

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОГО БЕСПЛОДИЯ, РОЛЬ МЕТИРОЗИНА

Бабаева М.Я.¹, Гусейнова Г.А.², Казимова А.У.², Гаджиева С.И.³, Ягубов К.М.²

Резюме

Стресс представляет собой адаптационную реакцию организма, направленную на поддержание гомеостаза при воздействии неблагоприятных факторов. Его реализация обеспечивается активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем. Продолжительная стимуляция этих систем может вызывать психосоматические и репродуктивные нарушения. Психологический стресс негативно влияет на фертильность, особенно у женщин, и может приводить к бесплодию. В нашем исследовании по изучению влияния экспериментального стресса на возможное повреждение яичников крысы мы использовали Метирозин – препарат, который ингибирует фермент тирозина -Тирозин Гидроксилазу, участвующий в синтезе катехоламинов. В статье представлены материалы и методы исследования, информация об экспериментальных группах и полученных результатах.

Ключевые слова: Стресс, бесплодие, патофизиология, метирозин, яичники

ВВЕДЕНИЕ

Стресс представляет собой универсальную адаптационную реакцию организма, формирующуюся в ответ на воздействие внешних либо внутренних факторов, нарушающих

гомеостатическое равновесие. Данная реакция реализуется посредством активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) и симпатoadреналовой систем (САС), обеспечивающих физиологический отклик организма на стрессорные стимулы, потенциально угрожающие психическому и соматическому состоянию человека [1]. Катехоламины, высвобождаемые в результате активации САС, выполняют ключевую регуляторную функцию в деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной, печеночной и иммунной систем. Однако пролонгированная или повторяющаяся стимуляция систем ГГН и САС ассоциируется с повышенным риском

Yazışma üçün əlaqə:

Бабаева М.Я.¹, Гусейнова Г.А.², Казимова А.У.², Гаджиева С.И.³, Ягубов К.М.²

¹Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра внутренних болезней 2

²Кафедра фармакологии Баку, Азербайджан

³Кафедра патологической физиологии, Баку, Азербайджан

E-mail: dr.babayevamansura@gmail.com



развития психических и соматических нарушений. Согласно данным ряда исследований, психологические расстройства у женщин чаще сопровождаются нарушениями репродуктивной функции и бесплодием по сравнению с мужчинами. Анализ литературных источников свидетельствует о том, что психологический стресс может индуцировать развитие репродуктивной дисфункции и бесплодия, при этом оксиданты, антиоксиданты, а также гормоны кортизол, адреналин и норадреналин, вероятно, играют определённую роль в патогенетических механизмах указанных нарушений. Более того, согласно современным данным, терапевтическое применение антиоксидантов, а также ингибиторов синтеза катехоламинов и кортизола, может обладать потенциальной эффективностью при лечении бесплодия, обусловленного воздействием психоэмоционального стресса.

В нашем исследовании по изучению влияния экспериментального стресса на возможное повреждение яичников крыс препарат, который мы использовали –

это Метирозин, который ингибирует фермент тирозина - Тирозин Гидроксилазу, участвующий в синтезе катехоламинов. Было показано, что ингибитор тирозингидроксилазы метирозин (α -метилпаратиразин) ингибирует превращение тирозина в 3,4-дигидроксифенилаланин, что является лимитирующей стадией синтеза катехоламинов. Метирозин, фармацевтический препарат, оказывает свое биологическое действие, ослабляя синтез катехоламинов путем избирательного ингибирования активности тирозингидроксилазы, фермента, играющего ключевую роль в вышеупомянутом пути биосинтеза (Рис. 1) [2]. Метирозин оказался полезным при лечении гипертонии, вызванной избыточной выработкой катехоламинов при феохромоцитоме и параганглиоме [3]. Аналогичные результаты исследования также показали, что уровни норадреналина, а также адреналина снижаются в образцах крови животных, которым вводили метирозин [4]. В одном из недавних исследований сообщалось, что метирозин защищает ткань яичников от окислительного и воспалительного повреждения [5].

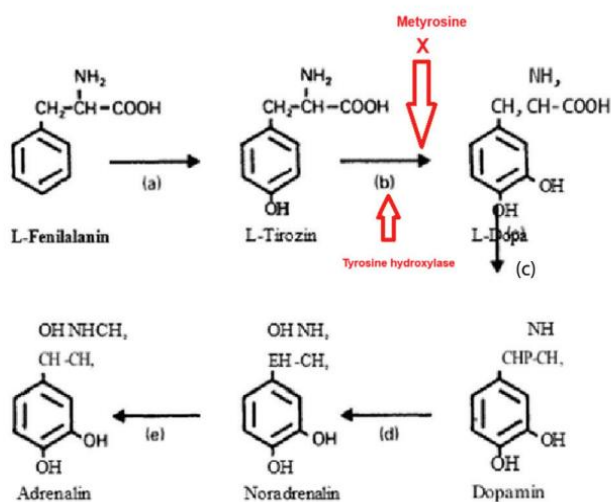


Рис. 1. Путь биосинтеза катехоламинов и участвующие в нем ферменты.

- (a) L-phenylalanine hydroxylase;
- (b) L-tyrosine hydroxylase;
- (c) aromatic L-amino acid decarboxylase;
- (d) dopamine-β-hydroxylase;
- (e) phenylethanolamine N-methyl transferase

Информация, полученная из литературы в результате многочисленных исследований, показывает, что психологический стресс увеличивает выработку оксидантов, адреналина, норадреналина и кортизола, которые могут привести к репродуктивной дисфункции и бесплодию. Таким образом, это позволяет предположить, что метирозин может быть полезен при лечении репродуктивной дисфункции и бесплодия, вызванных психологическим стрессом.

Цель нашего исследования — гистопатологическое исследование влияния метирозина при повреждении яичников, репродуктивной дисфункции и бесплодия, которые могут возникнуть у животных, подвергнутых экспериментальному психологическому стрессу.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использовано в общей сложности 36 самок крыс Wistar-альбиносов весом от 260 до 280 граммов. Экспериментальные животные были разделены на 3 группы: здоровые (HG), стресс-контроль (STC), стресс + метирозин Metyrosine (STMS). Для создания психологического стресса у животных в настоящее время широко используется известный метод принудительной иммобилизации (МПИ) [10]. Для проведения эксперимента животным в группе (STMS) (n=12) вводился метирозин (50 мг/кг 2 раза в день) в желудок через зонд. Дистиллированную воду применяли в том же объеме (0,5 мл) в качестве растворителя группам животных 3Г HG (n=12) и STC (n=12). Через час после введения препаратов всех животных (кроме HG) помещали в положение лежа на спине, связывая лапы и подвергали

стрессу, удерживая в этом положении в течение 1 часа. Эту процедуру повторяли один раз в день в течение 30 дней. В конце этого периода шесть (n=6) крыс из каждой группы умерщвляли с помощью анестезии высокой дозы и извлекали их яичники, ткань яичников подвергали гистопатологическому исследованию. Остальных животных (по 6 крыс из каждой группы) содержали в лабораторных условиях вместе со взрослыми крысами-самцами в течение двух месяцев для размножения. Самок крыс, у которых наступила беременность в течение этих двух месяцев, помещали в отдельные клетки и содержать поодиночке в соответствующей среде. Крысы, не родившие в течение двух месяцев, считались бесплодными. Все экспериментальные результаты оценивали путем сравнения между группами.

Гистопатологические процедуры:

Ткани яичников фиксировали в 10% растворе формалина в течение 72 часов, после фиксации образцы тканей промывали под водопроводной водой в кассетах в течение 24 часов. Затем образцы обрабатывали обычным спиртом (70%, 80%, 90% и 100%) для удаления воды из тканей и после чего ткани пропускали через ксилол, залитый парафином. После исследования тканей получили срезы толщиной 5 мкм для гистопатологической оценки, эти срезы окрашивали гематоксилином-эозином (H&E), и ткани оценивались с помощью светового микроскопа (Olympus BX 51, Япония) патологом, который не имел представления об экспериментальных группах и не знал о протоколе примененного лечения, фотографии сделаны цифровой камерой (Olympus DP 71). Тяжесть гистопатологического повреждения на каждом срезе ткани

оценивалась по степени 0–3 (0 – нормальное, 1 – легкое повреждение, 2 – среднее повреждение и 3 – тяжелое повреждение).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно на рисунке 2, когда ткани яичников контрольной группы (HG) были оценены гистологически, структура коркового и мозгового вещества оказалась нормальной. Было замечено, что развивающиеся фолликулы имели нормальное строение. В фолликулах были здоровые на вид ооциты и гранулезные клетки. В медуллярной

строме наблюдались кровеносные сосуды нормального размера и структуры. Выявлена дегенерация фолликулов, развивающихся в ткани яичников группы STC. Застой и расширение кровеносных сосудов были обнаружены в области, связанной с медуллярной стромой (Рис. 3). Дегенерация наблюдалась в развивающихся фолликулах, которых в ткани яичников группы STMS было мало. Кроме того, в мозговом веществе были обнаружены расширенные застойные кровеносные сосуды (Рис. 4).

Рис. 2. Ткань яичников группы (HG). **DF**: развивающийся фолликул (developing follicule), **➤**: желтое тело (corpus luteum), кровеносный сосуд мозгового вещества (H&Ex100)

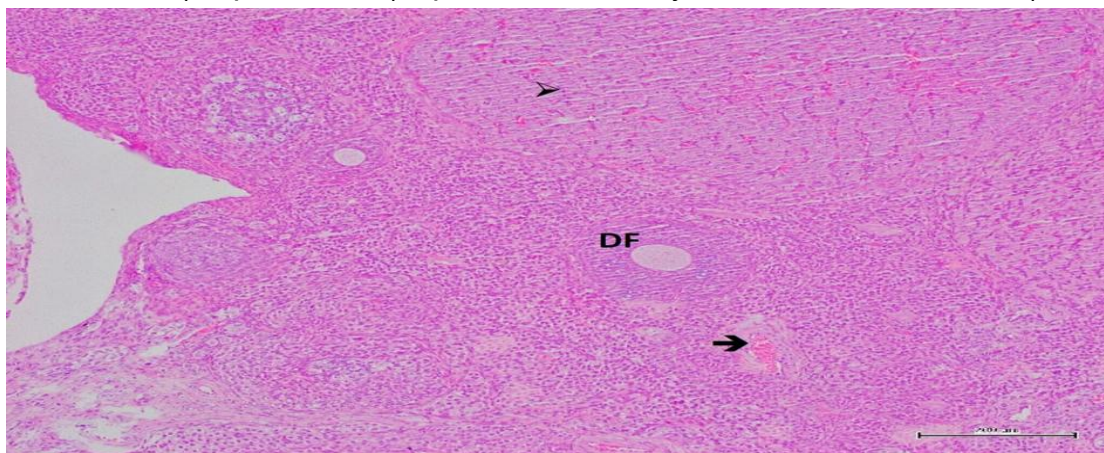


Рис. 3. Ткань яичников группы (STC). **DF**: развивающиеся фолликулы (developing follicule), **▶**: дегенерация развивающихся фолликулов, **➤**: желтое тело (corpus luteum): расширенные и переполненные кровеносные сосуды в мозговом веществе (H&E x100).

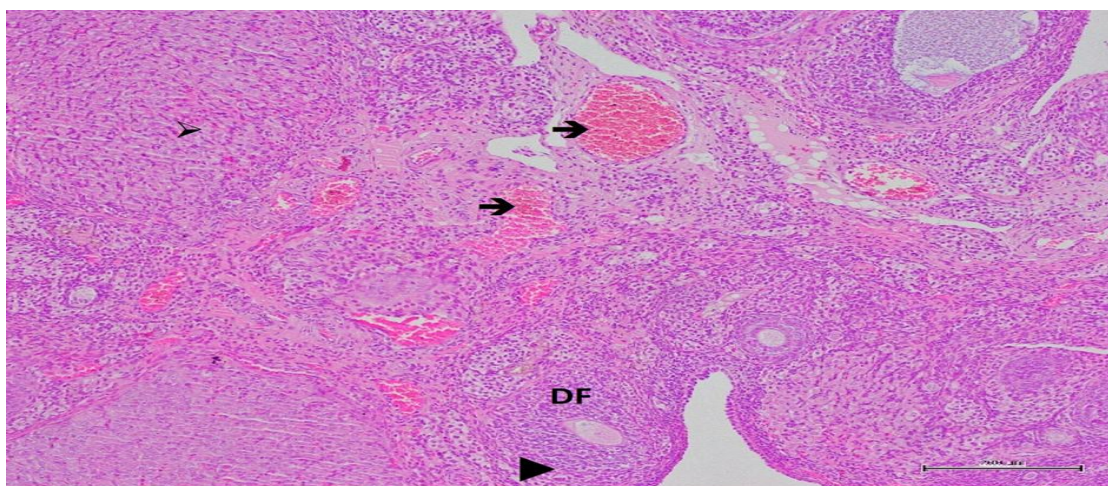
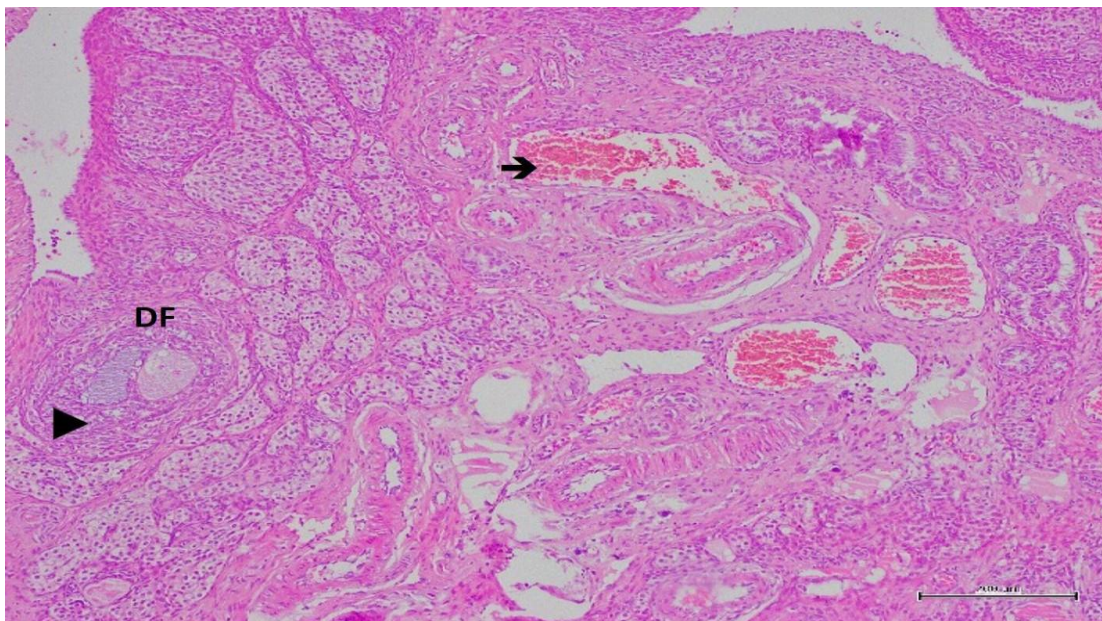


Рис. 4. Ткань яичников группы (STMS). **DF:** развивающиеся фолликулы ([developing follicule](#)), **▶:** дегенерация развивающихся фолликулов, **➤:** расширенные и переполненные кровеносные сосуды в мозговом веществе (H&E x100).



Результаты репродуктивного теста

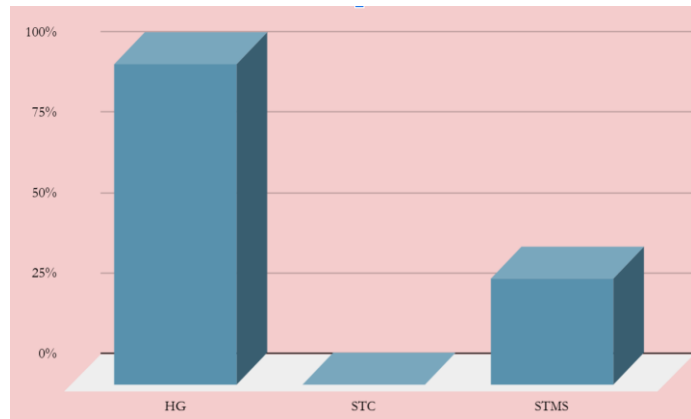
Бесплодие не развилось ни у одного из шести животных здоровой группы (HG), использованной для разведения. Однако шесть животных, подвергшихся

стрессу из-за применения МПИ, не родили. Метирозин предотвратил развитие стрессового бесплодия на 33,3%.

Таблица 1. Влияние метирозина на стресс-индуцированное бесплодие

Группы	Животное	Родившее животное Р	Неродившее животное Р
животных	(количество)	(количество)	(количество)
HG	6	6	-
STC	6	-	6
STMS	6	2	4

Результаты репродуктивного теста:
HG-100% рождаемость;
STC-0% рождаемость;
STMS-33,3% рождаемость



ДИСКУССИЯ

В данном исследовании изучаются гистопатологические изменения, вызванные экспериментальным стрессом в тканях яичников крыс, и оценивается защитное действие метирозина против возможной репродуктивной дисфункции, вызванной стрессом. Полученные нами данные свидетельствуют о негативном влиянии психологического стресса. Адаптивная реакция на стресс возникает, когда гомеостаз организма находится под угрозой или воспринимается как находящийся под угрозой [6]. Во время стресса активизируются адаптивные формы поведения, защищающие особь и вид, в то время как биологически ценные процессы, такие как размножение, подавляются. Эта адаптация поддерживается различными физиологическими изменениями [6].

В литературе было показано, что постоянное воздействие гиперактивности симпатических нервов на яичники способствует сужению сосудов яичников и их недостаточности [7,8]. Эти разносторонние воздействия позволяют предположить, что подавляющее влияние стресса на репродуктивную функцию носит системный характер со множественными механизмами.

В этом исследовании оценивалось терапевтическое действие метирозина на возможную репродуктивную дисфункцию, вызванную окислительным стрессом, воспалением, повышением уровня катехоламинов и гормональными изменениями, вызванными экспериментальным стрессом.

Препарат Метирозин ингибирует фермент тирозин гидроксилазу, который участвует в синтезе катехоламинов, тем самым предотвращая превращение тирозина в дофа и снижая уровень катехоламинов. Благодаря этому эффекту, как было показано, снижается окислительный стресс и воспаление в различных тканях [9,10]. Эмир и соавторы (2025) сообщили, что метирозин снижает кардиотоксичность, вызванную метилфенидатом, снижает уровни MDA, ADR, NDR, DOP и повышает уровни tGSH [9]. Аналогичные результаты были получены также в моделях ишемии/реперфузии желудка и яичников [10].

Только два животных, получавших метирозин – (33%), показали плодовитость в тесте на репродуктивность. Эти результаты свидетельствуют о том, что влияние метирозина на фертильность ограничено. По нашим данным, стресс вызывал дегенеративные изменения в

ткани яичников, наблюдались застойные явления и расширение кровеносных сосудов. Эти выводы также подтверждаются материалами некоторых исследований в литературе. Например, Chukwuebuка и соавторы (2020) сообщили о клеточной дегенерации, кровоизлияниях, инфильтрации воспалительными клетками и снижении числа фолликулов в тканях яичников крыс, подвергшихся стрессу [11]. Аналогичным образом, дегенерация фолликулов и сосудистый застой были зарегистрированы в модели лекарственно-индуцированного повреждения яичников, при котором уровни кортикостерона были высокими [12].

В нашем исследовании было отмечено, что в группе метирозина было достигнуто частичное улучшение структуры ткани яичников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании оценивалось негативное влияние психологического стресса на репродуктивные функции крыс, а также изучалась терапевтическая роль метирозина в отношении этих негативных последствий. Результаты исследования показали, что стресс вызывает структурные и функциональные нарушения в тканях яичников вследствие окислительного стресса, воспаления и изменений уровня гормонов. В то время как репродуктивные тесты показали, что стресс является причиной 100% бесплодия, лечение метирозином обеспечило более ограниченную защиту.

ЛИТЕРАТУРА

1. Palamarchuk IS, Slavich GM, Vaillancourt T, Rajji TK. Stress-related cellular pathophysiology as a crosstalk risk factor for neurocognitive and psychiatric disorders. *BMC Neurosci.* 2023 Dec 12;24(1):65. doi: 10.1186/s12868-023-00831-2. PMID: 38087196; PMCID: PMC10714507.
2. M. Babayeva, O. Kağan Çakır, Gülbaniz Hüseynova, Halis Süleyman. The Use of Metyrosine in the Treatment of Pheochromocytoma and Paraganglioma Patients: A Review of the Literature . Accepted: 08.07.2025. *Arch Basic Clin Res* DOI: 10.5152/ABCR.2025.24317.
3. Fang F, Ding L, He Q, Liu M. Preoperative Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Sep 29;11:586795. doi: 10.3389/fendo.2020.586795. PMID: 33117294; PMCID: PMC7551102.
4. Yilmaz M, Suleyman B, Mammadov R, Altuner D, Bulut S, Suleyman H. The Role of Adrenaline, Noradrenaline, and Cortisol in the Pathogenesis of the Analgesic Potency, Duration, and Neurotoxic Effect of Meperidine. *Medicina (Kaunas).* 2023 Oct 9;59(10):1793. doi: 10.3390/medicina59101793. PMID: 37893510; PMCID: PMC10608679.
5. Yapca OE, Yildiz GA, Mammadov R, Kurt N, Gundogdu B, Arslan YK, Suleyman H, Cetin N. The effects of metyrosine on ischemia-reperfusion-induced oxidative ovarian injury in rats: Biochemical and histopathological assessment. *An Acad Bras Cienc.* 2023 Apr 3;95(2):e20201586. doi: 10.1590/0001-3765202320201586. PMID: 37018835.
6. Coffman, J. A. (2020). Chronic stress, physiological adaptation and developmental programming of the

neuroendocrine stress system. *Future Neurology*, 15(1), FNL39.

7. Hanns, P., Paczulla, A. M., Medinger, M., Konantz, M., & Lengerke, C. (2019). Stress and catecholamines modulate the bone marrow microenvironment to promote tumorigenesis. *Cell stress*, 3(7), 221.

8. Lewiński, A., & Brzozowska, M. (2022). Female infertility as a result of stress-related hormonal changes. *Gynecological and Reproductive Endocrinology and Metabolism*, 3(2-3).

9. Emir, I., Bulut, S., Suleyman, B., Mammadov, R., Yucel, N., Cicek, B., ... & Suleyman, H. (2025). Pathogenesis-directed therapy of methylphenidate-induced oxidative heart damage in rats. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1503032.

10. Yapca, O. E., Yildiz, G. A., Mammadov, R., Kurt, N., Gundogdu, B., Arslan, Y. K., ...

& Cetin, N. (2023). The effects of metyrosine on ischemia-reperfusion-induced oxidative ovarian injury in rats: Biochemical and histopathological assessment. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 95(2), e20201586.

11. Chukwuebuka NB, Emeka OA, Irukefa OS, Iju WJ, Godsday OU, Temitope OG, Nneamaka EC, Peter AC. Stress-induced morphological changes of ovarian histology in female Wistar rats. *Biomed Pharmacol J*. 2020;13 (4).

12. Delibasi, I. B., Gumusburun, N., Bulut, S., Mammadov, R., Yilmaz, B. K., Suleyman, B., ... & Altuner, D. (2025). Hormonal mechanism and pathogenetic therapy of citalopram-induced infertility in female rats. *Reproductive Toxicology*, 108859.

STRESS NƏTİCƏSİNDƏ YARANAN SONSUZLUĞUN PATOFİZİOLOJİ ASPEKTLƏRİ, METİROZİNİN ROLU

Babayeva M.Y.¹, Hüseynova G.A.², Kazımova A.U.², Hacıyeva S.İ.³, Yaqubov K.M.²

1. Azərbaycan Tibb Universiteti, Daxili Xəstəliklər Kafedrası 2

2. Farmakologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

3. Patoloji fiziologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

E-mail: dr.babayevamansura@gmail.com

Xülasə

Stress, mənfi amillərə məruz qaldıqda, bədənin homeostazı saxlamağa yönəlmiş adaptiv reaksiyasıdır, hansı ki, Hipotalamus-hipofiz-adrenal və simpatik-adrenal sistemləri aktivləşdirməklə əldə edilir. Bu sistemlərin uzun müddət stimullaşdırılması psixosomatik və reproduktiv pozğunluqlara səbəb ola bilər. Psixoloji stress, xüsusilə qadınlarda məhsuldarlığa mənfi təsir göstərir və sonsuzluğa səbəb ola bilər. Eksperimental stressin siçovullarda yumurtalıqların potensial zədələnməsinə təsirini araşdıran tədqiqatımızda katexolaminlərin sintezində iştirak edən tirozin fermenti, tirozin hidrosilazı inhibə edən bir dərman olan Metirozindən istifadə etdik. Tədris materialları və metodları, eksperimental qruplar və əldə edilən nəticələr ətraflı müzakirə olunur.

Açar sözlər: Stress, sonsuzluq, patofiziologiya, metirozin, yumurtalıqlar

PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF STRESS-INDUCED INFERTILITY, THE ROLE OF METYROSINE

Babayeva M.Y.¹, Huseynova G.A.², Kazimova A.U.², Hacıyeva S.İ.³, Yagubov K.M.²

1. Azerbaijan Medical University, Department of Internal Medicine 2

2. Department of Pharmacology, Baku, Azerbaijan

3. Department of Pathological Physiology, Baku, Azerbaijan

E-mail: dr.babayevamansura@gmail.com

Abstract

Stress is the body's adaptive response aimed at maintaining homeostasis when exposed to adverse factors. It is achieved by activating the hypothalamic-pituitary-adrenal and sympathetic-adrenal systems. Prolonged stimulation of these systems can cause psychosomatic and reproductive disorders. Psychological stress negatively impacts fertility, especially in women, and can lead to infertility. In our study examining the effects of experimental stress on potential ovarian damage in rats, we used Metyrosine, a drug that inhibits the tyrosine enzyme, tyrosine hydroxylase, which is involved in the synthesis of catecholamines. The study materials and methods, experimental groups, and results obtained are discussed in detail.

Key words: Stress, infertility, pathophysiology, metyrosine, ovaries.