

Г. В. Ширяев

Влияние стрессовых факторов на воспроизводительную функцию кобыл

Аннотация. *Обобщены представленные в литературе современные данные по влиянию различных стресс-факторов на воспроизводительные качества кобыл. Гормоны гипоталамо-гипофизарно-гонадной, тиреоидной и соматотропной систем наряду с симпатoadреналовым и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковым звеном эндокринной регуляции играют важную роль в адаптации к различным стрессовым условиям внешней среды при реализации репродуктивной функции кобыл. В большинстве случаев, при кратковременном стрессе происходит активация симпатoadреналовой системы, в результате которой образуются катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин). При длительном стрессовом воздействии наблюдается повышенное содержание глюкокортикоидов, среди которых в организме лошади ведущую роль играет кортизол. Общим итогом воздействия стресс-гормонов (катехоламинов и глюкокортикоидов) на воспроизводительные качества кобыл является нарушение секреции и восприимчивости к гонадотропным и стероидным гормонам, изменение регуляции физиологических процессов, имеющих основополагающее значение для стероидогенеза, развития и роста фолликулов и овуляции. Акцентируется внимание на необходимости изучения сравнительно недавно открытых веществ — кассипептина и гонадотропинингибирующего гормона. Актуализирована необходимость разработки и использования тестов оценки и отбора лошадей на стрессоустойчивость.*

Обзор разделен на три составляющие: 1 — описание влияния активации симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адреналокортикальной систем; 2 — прямое и опосредованное влияние стресс-гормонов на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему; 3 — тиреоидная и соматотропная составляющие стрессиндукции. Биохимические аспекты затронуты частично, ввиду обширности изучаемого вопроса.

Ключевые слова: стресс, гормоны, воспроизводительные качества кобыл, кортизол, адреналин.

Автор:

Ширяев Геннадий Владимирович — кандидат сельскохозяйственных наук, старший научный сотрудник отдела воспроизводства сельскохозяйственных животных; Всероссийский НИИ генетики и разведения сельскохозяйственных животных — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр животноводства — ВИЖ имени академика Л. К. Эрнста», Россия, Санкт-Петербург, п. Тярлево, 196601, Московское ш., 55а; e-mail: GS-2027@yandex.ru.

Введение. При жизни организм лошади подвергается различным стрессовым воздействиям: повышенная физическая нагрузка; неблагоприятные условия окружающей среды; транспортировка; ветеринарно-профилактические и учебные мероприятия; травмы и болезни; недостаточное или избыточное кормление и др. [1; 2; 3; 4; 5]. Лошади остро реагируют на эмоциональные воздействия различной природы, и новые раздражители приводят к развитию тревожности и напряжения, провоцируя проявление лошадьми оборонительных реакций.

Стрессовое воздействие связано не только с авersive ситуациями — хорошо известно, что гормоны стресса, высвобождаются и во время течки, случки, беременности и родов, но включение дополнительных стресс-факторов в период реализации различных этапов репродуктивной функции может снижать воспроизводительные показате-

ли. Повышенная уязвимость обусловлена возникающим целевым противоречием — организм стремится выжить и любые энергозатратные процессы, не направленные на индивидуальное выживание, отходят на второй план, провоцируя реорганизацию физиологических процессов. Ведущую роль в развитии резистентности организма в адаптивно-восстановительных реакциях при стрессе играют изменения межэндокринных взаимоотношений, направленных на мобилизацию пластических и энергетических резервов организма.

В результате стрессовой реакции повышается биосинтез глюкокортикоидов и катехоламинов. Именно поэтому большинство исследований по воздействию стресса на репродуктивные качества кобыл связано с анализом изменений концентраций данных гормонов. В обзоре помимо этих аспектов рассмотрены и механизмы других звеньев эндокринной регуляции при стрессиндукции. Главная

цель — обобщение современных исследований на тему влияния стресс-факторов на воспроизводительную функцию кобыл.

1. Влияние активации симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной систем

Симпатoadреналовая система (САС) обеспечивает быстрые адаптивные изменения в обмене веществ, направленные на освобождение и использование энергии и тепла, повышение уровня аэробного окисления, а также обуславливает приспособительные реакции организма. В ее состав входит симпатическая нервная система (иннервирующая все органы на периферии и представленная специфическими структурами в центральной нервной системе), адреналовая система (включающая мозговое вещество надпочечников) и венадпочечниковые скопления хромоаффинной ткани [4]. Основные действующие вещества — катехоламины (адреналин, норадреналин и дофамин), а также серотониноподобные вещества, среди которых ведущую роль играет серотонин.

Под воздействием катехоламинов повышается температура, усиливается и учащается сердцебиение, повышается артериальное давление. Происходит увеличение содержания глюкозы в крови, усиливается липолиз.

Дисбаланс между секрецией гормонов САС служит одним из патогенетических механизмов нарушения реализации адаптивных процессов. К примеру, в работе Ayala I. и др. (2012) у лошадей с различными заболеваниями (острые, хронические, сопряженные с травмами) происходит снижение концентрации серотонина при одновременном повышении уровня адреналина и норадреналина. Наибольшие уровни концентрации адреналина и норадреналина зафиксированы при острых заболеваниях (сопряженных с травмами, артрит, миозит и др.) — $360,9 \pm 46,9$ nmol l⁻¹ и $530,7 \pm 37,2$ nmol l⁻¹ соответственно ($113,49 \pm 14,75$ нг/мл и $166,89 \pm 11,70$ нг/мл) [1].

Важно еще раз подчеркнуть, что САС у большинства видов живых организмов активизируется не только в ситуациях связанных с негативным влиянием стресс-факторов. При анализе воздействия катехоламинов необходимо учитывать их концентрации и соотношение в норме при различных физиологических процессах и при сильном нарушении гомеостаза. В исследованиях Marcilla M. и др. (2017) определены соотношения гормонов в крови САС на протяжении всей жеребости без патологий:

- Адреналин (АД): пик на 2-ом мес. — $40,03 \pm 76,40$ нг/мл, далее происходит снижение концентрации к значению на 11 мес. — $12,99 \pm 1,44$ нг/мл;
- Норадреналин (НАД): два пика концентрации — на 3-ем и 8-ом мес. — $36,29 \pm 28,93$ нг/мл и $40,10 \pm 21,22$ нг/мл соответственно; на 11 мес. — $23,88 \pm 2,34$ нг/мл;
- Серотонин: концентрация снижается с 1-го мес. до 4-го мес.; два значительных пика на 5-м — $617,6 \pm 333$ мг/дл и 7-м мес. — $787,2 \pm 344$ мг/дл; на 11-ом мес. — самые низкие значения $161,9 \pm 27,1$ мг/дл;
- Дофамин (ДА): два пика — на 3-м и 8-м мес. — $70,01 \pm 28,92$ пг/мл и $73,24 \pm 21,64$ пг/мл [6].

Ambrojo K. S. и др. (2017) установили уровни концентраций катехоламинов у циклирующих кобыл в зависимости от фазы цикла. Уровень концентраций НАД и ДА в лютеиновую фазу составляет: $75,89 \pm 27,73$ нг/мл и $44,45 \pm 18,75$ пг/мл соответственно. В фолликулярную фазу: НАД — $27,61 \pm 14,74$ нг/мл; ДА — $23,27 \pm 9,68$ пг/мл. Т.е. концентрации НАД и ДА в зависимости от фазы цикла существенно изменяется. В отношении АД концентрация изменяется незначительно: лютеиновая фаза — $13,24 \pm 3,06$ нг/мл; фолликулярная фаза — $12,71 \pm 3,58$ нг/мл [7].

Отличительной особенностью организма лошади в сравнении с большинством других видов является то, что во время родов не задействуется САС в полной мере. В работе Nagel C. и др. (2014) показано, что физиологические процессы лошади во время родов находятся под парасимпатической доминантой, а механизмы стресс-реакции не активируются, т.к. повышенный симпатoadреналовый фон может вызывать длительную атонию матки [2].

В отличие от САС гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная система (ГГАС) активизирует в организме процессы долговременной адаптации. Под влиянием стрессора происходит активное выделение кортикотропин-рилизинг гормона, что приводит к усилению секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) из гипофиза.

Сильное влияние у лошадей на секрецию АКТГ оказывает вазопрессин (антидиуретический гормон (АДГ) гипоталамуса). Исследования по анализу гипофизарной венозной крови лошади показали, что АДГ является основным сигналом, который вызывает краткосрочные колебания концентраций АКТГ [8].

В результате воздействия АКТГ на кору надпочечников в течение нескольких минут происходит ускоренное использование холестерина, усиление

синтеза прегненолона, прогестерона и их промежуточных продуктов, из которых образуются глюкокортикоиды (ГК) и минералокортикоиды, регулирующие вместе с АДГ водно-солевой обмен [3]. Надпочечники выделяют и половые гормоны в достаточном количестве для проявления в некоторых случаях эстрального поведения, в том числе и у овариэктомированных кобыл [9]. Увеличение синтеза кортикотропин-рилизинг гормона также индуцирует высвобождение нейропептида β -эндорфина, обладающего обезболивающим и противовоспалительным действием. β -эндорфин снижает активность САС через понижение тонуса симпатической нервной системы и угнетает практически на всех уровнях гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему [10].

Лошади, подвергающиеся воздействию короткого стресса, могут активировать ГГАС очень быстро — в течение нескольких минут — с последующим поддержанием высокого уровня циркулирующих ГК в течение 15–30 минут без сильных потрясений для гомеостаза [11]. Однако тяжелый хронический стресс (длительные периоды высоких концентраций кортизола) могут вызвать различные негативные последствия. ГК, влияя на функции лейкоцитов, оказывают иммунодепрессивное действие, снижая сопротивляемость организма к инфекциям и другим болезнетворным факторам окружающей среды. Доминирующим глюкокортикоидом у лошадей является кортизол, содержание которого в крови у физиологически здоровых лошадей заметно изменяется в течение всего полового цикла — в норме концентрации кортизола выше в середине-конце диэструса — 260 ± 28 nmol/l ($94,3 \pm 10,2$ нг/мл), чем во время эструса. Самые низкие концентрации — за 2 дня до овуляции — 142 ± 14 nmol/l ($51,5 \pm 5,1$ нг/мл) [12].

2. Прямое и опосредованное влияние стресс-гормонов на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему

Значимым событием в области нейроэндокринологии в начале XIX века стало открытие ксипептина и гонадотропинингибирующего гормона (RFRP-3B), которые в ряде публикаций отмечены как основные медиаторы регуляции репродуктивной функции [13; 14]. RFRP-3B напрямую ингибирует синтез гонадотропинов у большого количества видов позвоночных. В свою очередь ксипептин стимулирует GnRH-нейроны и гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему (ГГГС) в целом. К сожалению, в настоящее время научных исследований по влиянию RFRP-3B и ксипептина на регуляцию синтеза и секреции половых гормонов у лошадей практически нет. Поэтому, учитывая

перспективу клинического применения, еще только предстоит выяснить роль данных веществ во взаимодействии с репродуктивной системой кобыл и жеребцов.

В исследованиях К. Tsutsui и др. (2000), посвященных ксипептину и RFRP-3B, расширена роль мелатонина в регуляции сезонных процессов, включая прямое влияние на секрецию гонадотропинов и активность гонад [14]. Лошадь — полициклическое животное, с характерной сезонностью размножения, связанной с адаптацией к сезонным изменениям окружающей среды. Основным сигналом для начала периода размножения у лошадей является удлинение светового дня. В это время ингибирование эпифизом синтеза гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) гипоталамусом заканчивается, что обуславливает активацию ГГГС. Главным гормоном эпифиза, ингибирующим гонадную активность, как раз и является мелатонин. Помимо мелатонина эпифиз продуцирует и другие пептиды, обладающие способностью, как активировать, так и ингибировать эндокринную активность ГГГС.

Центральное звено регуляции ГГГС представлено на гипоталамическом (гонадотропин-рилизинг-гормоны) и гипофизарном уровне (лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий (ФСГ) гормоны, пролактин). Периферическое звено — стероидпродуцирующими железами (гонады, надпочечники), которые синтезируют и секретируют тестостерон, эстрогены и прогестерон.

Повышение концентраций кортизола во время эструса в результате воздействия различных стресс-факторов считается одной из главных причин снижения репродуктивной функции [1; 3; 9; 15; 16]. В большинстве случаев это предположение основано на фактах, полученных в опытах с введением природных и синтетических глюкокортикоидов в организм циклирующих кобыл для выяснения физиологического ответа. Установлено, что повышенные концентрации кортизола вызывают снижение гипофизарной чувствительности к GnRH, тем самым подавляя синтез ЛГ и понижая частоту его импульсов, что, соответственно, сильно снижает возможность его предовуляторного пика. Подтверждение было найдено и в генетической составляющей — большинство позвоночных животных, включая лошадей, имеют две формы GnRH — GnRH-I (доминирующую форму гонадотропин-рилизинг-гормона), и GnRH-II. Глюкокортикоиды подавляют транскрипцию гена GnRH1 и соответственно высвобождение GnRH [13].

Глюкокортикоиды также влияют на синтез различных регуляторных белков, среди которых одним из важнейших является липокортин, ингибирующий синтез простагландинов и лейкотриенов, ускоряющих развитие воспалительной реакции

[17]. Под влиянием простагландинов высвобождаются лизосомальные ферменты, растворяющие стенку фолликула, и происходит сокращение гладкомышечных волокон, расположенных в яичниках, что способствует выдавливанию ооцита и клеточной массы кумулюса. Учитывая это, можно предположить негативное влияние повышенной концентрации ГК на процесс овуляции и через ингибирование синтеза простагландинов [18].

Известно, что у циклирующих животных преовуляторное освобождение ЛГ из гипофиза является результатом взаимодействия различных областей гипоталамуса, а эстроген 17β -эстрадиол (E2) является тем внутренним раздражителем, который обеспечивает стимуляцию нервных центров. Существует интересная взаимосвязь — за два дня до овуляции уровень концентрации кортизола в норме находится в самых низких значениях, тогда как концентрация E2 достигает максимальных значений (преовуляторный пик).

Фактом, который демонстрирует тесную взаимосвязь ГГАС и ГГГС, является регуляция эстрогенами синтеза кортикостероид-связывающего глобулина — транскортина (CBG), который является основным транспортным белком для прогестина и глюкокортикоидов в крови. Около 80–90% циркулирующего кортизола связано с CBG [19]. Связанный кортизол считается биологически неактивным, что подразумевает зависимость активной фракции от количества CBG и его связывающей способности. В исследованиях S. L. Alexander и C. H. Irvine (1998) проанализировано влияние стресса, связанного с социализацией новых лошадей в стаде, на связывающую способность CBG. Установлено, что снижение связывающей способности CBG у стрессированных лошадей приводило к увеличению концентрации свободного (активного кортизола). При этом уровень общего кортизола не менялся ни у исследуемой группы лошадей, подвергаемой социальному стрессу, ни у контрольной группы [20]. Авторы сделали вывод, что при анализе физиологической деятельности надпочечников важно учитывать не только концентрацию общего кортизола, но и свободного, а также учитывать уровень связывающей способности CBG.

Помимо ингибирования синтеза ЛГ под воздействием глюкокортикоидов происходит снижение концентрации третьего гормона, участвующего в осуществлении овариального цикла — пролактина [21]. Ингибитором пролактина также является ДА. Одним из механизмов увеличения в крови данного катехоламина является снижение уровня E2, оказывающего угнетающее воздействие на дофаминовые рецепторы гипофиза.

Высвобождающийся в результате ДА оказывает отрицательное влияние и на синтез прогестерона (P4) у кобыл [6].

Концентрации P4 в зависимости от физиологического состояния лошади могут играть как положительную, так и отрицательную роли. Учитывая, что высокая концентрация прогестерона (по принципу отрицательной связи) тормозит выделение ЛГ, а значит, ставит под угрозу процесс овуляции, появление работ по изучению данного механизма при стрессовом воздействии представляет интерес. В этом отношении достойна внимания работа Hedberg Y. и др. (2007) в которой изучали влияние инъекций АКТГ на синтез и секрецию кортизола, прогестерона, андростендиона и тестостерона. Было установлено, что концентрации всех указанных гормонов одновременно увеличивались в течение одного и того же периода. Показатели прогестерона при этом с $\leq 0,4$ nmol/l поднимались в максимальных значениях до $1,3 \pm 0,7$ nmol/l (через 90 минут после инъекции) [9]. $1,3$ nmol/l при пересчете соответствует $0,41$ нг/мл. С одной стороны это вряд ли можно расценивать, как угрожающий фактор для предовуляторного скачка ЛГ, учитывая, что в фолликулярную фазу и в предовуляторный период концентрация P4, как правило не превышает 1 нг/мл. Однако стоит отметить, что максимальный уровень кортизола в исследованиях Hedberg Y. и др. после введения экзогенного АКТГ через 2 часа составлял 407 ± 101 nmol/l ($147,54 \pm 36,61$ нг/мл). В исследованиях Дмитриева В. Б. и др. (2009) после введения более высокой дозы АКТГ средний уровень кортизола через 2 часа составлял $215,0 \pm 11,4$ нг/мл, а через 4 часа — $356,7 \pm 29,8$ нг/мл (max значение — $480,0$ нг/мл) [11]. В каких объемах секретировался P4 при таких концентрациях кортизола, к сожалению не учитывалось. Но можно предположить, что уровень мог превышать 1 нг/мл.

Стоит также учитывать, что P4 конкурентно связываясь с кортикостероидсвязывающим глобулином CBG, уменьшает количество кортизола, способного связываться с белком и приводит к более высоким уровням биодоступного кортизола [22].

Несколько другая картина, за счет появления желтого тела, наблюдается у беременных лошадей. В исследованиях Козлова С. А. и Игнатова А. В. (2007) отмечено, что у кобыл, начавших заводскую карьеру в более молодом возрасте (3, 4 года) уровень прогестерона с 25-го по 30-ый день жеребости снижается быстрее, чем у взрослых животных, что является причиной достаточно высокого уровня абортот [16]. Данное снижение воспроизво-

дательной функции кобыл ученые также связывают с негативным влиянием кортизола. Повышенная интенсивность испытаний, т.е. мобилизация двигательной функциональной системы на фоне уже достаточно активной функциональной системы воспроизводства приводит к конкурентным взаимоотношениям на уровне кортикостероидной регуляции. В дальнейшем развиваются различные патологии системы воспроизводства — изменения фолликулогенеза, удлинение интеровуляторного периода (времени между овуляциями) и др. [16; 23; 24].

Выделяющийся из надпочечников и тека-клеток фолликула тестостерон можно рассматривать как один из гормонов лошади, позволяющих уравновесить стрессовое состояние организма при одновременном снижении репродуктивной функции. Установлено, что тестостерон по механизму обратной связи оказывает и на экспрессию гена GnRH1 и на высвобождение GnRH гипоталамическими нейронами опосредованное ингибирующее воздействие [13]. В настоящий момент известно о повышении уровня андрогенов в крови рысистых кобыл в процессе адаптации к нагрузкам ипподромного тренинга. По данным Зиновьевой С. А. и др. (2012) в начале подготовительного периода уровень тестостерона в крови молодых кобыл в состоянии покоя чрезвычайно низок, но при выполнении маховой работы он достоверно повышается [25]. Тенденция к увеличению концентрации тестостерона наблюдается не только при стрессовом воздействии во время тренинга, но и при различных заболеваниях [26].

3. Тиреоидная и соматотропная составляющие стрессиндукции

Состояния, связанные с изменениями в активности регуляторных стрессорных систем (при остром или хроническом стрессе, посттравматических стрессовых расстройствах, изменениях физической нагрузки), влияют и на функционирование тиреоидной и соматотропной эндокринной регуляции.

Функция щитовидной железы контролируется гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системой (ГГТС), включая тиреотропин-релизинг гормон (ТРГ) в качестве центрального нервного компонента, и гипофизарный тиреоидный стимулирующий гормон (ТСГ) [27]. Выделяющиеся под воздействием ТСГ тиреоидные гормоны (тироксин — T_4 , трийодтиронин — T_3) вызывают в организме многообразные физиологические эффекты. В частности, гормоны щитовидной железы и глюкокортикоиды участвуют в удовлетворении непосредственных потребностей в энергии и действуют как интеграторы метаболизма.

Вещества долговременной адаптации (АКТГ и кортизол) приводят к снижению выработки гормонов щитовидной железы через ингибирование секреции ТРГ [28]. В результате недостаток тиреоидных гормонов негативно сказывается на метаболизме эстрогенов, фертильности и беременности [29]. Сильное влияние тиреоидные гормоны оказывают на физиологическое состояние яичников кобыл. В исследованиях Huszenic-za G. и др. (2000) показано, что у кобыл, находящихся в сезонном анэструсе с неактивными яичниками, концентрации T_3 и T_4 снижены — $19,4 \pm 0,33 \text{ nmol l}^{-1}$. В то время как у лошадей, которые должны находиться в анэструсе, но не находятся в нем и продолжают за счет активности яичников циклировать, поддерживается постоянный уровень данных гормонов $24,9 \pm 0,37 \text{ nmol l}^{-1}$.

Подобная картина наблюдалась и в случае возможности кобыл проявлять цикличность после родов. Часть животных возобновили циклическую активность яичников вскоре после родов ($12,6 \pm 1,0$ дней), у других животных возобновление активности яичников наступило позже ($46,0 \pm 7,30$ дней). Учитывая общую концентрацию T_3 и T_4 авторы сделали вывод о большем содержании тироксина и трийодтиронина в крови тех кобыл, которые начали циклировать [30].

Снижение уровня тиреоидных гормонов в организме в свою очередь вызывает быстро наступающее ослабление соматотропной функции. Поэтому выраженный гипотериоз характеризуется дефицитом не только тиреоидных гормонов, но и соматотропина (СТГ). Синтез и секреция в систему кровообращения аденогипофизом СТГ индуцируется соматолиберинотипом гипоталамуса. СТГ повышает резистентность тканей к инсулину, ускоряет мобилизацию накопленных жиров, что приводит к повышению уровня жирных кислот и глюкозы в крови — энергоносителей, необходимых для развития стресс-реакции.

Главный орган, на который воздействует СТГ — печень, в гепатоцитах которой синтезируется инсулиноподобный фактор роста IGF-I. Это важнейший элемент фолликулярной фазы лошади для формирования доминантного фолликула посредством повышения чувствительности к ФСГ, а также для нормального развития плода во время жеребости [31]. IGF-I регулирует высвобождение в гипоталамусе соматостатина и СРГ по принципу обратной связи. Содержание IGF-I в крови зависит от действия на печень не только СТГ, но и половых, тиреоидных гормонов, ГК и инсулина. При этом инсулин и половые гормоны оказывают стимулирующее воздействие на IGF-I, а ГК снижают его секрецию.

Физиологические воздействия, которые оказывает на организм соматотропная составляющая, тесно связаны и с возможностью приспосабливаться к неблагоприятным условиям окружающей среды. В исследованиях Nolfi M. B. и др. (2017), рассматривается возможность регуляции продолжительности беременности кобыл, размеров плода и новорожденного через удлинение светового дня и их связь с ГГС. Во многом изначальная гипотеза исследователей базировалась на фактах, в которых мелатонин имеет важное значение в регуляции секреции СРГ у некоторых видов [32]. Если на плод воздействует циркулирующий мелатонин кобылы, уровень которого определяется длительностью светового периода, то возможна стимуляция его соматотропной системы для регуляции длительности беременности, ростовых и весовых показателей (наибольший синтез СРГ происходит, как и у мелатонина ночью). Поэтому повышенное содержание катехоламинов и ГК, снижающих уровень СТГ и соответственно IGF-I в период жеребости может негативно сказаться на развитии плода и длительности жеребости.

Длительность жеребости — важный параметр, т. к. продолжительность пренатального развития плода, определяет будущее новорожденного организма. В работах В. Н. Дайлиденко, М. А. Горбукова, продемонстрирована взаимосвязь длительности пренатального развития с экстерьерно-конституциональными параметрами и особенностями воспроизводительной функции лошадей. Результаты исследований подтверждают, что у кобыл с укороченным и средним периодом пренатального развития снижены воспроизводительные качества. У таких животных зафиксированы

высокий процент прохолостов и рождения нежизнеспособного приплода [33].

Выводы:

1. Обзор литературных данных показал, что гормоны гипоталамо-гипофизарно-гонадной, тиреоидной и соматотропной систем наряду с симпатoadреналовым и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковым звеном эндокринной регуляции играют важную роль в адаптации к различным стрессовым условиям внешней среды при реализации репродуктивной функции кобыл.

2. При этом несмотря на интенсивные исследования, многие составляющие адаптационных эндокринных процессов остаются неясными. Расширенное изучение гормональных специфических механизмов адаптации к стрессам, с включением в исследования малоизученных на лошади гормонов и фертильных факторов, в первую очередь ксипептина и RFRP-3В позволит усовершенствовать способы профилактики и лечения заболеваний репродуктивной системы лошади.

3. Важнейшей прикладной задачей является разработка и использование тестов оценки и отбора лошадей на стрессоустойчивость. Из способов определения стрессовой чувствительности, применяемых в животноводстве, практически ни один из них не используется в коневодстве [34]. Этот пункт в настоящее время в условиях необходимости использования лошадей, устойчивых к воздействию разнообразных неблагоприятных факторов среды, становится особенно важным.

Уточнение вышеуказанных вопросов имеет важное практическое значение, так как позволит раскрыть генез многих нарушений репродуктивной функции при стрессовом воздействии и наметить более рациональные пути их коррекции.

*Работа проведена в рамках выполнения государственного задания
№ АААА-А18-118021990006-9 в 2018 году*

Литература

1. Ayala I. Cortisol, adrenocorticotrophic hormone, serotonin, adrenaline and noradrenaline serum concentrations in relation to disease and stress in the horse / I. Ayala, N. F. Martos, G. Silvan, C. Gutierrez-Panizo, J. C. Clavel, J. C. Illera // Res. Vet. Sci. — 2012. — № 93. — P. 103–107.
2. Nagel C. Parturition in horses is dominated by parasympathetic activity of the autonomous nervous system / C. Nagel, R. Erber, N. Ille et. al. // Theriogenology. — 2014. — V. 82. — Issue: 1. — P. 160–168.
3. Elize van Vollenhoven. Salivary glucocorticoid and fecal glucocorticoid metabolite concentrations in pony mares during transrectal palpation of the reproductive tract by veterinary students / Elize van Vollenhoven, C. C. Grant, L. Fletcher et. al. // Journal of equine veterinary science. — 2018. — V. 70. — P. 7–12.
4. Горбунова Н. Д. Влияние недопинговой микроэлементной добавки на восстановление спортивных лошадей после интенсивных физических нагрузок: диссертация ... кандидата биологических наук: 03.00.13 / Н. Д. Горбунова. — Рязань, 2008. — 110 с.

5. Крутикова А. А. Влияние гормонального статуса и поведения на воспроизводительную способность кобыл / А. А. Крутикова, Е. В. Никиткина, А. А. Мусидрай, В. П. Политов // Материалы межд. науч.-практ. конф. «Проблемы и перспективы развития современной репродуктивной технологии, криобиологии и их роль в интенсификации животноводства». — 2017. — 348–352.
6. Marcilla M. Longitudinal changes in serum catecholamines, dopamine, serotonin, ACTH and cortisol in pregnant Spanish mares / M. Marcilla; A. Munoz, K. Satue // Research in veterinary science. — 2017. — V. 115. — P. 29–33.
7. Ambrojo K. S. Relationships between catecholamines and steroid hormones during estrous cycle in Spanish Purebred mares / K. S. Ambrojo, J. C. Gardyn, M. Marcilla // Reproduction in domestic animals. — 2017. — V 52. — Special Issue: SI. — P. 103–104.
8. Alexander S. L. Dynamics of the regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis determined using a nonsurgical method for collection pituitary venous blood from horses / S. L. Alexander, C. G. Irvine and R. A. Donald // Frontiers in Neuroendocrinology. — 1996. — V 17. — P. 1–50.
9. Hedberg Y. Effect of ACTH (tetracosactide) on steroid hormone levels in the mare — Part A: Effect in intact normal mares and mares with possible estrous related behavioral abnormalities / Y. Hedberg, A. M. Dalin et. al. // Animal reproduction science. — 2007. — V. 100. — Issue 1-2. — P. 73–91.
10. Ferlazzo A. The role of circulating beta-endorphin in different stress models in equines: A review / A. Ferlazzo, E. Fazio et. al. // Journal of equine veterinary science. — 2018. — V. 71. — P. 98–104.
11. Дмитриев В. Б. Функциональные эндокринные резервы в селекции сельскохозяйственных животных. — СПб, 2009. — 244 с.
12. Asa C. S. Changes in plasma-cortisol concentrations during the ovulatory cycle of the mare / C. S. Asa, J. A. Robinson, O. J. Ginther // Journal of endocrinology. — 1983. — V. 99. — P. 329–334.
13. Шпаков А. О. Регуляция и молекулярные механизмы функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси / А. О. Шпаков // Санкт-Петербург, 2017, 283 с.
14. Tsutsui K. A novel avian hypothalamic peptide inhibiting gonadotropin release / K. Tsutsui, E. Saigoh et. al. // Biochem Biophys Res Commun. — 2000. — V. 275. — P. 661–667.
15. Fazio E. Progesterone, estradiol-17 beta, cortisol, and hematological profile during the estrous cycle of lactating jennies: preliminary and comparative observations // E. Fazio, S. Fragala, A. Ferlazzo et. al. // Journal of equine veterinary science. — 2017. — V 56. — P. 26–34.
16. Козлов С. А. Влияние ипподромных испытаний на воспроизводительную способность кобыл орловской рысистой породы / С. А. Козлов, А. В. Игнатов // Коневодство и конный спорт. — 2007. — № 4. — С. 10–14.
17. Игнатенко О. В. Глюкокортикоидные гормоны в практике терапевта / О. В. Игнатенко, В. П. Водович // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2006. — № 1 (13). — С. 7–13.
18. Martinez-Bovi R. Intrafollicular treatment with prostaglandins PGE (2) and PGF (2) inhibits the formation of luteinised unruptured follicles and restores normal ovulation in mares treated with flunixin-meglumine / R. Martinez-Bovi; J. Cuervo-Arango // Equine veterinary journal. — 2016. — V. 48. — Issue 2. — P. 211–217.
19. Edwards P. D. Glucocorticoids and CBG during pregnancy in mammals: diversity, pattern, and function / P. D. Edwards, R. Boonstra // General and Comparative Endocrinology. — 2018. — № 259. — 122–130.
20. Alexander S. L. The effect of social stress on adrenal axis activity in horses: the importance of monitoring corticosteroid-binding globulin capacity / S. L. Alexander, C. H. Irvine // J. Endocrinol. — 1998. — V. 157(3). — P. 425–432.
21. Oberhaus E. L. Immunohistochemical localization of prolactin receptors within the equine ovary / E. L. Oberhaus, K. L. Jones, S. S. King // J Equine Vet Sci. — 2015. — V. 35. — P. 7–12.
22. Herrera A. Y. Stress-induced increases in progesterone and cortisol in naturally cycling women / A. Y. Herrera, S. E. Nielsen, M. Mather // Neurobiology of Stress. — 2016. — V. 3. — P. 96–104.
23. Kelley D. E. Exercise affects both ovarian follicular dynamics and hormone concentrations in mares / D. E. Kelley, J. R. Gibbons, R. Smith и др. // Theriogenology. — 2011. — V. 76. — Issue 4. — P. 615–622.
24. Ferlazzo A., Fazio E. Endocrinological variables in blood and plasma / A. Lindner (Ed.), Performance diagnosis of horses, Wageningen Pers Wageningen, Wageningen, The Netherlands (1997), P. 30–43.
25. Зиновьева С. А. Динамика половых гормонов в крови тренируемых рысистых кобыл / С. А. Зиновьева, С. А. Козлов и др. // Известия Горского государственного аграрного университета. — 2012. — Т. 49. — № 3. — С. 182–186.

26. Ayala I. Changes in serum dehydroepiandrosterone, androstenedione, testosterone, and 17 beta-oestradiol levels associated with disease and surgery in the horse / I. Ayala, N. Martos // *Acta veterinaria brno.* — 2013. — V. 82. — Issue 1. — P. 91–96.
27. Ferlazzo A. Is there an interplay between the hypothalamus-pituitary-thyroid and the hypothalamus-pituitary-adrenal axes during exercise-stress coping in horses? / A. Ferlazzo, C. Cravana et. al. // *Journal of equine veterinary science.* — 2018. — V. 62. — P. 85–97.
28. Abraham G. Serum thyroid hormone, insulin, glucose, triglycerides and protein concentrations in normal horses: associations with topical dexamethasone usage / G. Abraham, M. Allersmeier et. al. // *Vet. J.* — 2011. — V. 188. — P. 307–312.
29. Ferlazzo A. The contribution of total and free iodothyronines to welfare maintenance and management stress coping in Ruminants and Equines: Physiological ranges and reference values / A. Ferlazzo, C. Cravana et. al. // *Research in veterinary science.* — 2018. — V. 118. — P. 134–143
30. Huszenicza Gy. Relationship between thyroid function and seasonal reproductive activity in mares / Gy. Huszenicza, P. Nagy, J. Juhász et. al. // *J. Reprod. Fertil. Suppl.* — 2000. — V 56. — P. 163–172.
31. Ginther O. J. Follicle selection in mares: 90 years from observation to theory / O. J. Ginther // *Journal of equine veterinary science.* — 2017. — V. 54. — P. 24–31.
32. Nolan M. B. Artificially extended photoperiod administered to pre-partum mares via blue light to a single eye: Observations on gestation length, foal birth weight and foal hair coat at birth // M. B. Nolan, C. M. Walsh et. al. // *Theriogenology.* — 2017. — V. 100. — P. 126–133.
33. Дайлиденко В. Н. Показатели экстерьерно-конституциональных особенностей лошадей в зависимости от продолжительности их пренатального развития / В. Н. Дайлиденко, М. А. Горбуков // *Зоотехническая наука Беларуси.* — 2013. — Т. 48. — № 2. — С. 144–155.
34. Кузнецов А. И. Новый способ определения стрессовой чувствительности / А. И. Кузнецов, С. В. Надоленко // *Коневодство и конный спорт.* — 2007. — № 4. — С. 17а–20.

Shiryaev G.

The influence of stress factors on the reproductive function of mares

Abstract. *The article summarizes the current data on the influence of various stress factors on the reproductive qualities of mares presented in the literature. The hormones of the hypothalamic-pituitary-gonadal, thyroid and somatotrophic systems along with the sympathoadrenal and hypothalamic-pituitary-adrenal element of the endocrine regulation play an important role in adapting to various stressful environmental conditions during the realization of the reproductive function of mares, direction of their using, health status, quality of feeding. In most cases, catecholamines are formed under short-term stress — the sympathoadrenal system is activated. Elevated glucocorticoid levels are observed with prolonged stress exposure. Among them, cortisol plays a leading role in the horse's body. The overall effect of stress hormones (catecholamines and glucocorticoids) on the reproductive qualities of mares is a violation of the secretion and sensitivity to gonadotropic and steroid hormones, changes in the regulation of physiological processes that are fundamental to steroidogenesis, development and growth of follicles and ovulation. Considered several physiological mechanisms leading to a similar result. Attention is focused on the need to study the relatively recently discovered substances — kisspeptin and gonadotropin-inhibiting hormone. Updated the need to develop and using tests for the evaluation and selection of horses for stress resistance.*

The review is divided into three components: 1 — short description of the effect of the activation of the sympathoadrenal and hypothalamic-pituitary-adrenocortical systems; 2 — the direct and indirect effect of stress hormones on the hypothalamic-pituitary-gonadal system; 3 — thyroid and somatotrophic components of stress induction. Biochemical aspects are partly affected, because of the vastness of the issue under study.

Key words: stress, hormones, reproductive qualities of mares, cortisol, adrenaline.

Author:

G. Shiryayev — PhD (Agr. Sci.), Senior Researcher of the Department of reproduction of farm animals; Russian Research Institute of Farm Animal Genetics and Breeding — Branch of the L. K. Ernst Federal Science Center for Animal Husbandry. St. Petersburg, Russia, 196601 Moscow highway, 55a; e-mail: GS-2027@yandex.ru.

References

1. Ayala I. Cortisol, adrenocorticotrophic hormone, serotonin, adrenaline and noradrenaline serum concentrations in relation to disease and stress in the horse / I. Ayala, N. F. Martos, G. Silvan, C. Gutierrez-Panizo, J. C. Clavel, J. C. Illera // *Res. Vet. Sci.* — 2012. — № 93. — P. 103–107.
2. Nagel C. Parturition in horses is dominated by parasympathetic activity of the autonomous nervous system / C. Nagel, R. Erber, N. Ille et. al. // *Theriogenology*. — 2014. — V. 82. — Issue: 1. — P. 160–168.
3. Elize van Vollenhoven. Salivary glucocorticoid and fecal glucocorticoid metabolite concentrations in pony mares during transrectal palpation of the reproductive tract by veterinary students / Elize van Vollenhoven, C. C. Grant, L. Fletcher et. al. // *Journal of equine veterinary science*. — 2018. — V. 70. — P. 7–12.
4. Gorbunova N. D. Influence of a non-doping microelement additive on restoring sport horses after intensive physical exertion: dissertation ... Candidate of Biological Sciences: 03.00.13 / N. D. Gorbunova. — Ryazan, 2008. — 110 p.
5. Krutikova A. A. Influence of hormonal status and behavior on the reproductive ability of mares / A. A. Krutikova, E. V. Nikitkina, A. A. Musidray, V. P. Politov // *Materials of Int. scientific-practical conf. «Problems and prospects for the development of modern reproductive technology, cryobiology and their role in the intensification of animal husbandry»*. 2017. — P. 348–352.
6. Marcilla M. Longitudinal changes in serum catecholamines, dopamine, serotonin, ACTH and cortisol in pregnant Spanish mares / M. Marcilla; A. Munoz, K. Satue // *Research in veterinary science*. — 2017. — V. 115. — P. 29–33.
7. Ambrojo K. S. Relationships between catecholamines and steroid hormones during estrous cycle in Spanish Purebred mares / K. S. Ambrojo, J. C. Gardyn, M. Marcilla // *Reproduction in domestic animals*. — 2017. — V 52. — Special Issue: SI. — P. 103–104.
8. Alexander S. L. Dynamics of the regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis determined using a nonsurgical method for collection pituitary venous blood from horses / S. L. Alexander, C. G. Irvine and R. A. Donald // *Frontiers in Neuroendocrinology*. — 1996. — V 17. — P. 1–50.
9. Hedberg Y. Effect of tetracosactide (ACTH) on steroid hormone levels in intact and ovariectomized mares / Y. Hedberg, A. -M. Dalin, N. Lundeheim et. al. // *Animal reproduction science*. — 2006. — V. 94. — Issue 1-4. — P. 232–233.
10. Ferlazzo A. The role of circulating beta-endorphin in different stress models in equines: A review / A. Ferlazzo, E. Fazio et. al. // *Journal of equine veterinary science*. — 2018. — V. 71. — P. 98–104.
11. Dmitriev V. B. Functional endocrine reserves in breeding farm animals. — SPb, 2009. — 244 p.
12. Asa C. S. Changes in plasma-cortisol concentrations during the ovulatory cycle of mare / C. S. Asa, J. A. Robinson, O. J. Ginther // *Journal of endocrinology*. — 1983. — V. 99. — P. 329–334.
13. Shpakov A. O. Regulation and molecular mechanisms of functioning of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis / A. O. Shpakov // *St. Petersburg, 2017, 283 p.*
14. Tsutsui K. A novel avian hypothalamic peptide inhibiting gonadotropin release / K. Tsutsui, E. Saigoh et. al. // *Biochem Biophys Res Commun*. — 2000. — V. 275. — P. 661–667.
15. Fazio E. Progesterone, estradiol-17 beta, cortisol, and hematological profile during the estrous cycle of lactating jennies: preliminary and comparative observations // E. Fazio, S. Fragala, A. Ferlazzo et. al. // *Journal of equine veterinary science*. — 2017. — V 56. — P. 26–34.
16. Kozlov S. A. Influence of hippodromic tests on the reproductive ability of mares of the Oryol trotting breed / S. A. Kozlov, A. B. Ignatov // *Horse breeding and equestrian sport*. — 2007. — № 4. — P. 10–14.
17. Ignatenko O. V. Glucocorticoid hormones in the practice of a therapist / O. V. Ignatenko, V. P. Vodoevich // *Journal of Grodno State Medical University*. — 2006. — V 1 (13). — P. 7–13.
18. Martinez-Bovi R. Intrafollicular treatment with prostaglandins PGE (2) and PGF (2) inhibits flunixin-meglumine / R. Martinez-Bovi; J. Cuervo-Arango // *Equine veterinary journal*. — 2016. — V. 48. — Issue 2. — P. 211–217.

19. Edwards P. D. Glucocorticoids and CBG during pregnancy in mammals: diversity, pattern, and function / P. D. Edwards, R. Boonstra // *General and Comparative Endocrinology*. — 2018. — V. 259. — P. 122–130.
20. Alexander S. L. The effect of social stress on adrenal axis activity in horses: the importance of monitoring corticosteroid-binding globulin capacity / S. L. Alexander, C. H. Irvine // *J. Endocrinol.* — 1998. — V. 157(3). — P. 425–432.
21. Oberhaus E. L. Immunohistochemical localization of prolactin receptors within the equine ovary / E. L. Oberhaus, K. L. Jones, S. S. King // *J. Equine Vet. Sci.* — 2015. — V. 35. — P. 7–12.
22. Herrera A. Y. Stress-induced increases in progesterone and cortisol in naturally cycling women / A. Y. Herrera, S. E. Nielsen, M. Mather // *Neurobiology of Stress*. — 2016. — V. 3. — P. 96–104.
23. Kelley D. E. Exercise affects both ovarian follicular dynamics and hormone concentrations in mares / D. E. Kelley, J. R. Gibbons, R. Smith и др. // *Theriogenology*. — 2011. — V. 76. — Issue 4. — P. 615–622.
24. Ferlazzo A., Fazio E. Endocrinological variables in blood and plasma / A. Lindner (Ed.), *Performance diagnosis of horses*, Wageningen Pers Wageningen, Wageningen, The Netherlands (1997), P. 30–43.
25. Zinov'eva S. A. Dynamics of sex hormones in the blood of trained rysty mares / S. A. Zinov'yeva, S. A. Kozlov, etc. // *News of Gorsky State Agrarian University*. — 2012. — V. 49. — № 3. — P. 182–186.
26. Ayala I. Changes in serum dehydroepiandrosterone, androstenedione, testosterone, and 17 beta-oestradiol levels associated with disease and surgery in the horse / I. Ayala, N. Martos // *Acta veterinaria brno*. — 2013. — V. 82. — Issue 1. — P. 91–96.
27. Ferlazzo A. Is there an interplay between the hypothalamus-pituitary-thyroid and the hypothalamus-pituitary-adrenal axes during exercise-stress coping in horses? / A. Ferlazzo, C. Cravana et. al. // *Journal of equine veterinary science*. — 2018. — V. 62. — P. 85–97.
28. Abraham G. Serum thyroid hormone, insulin, glucose, triglycerides and protein concentrations in normal horses: associations with topical dexamethasone usage / G. Abraham, M. Allersmeier et. al. // *Vet. J.* — 2011. — V. 188. — P. 307–312.
29. Ferlazzo A. The contribution of total and free iodothyronines to welfare maintenance and management stress coping in Ruminants and Equines: Physiological ranges and reference values / A. Ferlazzo, C. Cravana et. al. // *Research in veterinary science*. — 2018. — V. 118. — P. 134–143.
30. Huszenicza Gy. Relationship between thyroid function and seasonal reproductive activity in mares / Gy. Huszenicza, P. Nagy, J. Juhász et. al. // *J. Reprod. Fertil. Suppl.* — 2000. — V. 56. — P. 163–172.
31. Ginther O. J. Follicle selection in mares: 90 years from observation to theory / O. J. Ginther // *Journal of equine veterinary science*. — 2017. — V. 54. — P. 24–31.
32. Nolan M. B. Artificially extended photoperiod administered to pre-partum mares via blue light to a single eye: Observations on gestation length, foal birth weight and foal hair coat at birth // M. B. Nolan, C. M. Walsh et. al. // *Theriogenology*. — 2017. — V. 100. — P. 126–133.
33. Daylidenok V.N. Indicators of the exterior-constitutional features of horses depending on the duration of their prenatal development / V.N. Daylidenok, M. A. Gorbukov // *Zootechnical science of Belarus*. — 2013. — T. 48. — V. 2. — P. 144–155.
34. Kuznetsov A. I. New method for determining stress sensitivity / A. I. Kuznetsov, S. V. Nadolenko // *Horse breeding and equestrian sport*. — 2007. — № 4. — P. 17a–20.