл. 1, введення ПРЛ не тільки підвищує рівень цього гормону в крові, а й спричиняє значне збільшення концентрації ТС порівняно з контролем 1. Поряд із цим підвищення концентрації ТС у плазмі крові в результаті введення ТСП супроводжується вірогідним зниженням рівня ПРЛ порівняно з контролем 2. При введенні ТСП на фоні отриманої щурами надмірної кількості екзогенного ПРЛ концентрація ПРЛ у крові не змінюється порівняно з контролем 3, така обробка також не приводить до значного підвищення рівня ТС у крові, як при дії окремо ПРЛ або ТСП. Вірогідність показників наведена в таблиці 1.

Таблиця 1 – Концентрація пролактину та тестостерону в плазмі крові щурів
Prolactin and testosterone concentration in the blood plasma of rats

Група тварин	Показник концентрації, нмоль/л	
	пролактин	тестостерон
ПРЛ	9,02±0,51*	30,62±2,39*
Контроль 1	3,01±0,40	10,35±2,69
ТСП	0,59±0,08**	11,56±2,56**
Контроль 2	1,51±0,10	4,74±0,59
ПРЛ + ТСП	4,27±0,44	7,16±0,42**
Контроль 3	3,68±0,29	4,01±0,21

Примітка. n = 12; x±S_x; * – p < 0,02; ** – p < 0,05.

Отже, спостерігається збіг отриманих даних із результатами авторів, які відзначають стимулювальний вплив ПРЛ на ТС-продукувальну функцію сім'яників, здійснювану завдяки специфічним рецепторам у клітинах чоловічих статевих залоз. Наші дослідження також підтверджують гальмівний вплив ТС на ПРЛ-синтезувальну функцію гіпофіза [9, 10]. Результати, наведені в табл. 2, вказують на вплив зміненого гормонального рівня при введенні аналогів ТС та ПРЛ на активність синтезу НК у ПЗ, про що свідчать показники включення їх радіоактивно мічених попередників у НК. Під впливом ТСП рівень включення ³H-тимідину в молекули ДНК підвищується порівняно з контрольними тваринами майже в 5 разів (p < 0,01); ін'єкції ПРЛ ще значніше активують цей показник (до 8 разів, p < 0,01). Послідовне введення ТСП після ПРЛ значно знижує активність синтезу ДНК, який не перевищує рівня контрольних тварин.

Таблиця 2 – Вплив пролактину та тестостерону пропіонату на включення радіоактивних попередників НК у клітини ПЗ
Influence of prolactin and testosterone propionate on inclusion of radioactive precursors of nucleic acid in the prostate gland

Група тварин	Питома радіоактивність, розп./хв/мг	
	ДНК	РНК
ПРЛ	53553±4165 *	3481±858
Контроль 1	5112±1380	3135±658
ТСП	35910±7440 *	6613±1750 **
Контроль 2	5596±1521	1832±316
ПРЛ + ТСП	6097±2582	1338±312
Контроль 3	5758±3249	1309±346

Примітка. n = 9; x±S_x; * – p < 0,001; ** – p < 0,05.

Відомо, що ТС не тільки активує процес реплікації ДНК у ядрах андрогенозалежних клітин, якими є клітини ПЗ, але й стимулює синтез РНК de novo [11]. Про це в наших експериментах свідчить зростання включення в молекули РНК ³H-оротової кислоти в ПЗ під впливом ТСП приблизно у 2,5 разу (p < 0,05). Поряд із цим після введення ПРЛ процеси синтезу РНК не змінюються. Різке зниження активності включення ³H-тимідину та ³H-оротової кислоти в молекули НК тварин, яким вводили ТСП після навантажен-

ня ПРЛ, можна розглядати як результат пригнічувального впливу ПРЛ на тканинні ефекти ТС.

Отже, отримані дані свідчать про функціональні взаємозв'язки досліджуваних гормонів, що виявляються у взаємному впливі на їх рівні в сироватці крові та в регуляції синтезу НК у клітинах ПЗ.

Разом із тим, незважаючи на відомі [12] механізми реалізації дії ТС на клітини ПЗ, досі складно відповісти на питання, як реалізується обмежувальний вплив ПРЛ на геномні ефекти ТС у клітинах ПЗ. Найімовірнішими шляхами такої регуляції вбачаються вплив ПРЛ на синтез та секрецію тестостерону зв'язувального глобуліну в сім'яниках та 5 α -редуктазне перетворення ТС у 5 α -дигідротестостерон-метаболіт, зарахунок якого головним чином реалізуються геномні ефекти ТС в андрогенозалежних тканинах [13, 14].

Висновки

1. Пролактин є фактором, який визначає андрогенну насиченість організму та модулює тестостеронозалежні процеси в ПЗ, до яких насамперед належить активність синтезу НК.

2. Пролактин стимулює біосинтез ДНК у клітинах ПЗ.

Література

1. Arunakaran J., Mohamed H.S., Srinivasan N., Govindarajulu P. // *Indian J. Exp. Biol.* – 1990. – Vol. 28, № 12. – P. 1128–1131.
2. Costello L.C., Liu Y., Zou J., Franklin R.B. // *Prostate.* – 2000. – Vol. 42, № 3. – P. 196–202.
3. Prins G. // *Endocrinol.* – 1987. – Vol. 128, № 4. – P. 1457–1464.
4. Reiter E., Bonnet P., Sente B. et al. // *Mol. Cell Endocrinol.* – 1992. – Vol. 88, № 1–3. – P. 77–87.
5. Ahonen T.J., Harkonen P.L., Rui H., Nevalainen M.T. // *Endocrinol.* – 2002. – Vol. 143, № 1. – P. 228–238.
6. Цанев Р.Г., Марков Г.Г. // *Биохим.* – 1960. – Т. 25, № 2. – С. 151.
7. Спирин А.С., Гаврилова Л.П. *Рибосома.* – М., 1972. – 440 с.
8. Закс Л. *Статистическое оценивание.* – М.: Статистика, 1976. – 598 с.
9. Aragona C., Friesen H.G. // *Endocrinol.* – 1975. – Vol. 97, № 3. – P. 677–684.
10. Sinha Y.N., Gilligan T.A., Barkley M.S. // *Exp. Biol. and Med.* – 1984. – Vol. 175, № 4. – P. 438–443.
11. Anderson J.N. // *Biol. Regulation and Development.* – 1984. – Vol. 3, Pt. B. – P. 169–212.
12. Banerjee P.P., Banerjee S., Dorsey R. et al. // *Biol. Reprod.* – 1994. – Vol. 51, № 4. – P. 675–684.
13. Takeyama M., Nagareda T., Takatsuka D. et al. // *Endocrinol.* – 1986. – Vol. 118, № 6. – P. 2268–2275.
14. Schacht M.J., Niederberger C.S., Gurnett J.E., Sensibar J.A. // *Prostate.* – 1992. – Vol. 20, № 1. – P. 51–58.

Дата надходження: 12.03.2002.

Адреса для листування:

Бондаренко Тетяна Вікторівна,
Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського,
вул. Артема, 10, Харків, 61002, Україна