

## ◆ ОБЗОРЫ

© О. В. ВАСЮКОВА, А. В. ВИТЕБСКАЯ, 2006

УДК 615.272.03:616.43

О. В. Васюкова, А. В. Витебская

**ГРЕЛИН: БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ**

Институт детской эндокринологии (дир. — проф. В. А. Петеркова) ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Грелин — пептид, состоящий из 28 аминокислотных остатков, секретирующийся в желудке [35] и в меньшей степени в других органах [17, 27, 29, 35, 39, 48, 65, 70]. Он является стимулятором секреции гормона роста (СГР), способствуя высвобождению ГР путем активации так называемых рецепторов СГР. Эти рецепторы преимущественно сконцентрированы в гипоталамо-гипофизарной области, но также встречаются в других тканях, что объясняет широкий диапазон действия СГР, включающий стимуляцию секреции ГР, пролактина и адренокортикотропного гормона (АКТГ); влияние на сон и поведение, увеличение аппетита и положительный энергетический баланс; диабетогенный эффект на обмен углеводов, контроль желудочной секреции и перистальтики. Кроме того, в опытах неоднократно показано позитивное инотропное действие грелина на сердце, вазодилатацию, клеточную пролиферацию [40].

Широкий биологический спектр действия грелина делает перспективным его изучение и применение новых знаний в различных областях медицины: эндокринологии, гастроэнтерологии, иммунологии, онкологии и кардиологии.

**История вопроса**

Грелин, первоначально выделенный из желудка, был идентифицирован как эндогенный лиганд для рецептора СГР. Его открытие является типичным примером "реверса" в фармакологии: выделению грелина предшествовало открытие его синтетических аналогов и их рецепторов, что позволило теоретически предположить наличие подобного эндогенного вещества.

Синтетические стимуляторы секреции гормона роста впервые были получены в 1981 г. С. Wowers и Ф. Motanu [46]. Они обладали ГР-стимулирующей активностью, превышающей активность рилизинг-ГР (ГР-РГ) у человека [6]. Дальнейшее их изучение позволило открыть новые молекулы веществ, как пептидные, так и непептидные, отличающиеся силой и продолжительностью ГР-стимулирующего действия [69].

В 1996 г. был клонирован рецептор, связывающий G-протеин, локализующийся в гипофизе и гипоталамусе человека и свиньи. Показано, что он является рецептором СГР, который кодируется геном, локализованным на длинном плече 3-й хромосомы человека в положении 3q26.2. Выявлено

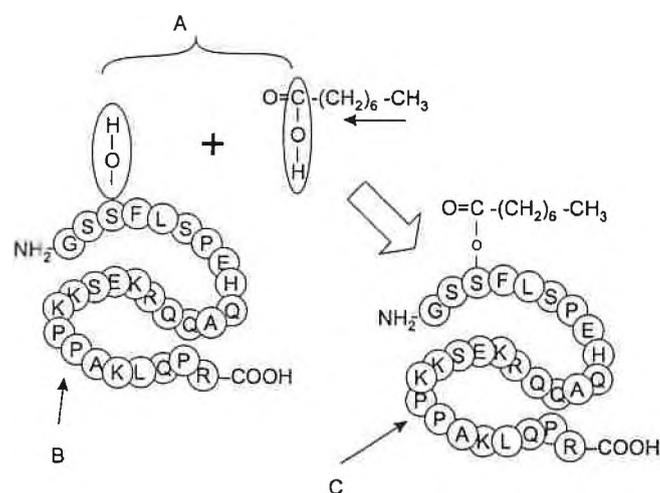
два типа МНК — Ia и Ib, которые являются результатом альтернативного сплайсинга пре-мРНК. У человека Ia кодирует полипептид из 366 аминокислот с 7 трансмембранными доменами, что типично для всех G-протеинсвязывающих рецепторов. Тип Ib кодирует полипептид из 289 аминокислот с 5 трансмембранными доменами [30].

Рецептор СГР типа Ia относится к группе G-протеиновых рецепторов, преимущественно экспрессирован в гипофизе и гипоталамусе, через него происходит эндокринное влияние грелина, в том числе потенциация секреции ГР [35]. Все известные ранее эффекты секретрагогов связаны с рецептором Ia, значение рецептора Ib остается неясным [25].

В 1999 г. М. Kojima и соавт. сообщили о выделении из желудка мыши эндогенного лиганда, специфично связывающегося с СГР-рецептором и впоследствии названного грелином [35].

**Механизм действия**

Грелин является первым эндогенным лигандом СГР-рецептора. В человеческой плазме он определяется в форме немодифицированного пептида и ацилированной форме, в которой каприловая кислота присоединена к серину в положении 3 (см. рисунок) [69]. Ацилирование необходимо для связывания с рецептором СГР типа Ia, что приводит к



Процесс присоединения остатка каприловой кислоты к грелину.

A — процесс присоединения ацила октановой (каприловой) кислоты к грелину; B — свободный неацилированный грелин; C — ацилированная форма грелина.

усилению выброса ГР и другим биологическим действиям [35, 43]. Неацилированный грелин, который представлен в человеческой сыворотке в значительно большем количестве, чем ацилированный, не оказывает какого-либо эндокринного действия, однако предполагается его участие в обеспечении кардиоваскулярных [17] и антипролиферативных [9] эффектов.

Показано, что связывание с рецептором Ia обеспечивает последовательность Gly—Ser—Ser(p-остаток)—Phe, наличие которой характерно для грелина различных видов животных и человека [4].

Связывание грелина и его аналогов с рецептором СGR типа Ia активирует фосфолипазу C, приводит к увеличению синтеза инозитолфосфата и активации протеинкиназы C, что сопровождается высвобождением кальция из внутриклеточного депо [24].

### Уровни регуляции

Большинство современных экспериментальных работ, посвященных грелину, нацелено на изучение механизмов его регуляции. Среди них можно выделить следующие уровни: 1) регуляция транскрипции и трансляции гена грелина; 2) ферментативная активность гипофизарной ацилтрансферазы, ответственной за посттрансляционное ацилирование; 3) секреция биологически активной молекулы грелина; 4) процесс дезактивации циркулирующего грелина; 5) возможное влияние связывающих белков на циркуляцию свободного грелина; 6) доступность тканей-мишеней (например, проходимость гематоэнцефалического барьера); 7) клиренс в почках или разрушение печенью; 8) уровни циркулирующих эндогенных лигандов и/или перекрестно реагирующих гормонов; 9) экспрессия рецептора грелина в тканях; 10) внутриклеточные механизмы [69].

### Биологические эффекты

Определяемый уровень мРНК рецептора СGR типа Ia обнаружен в различных экстрагипоталамических структурах головного мозга [50]. Проведенные исследования также продемонстрировали экспрессию СGR-рецепторов в различных периферических органах, в частности в кишечнике, поджелудочной железе [17], почках [48], органах иммунной системы [29], плаценте [27], тестикулах [65], гипофизе [39], легких [70] и гипоталамусе [35]. Этим объясняется широта клинического действия грелина.

*Влияние на ось ГР — инсулиноподобный ростовой фактор I.* Грелин и другие СGR обладают выраженной дозозависимой ГР-стимулирующей активностью [35, 58]. Длительное введение аналогов грелина как у животных [31, 60], так и у человека [11] повышает уровень инсулиноподобного ростового фактора I (ИРФ-I). Было продемонстрировано, что антагонисты СGR-рецепторов не нарушают ритма секреции ГР, но снижают его пульсовую амплитуду и средний уровень. Эти опыты позволяют предположить, что грелин повышает амплитуду секреции ГР, сформированную в результате взаимного влия-

ния ГР—РГ и соматостатина [28]. Интересно, что СGR действуют как функциональные антагонисты соматостатина и на уровне гипоталамуса, и на уровне гипофиза [64]. Подобный биологический эффект грелина показывает перспективность поиска его новых аналогов с селективным действием для диагностики и терапии различных форм низкорослости. Это также может способствовать дальнейшему изучению механизмов действия грелина как в нормальной физиологии, так и при патологических процессах.

*Влияние на ось гипоталамус—гипофиз—надпочечники.* Действие грелина на гипофиз и гипоталамус не ограничивается стимуляцией секреции ГР. И грелин, и его аналоги стимулируют секрецию пролактина, предположительно напрямую, в то время как стимуляция оси гипоталамус—гипофиз—надпочечники происходит через гипоталамус. В опытах *in vitro* [38, 49, 72], а позднее и *in vivo* [39] показана стимуляция грелином высвобождения вазопрессина и в меньшей степени кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ). Это объясняет стимуляцию секреции АКТГ гипофизом. Высвобождение АКТГ, индуцированное грелином, не зависит от пола, но имеет возрастные особенности: пик в пубертате с последующим снижением в зрелом возрасте и новым нарастанием в старости. В отличие от АКТГ выброс ГР в ответ на стимуляцию грелином по мере старения уменьшается, что отражает общую закономерность секреции ГР [8]. В то же время, возможно, стимуляция КРГ осуществляется через стимуляцию нейропептида Y (НП-Y), который ингибирует гамма-аминомасляную кислоту, что приводит к активации нейронов паравентрикулярных ядер, содержащих КРГ [12, 14]. Ответ АКТГ на СGR регулируется по принципу обратной связи кортизолом [22].

*Влияние на поведение и сон.* Грелин также принимает участие в регуляции поведения животных и человека. Считается, что его влияние на поведенческие реакции обусловлено активацией системы КРГ—АКТГ—надпочечники: в ответ на стресс усиливается аппетит и нарастает чувство тревоги [3].

Известно, что наиболее высокая секреторная активность соматотрофов отмечается в ночное время. В связи с этим высказано предположение, что нарушение сна у пациентов старшего возраста отражает снижение активности оси ГР—ИРФ-I [68]. Показано, что введение СGR может изменять фазы сна здорового человека. Таким образом, одним из перспективных направлений применения синтетических СGR является терапия нарушений сна. К настоящему моменту опубликованы первые положительные результаты длительной терапии пожилых пациентов синтетическими СGR [13, 47].

*Влияние на потребление пищи и энергетический баланс.* Грелин активирует нейроны гипоталамуса и аркуатных ядер, смежных с III желудочком, что приводит к выбросу ГР—РГ, НП-Y, агонистов меланокортин-рецептора, агути-протеина [33] и в итоге — к положительному энергетическому балансу благодаря стимуляции потребления пищи и снижению утилизации жира. Интересно, что данный эффект не зависит от действия ГР [66]. Так, при проведении перорального глюкозотолерантного

теста у девочек с анорексией выявлены более высокие значения грелина по сравнению с таковыми в контрольной группе, причем эти значения никак не коррелировали с уровнями ГР в различных точках теста [45].

Уровень грелина повышается перед едой и снижается постпрандиально, что позволяет предположить его роль в регуляции пищевого поведения [15, 67, 71]. Это подтверждается реакцией на внутривенное введение грелина человеку — отмечаются повышение аппетита и стимуляция потребления пищи [71]. Кроме того, у пациентов с ожирением в отличие от худых выявлен ночной подъем уровня грелина, превышающий пики, ассоциированные с приемом пищи [73], что косвенно объясняет повышенный аппетит в позднее вечернее и ночное время.

Уровни грелина натощак и постпрандиально не претерпевают изменений после краткосрочного ограничения калорийности в отличие от значительного снижения уровня лептина [20]. Содержание грелина повышается лишь после снижения массы тела на фоне длительной диеты. Этим объясняется выраженное снижение массы тела у пациентов после резекции желудка по сравнению с лицами, соблюдающими строгую диету: после хирургического вмешательства уровень циркулирующего грелина снижается до неопределяемых значений, в то время как высокий уровень грелина на фоне строгой диеты приводит к повышению чувства голода и снижению липолиза [16].

*Влияние на углеводный обмен.* Влияние грелина на обмен глюкозы и уровень инсулина неоднозначно. С одной стороны, показано, что он стимулирует секрецию инсулина у животных как *in vitro* [19], так и *in vivo* [1], с другой — продемонстрировано его ингибирующее влияние на уровень инсулина, предварительно стимулированного глюкозой [21].

Некоторые авторы предполагают обратную зависимость. Уровень грелина реагирует на изменения энергетического баланса. Это позволяет предположить, что постпрандиальное повышение уровня инсулина способствует снижению содержания грелина [2, 53]. Интересно, что уровень грелина ниже у больных с инсулинорезистентностью, чем у пациентов с сопоставимым индексом массы тела (ИМТ) и нормальной чувствительностью к инсулину [44]. Исследования показывают, что, возможно, лептин подавляет секрецию грелина [5], так как у лиц с повышенной массой тела уровень лептина повышен, а секреция грелина снижена, а действия этих двух гормонов прямо противоположны.

*Влияние на сердечно-сосудистую систему.* Рецепторы СГР были обнаружены в различных кардиоваскулярных тканях человека; с наибольшей плотностью они локализованы в желудочках, предсердиях, аорте, коронарных артериях, каротидных синусах [57]. Недавние работы свидетельствуют о разнообразном влиянии грелина и его аналогов на сердечно-сосудистую систему путем активации специфических миокардиальных рецепторов, не связанных с ГР: повышение сократимости, вазодилатация [54], увеличение ударного объема и сердечного выброса на фоне снижения периферической резистентности, что сопровождается уменьшением

зоны некроза и улучшением реперфузии в условиях экспериментального инфаркта миокарда у гипопитуитарных грызунов [10, 41]. У человека эти эффекты сопровождаются снижением артериального давления при неизменных показателях сердечного ритма и гемодинамики малого круга кровообращения [56]. Помимо гипотензивного эффекта, не зависящего от оси ГР—ИРФ-1 и системы оксида азота, грелин незначительно повышает уровень адреналина и не влияет на норадреналин. Патфизиологические основы этого феномена остаются неизвестными [55].

*Влияние на пищеварительную систему.* Сведения о действии грелина на желудочно-кишечный тракт противоречивы. Большинство экспериментальных работ свидетельствует о его стимулирующем влиянии на желудочную секрецию и перистальтику [18, 42], однако в одном из последних исследований, наоборот, был продемонстрирован центральный ингибирующий эффект грелина на секрецию [61].

Попытки теоретического объяснения данных противоречий также неоднозначны: предполагается, что влияние грелина, по крайней мере частично, обусловлено его стимулирующим действием на холинергическую нервную систему [42], однако, как продемонстрировано в одной из работ, холинергическая блокада у человека при применении пирензепина не влияет на активность грелина [7].

*Влияние на пролиферацию опухолевых клеток.* Рецепторы СГР выявлены в опухолевых тканях щитовидной железы [34], молочных желез [9], легких [23], простаты [32], печени [52] и др., при этом, например, в паренхиме молочной железы в норме они отсутствуют.

Результаты опытов по изучению влияния грелина и его аналогов на клеточную пролиферацию противоречивы. Грелин и другие СГР ингибируют пролиферацию клеток опухолей щитовидной железы [34], эстрогензависимых и эстрогеннезависимых форм рака молочной железы [9]. Наряду с этим грелин-индуцированная клеточная пролиферация была выявлена в опухолевых клетках печени, простаты. Представляет интерес тот факт, что в ингибирующем влиянии участвуют как ацилированные, так и неацилированные молекулы грелина, что демонстрирует биологическую активность неацилированной формы и предполагает существование других типов рецепторов, отличных от Ia, объясняющее противоречивость результатов современных исследований [51].

### Сложности изучения

Измерение уровня грелина связано со значительными проблемами, что заставляет осторожно относиться к интерпретации тех или иных результатов.

На момент написания данного обзора большинство опубликованных работ посвящено изучению грелина, секретлируемого желудком, так как уровни грелина, вырабатываемые другими органами и тканями, ничтожно малы.

В идеале метод определения грелина должен быть чувствительным и специфичным, базирующимся на использовании 2 моноклональных анти-

тел, распознающих остаток каприловой кислоты и С-конец 28-аминокислотного пептида. Существующие на данный момент методы, базирующиеся на одном из двух принципов, либо позволяют определить общий уровень грелина, либо имеют перекрестные реакции с другими ацилированными молекулами [69].

Кроме того, существуют противоречивые данные о стабильности грелина и ее зависимости от внешних факторов, таких как длительность хранения, температура, заморозка, кислотность среды и т. п. [69].

Этим обусловлено преимущественное изучение общего грелина, а не только активного ацилированного, что объясняет расхождение результатов различных исследовательских групп, зависящих от используемой антисыворотки.

### Клиническое значение

Среди перечисленных выше эффектов грелина наиболее интересным для эндокринолога является влияние на регуляцию секреции ГР и энергетического баланса. Гены грелина и его рецептора являются кандидатами для объяснения различных синдромов с сочетанием низкой массы тела и низкорослости или, наоборот, высокорослости и ожирения. Влияние грелина на углеводный обмен делает перспективным его изучение у больных сахарным диабетом. Однако при изучении биологических моделей с отсутствием грелина не выявляли нарушений пищевого поведения, массы тела или роста [62], а при отсутствии СГР-рецепторов отмечается нормальное пищевое поведение при сниженных значениях ИРФ-1 и низкой массе тела [63].

Особенно интересно изучение грелина у пациентов с синдромом Прадера—Вилли (СПВ), который характеризуется выраженной гиперфагией с раннего детства, ожирением, задержкой умственного развития, низкорослостью в сочетании с гипогонадизмом, нарушением сна и терморегуляции. В отличие от пациентов с конституциональным ожирением с низкими значениями грелина, соответствующими их ИМТ, больные с СПВ имеют высокие уровни грелина. Вероятно, этим объясняется повышенный аппетит пациентов. Высокие значения грелина, возможно, обусловлены нечувствительностью рецепторов или недостаточным их количеством, что способствует развитию недостаточности ГР, клинически проявляющейся низкорослостью. Причины высокого уровня грелина при СПВ остаются неизвестными. Участок хромосомы 15q11—13, ответственный за этот синдром, не объясняет данной симптоматики. Ни грелин, ни его рецептор не относятся к этому участку. Возможно, дальнейшее изучение данного феномена поможет объяснить патогенез ожирения при СПВ [26].

Интересно, что вопреки теоретическим ожиданиям пациенты с краниофарингиомами имеют низкие значения грелина, соответствующие их ИМТ, как и пациенты с конституциональным ожирением [26].

### Перспективы применения

Так как грелин и его аналоги дают стимулирующий эффект на гипоталамо-гипофизарные гормоны, возможно их применение в диагностике при гипопитуитаризме. Так, эффективность одного из препаратов — гексарелина — была изучена по сравнению с инсулиновыми тестами в группе пациентов с гипопитуитаризмом. Оказалось, что его применение для диагностики вторичного гипокортицизма нецелесообразно, так как уровень кортизола не достигал значений, позволяющих делать какие-либо выводы о секреции АКГГ. Полученные в том же тесте стимулированные уровни ГР показали возможность применения гексарелина, но требуется разработка новых нормативов [36].

Дальнейшие исследования показали, что комбинация СГР с ГР—РГ является наиболее мощным стимулом для высвобождения ГР, что позволяет использовать эту смесь для проведения тестов. Правила проведения и нормативы для определения дефицита ГР у взрослых уже разработаны [59].

Учитывая широкий спектр действия грелина, считаются перспективными поиск и применение его селективных антагонистов и агонистов. Например, один из новых СГР в опытах *in vivo* полностью блокирует влияние грелина на секрецию ГР, но в отличие от действия на секрецию ГР он повышает аппетит и массу тела, т. е. действует как агонист рецептора СГР [28].

Таким образом, полученные на сегодняшний день данные подтверждают целесообразность дальнейшего изучения биологических эффектов грелина, что позволит внедрить новые методы диагностики и лечения в клиническую практику.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Adegate E., Ponery A. S. // *J. Neuroendocrinol.* — 2002. — Vol. 14. — P. 555—560.
2. Anderwald C. et al. // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52. — P. 1792—1798.
3. Asakava A. et al. // *Neuroendocrinology.* — 2001. — Vol. 74. — P. 143—147.
4. Banks W. A. et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2002. — Vol. 302. — P. 822—827.
5. Barazzoni R. et al. // *Gastroenterology.* — 2003. — Vol. 124. — P. 1188—1192.
6. Bowers C. Y. // *J. Pediatr. Endocrinol.* — 1993. — Vol. 6. — P. 21—31.
7. Broglio F. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 58. — P. 92—98.
8. Broglio F. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 1537—1542.
9. Cassoni P. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 1738—1745.
10. Chang L. et al. // *Acta Pharmacol. Sinica.* — 2004. — Vol. 25, N 9. — P. 1131—1137.
11. Chapman I. M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 2874—2880.
12. Cone R. D. et al. // *Int. J. Obesity.* — 2001. — Vol. 25. — Suppl. 5. — P. S63—S67.
13. Copinschi G. et al. // *Neuroendocrinology.* — 1977. — Vol. 66. — P. 278—286.
14. Crowley M. A. et al. // *Neuron.* — 2003. — Vol. 37. — P. 649—661.
15. Cummings D. E. et al. // *Diabetes.* — 2001. — Vol. 50. — P. 1714—1719.
16. Cummings D. E. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 1623—1630.
17. Date Y. et al. // *Endocrinology.* — 2000. — Vol. 141. — P. 4255—4261.

18. *Date Y. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2001. — Vol. 280. — P.904–907.*
19. *Date Y. et al. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 124–129.*
20. *Douchet E., Pomerleau M., Harper M.-E. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 4. — P. 1727–1732.*
21. *Edigo E. M. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2002. — Vol. 146. — P. 241–244.*
22. *Gertz B. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 79. — P. 745–749.*
23. *Ghe C. et al. // Endocrinology. — 2002. — Vol. 143. — P. 484–491.*
24. *Glavaski-Joksimovic A., Jeftinija K., Scanes C. G. // Neuroendocrinology. — 2003. — Vol. 77. — P. 367–379.*
25. *Gnanapavan S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 2988.*
26. *Goldstone A. P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 4. — P. 1718–1726.*
27. *Gualillo O. et al. // Endocrinology. — 2001. — Vol. 142. — P. 788–794.*
28. *Halem H. A. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 151. — P. S71–S75.*
29. *Hatori N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 4284–4291.*
30. *Howard A. D. et al. // Science. — 1996. — Vol. 273. — P. 974–977.*
31. *Jacks T. et al. // Endocrinology. — 1996. — Vol. 137. — P. 5284–5289.*
32. *Jeffery P. L., Herrington A. C., Chopin L. K. // J. Endocrinol. — 2002. — Vol. 172. — P. R7–R11.*
33. *Kamegai J. et al. // Endocrinology. — 2000. — Vol. 141. — P. 4797–4800.*
34. *Kanamoto N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 4984–4990.*
35. *Kojima M. et al. // Nature. — 1999. — Vol. 402. — P. 656–660.*
36. *Korbonits M. et al. // Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 51. — P. 369–375.*
37. *Korbonits M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 2489–2495.*
38. *Korbonits M. et al. // J. Neuroendocrinol. — 1999. — Vol. 11. — P. 521–528.*
39. *Korbonits M. et al. // Endocrine. — 2001. — Vol. 14. — P. 101–104.*
40. *Korbonits M., Grossman A. B. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 151. — P. S67–S70.*
41. *Locatelli V. et al. // Endocrinology. — 1999. — Vol. 140. — P. 4024–4031.*
42. *Masuda Y. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2000. — Vol. 276. — P. 905–908.*
43. *Matsumoto M. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2000. — Vol. 279. — P. 909–913.*
44. *McLaughlin T. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 4. — P. 1630–1635.*
45. *Misra M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 4. — P. 1605–1612.*
46. *Momany F. A. et al. // Endocrinology. — 1981. — Vol. 108. — P. 31–39.*
47. *Moreno-Ryes R. et al. // Am. J. Physiol. — 1998. — Vol. 274. — P. E779–E784.*
48. *Mori K. et al. // FEBS Lett. — 2000. — Vol. 486. — P. 213–216.*
49. *Mozid A. M. et al. // Horm. Metab. Res. — 2003. — Vol. 35. — P. 455–459.*
50. *Muccioli G. et al. // J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 157. — P. 99–106.*
51. *Muccioli G. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2001. — Vol. 24. — P. RC7–RC9.*
52. *Murata M. et al. // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — P. 5667–5674.*
53. *Murdolo G. // Diabetes. — 2003. — Vol. 52. — P. 2923–2927.*
54. *Nagaya N. et al. // Circulation. — 2001. — Vol. 104. — P. 1430–1435.*
55. *Nagaya N. et al. // Am. J. Physiol. — 2001. — Vol. 280. — P. R1483–R1487.*
56. *Okumura H. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 2002. — Vol. 39. — P. 779–783.*
57. *Papotti M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 3803–3807.*
58. *Peino R. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 143. — P. R11–R14.*
59. *Popovic V. et al. // Lancet. — 2000. — Vol. 356. — P. 1137–1142.*
60. *Sartor O. et al. // Endocrinology. — 1985. — Vol. 117. — P. 1441–1447.*
61. *Sibilia V. et al. // Neuroendocrinology. — 2002. — Vol. 75. — P. 92–97.*
62. *Sun Y., Ahmed S., Smith R. G. // Mol. Cell. Biol. — 2003. — Vol. 23. — P. 7973–7981.*
63. *Sun Y. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — Vol. 101. — P. 4679–4684.*
64. *Tannenbaum G. S., Bowers C. Y. // Endocrine. — 2001. — Vol. 14. — P. 45–62.*
65. *Tena-Sempere M. et al. // Endocrinology. — 2002. — Vol. 407. — P. 908–913.*
66. *Tschop M., Smiley D. L., Heiman M. L. // Nature. — 2000. — Vol. 407. — P. 908–913.*
67. *Tschop M. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2001. — Vol. 24. — P. RC19–RC21.*
68. *Van Cauter E. et al. // Hormone Res. — 1998. — Vol. 49. — P. 147–152.*
69. *Van der Lely A. J. et al. // Endocr. Rev. — 2004. — Vol. 25, N 3. — P. 426–457.*
70. *Volante M. et al. // J. Histochem. Cytochem. — 2002. — Vol. 50. — P. 1013–1021.*
71. *Wren A. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 5992–5995.*
72. *Wren A. M. // Neuroendocrinology. — 2002. — Vol. 76. — P. 316–324.*
73. *Yuldiz B. O. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — Vol. 101, N 28. — P. 10434–10439.*

Поступила 04.02.05

© А. Н. КАРАЧЕНЦЕВ, Г. А. МЕЛЬНИЧЕНКО, 2006

УДК 615.357:577.175.63].03:618.173

А. Н. Караченцев<sup>1</sup>, Г. А. Мельниченко<sup>2</sup>

## ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ГЕСТАГЕНА ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

<sup>1</sup>Медицинский центр в Коломенском — ЦМСЧ № 165 Федерального управления "Медбиоэкстрем" РФ;<sup>2</sup>Институт клинической эндокринологии ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

### Заместительная гормонотерапия в пери- и постменопаузе

Менопауза, являясь завершением репродуктивного периода жизни женщины, характеризуется изменениями эндокринного равновесия в

организме, значительно влияющими на здоровье, качество жизни и общий жизненный прогноз. Эти изменения могут быть более существенными и даже принимать фатальный характер при "вынужденной", искусственной (хирургической) менопаузе.