© Н. К. АХКУБЕКОВА, 2009
УДК 616.154:577.175.328]-008.61-092:612.018.2

Н. К. Ахкубекова

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭСТРОГЕНОВ, ПРОГЕСТЕРОНА И ДОФАМИНА В РЕГУЛЯЦИИ СЕКРЕЦИИ ПРОЛАКТИНА

ФГУ Пятигорский ГНИИК ФМБА России

Представлен литературный обзор по заболеваниям, связанным с нарушением секреции пролактина. Проанализированы данные литературы об экспериментальных и клинических исследованиях роли эстрогенов, прогестерона и дофамина в регуляции секреции пролактина и показана их роль при нормальной и патологической секреции данного гормона.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, регуляция секреции пролактина.

N.K. Akhkubekova

INTERACTIONS OF ESTROGENS, PROGESTERONE, AND DOPAMINE IN REGULATION OF PROLACTIN SECRETION

State Research Institute of Balneology, Federal Medico-Biological Agency, Pyatigorsk

This paper reviews pathologic conditions associated with disturbances of prolactin secretion. The author analyses results of experimental and clinical investigations published in the literature with special reference to the role of estrogens, progesterone, and dopamine in control of prolactin secretion and its regulation under normal and pathological conditions.

Key words: regulation of prolactin secretion, literature review

В последние годы заболевания, связанные с нарушением секреции пролактина (Прл), привлекают все больше внимания врачей разных специальностей — эндокринологов (учитывая, что гиперпролактинемический гипогонадизм — наиболее распространенная нейроэндокринная патология), гинекологов (заболевание диагностируется преимущественно у женщин репродуктивного возраста) и нейрохирургов (основной причиной болезни являются опухоли гипофиза) [7]. Гиперпролактинемия может быть клиническим проявлением большого числа патологических состояний. Общим признаком всех форм гиперпролактинемии является нарушение регуляции секреции Прл. Секреция Прл находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют различные по своей природе факторы: нейромедиаторы, биологически активные нейропептиды, а также гормоны периферических эндокринных желез [2, 3]. Однако доминирующая роль принадлежит дофамину (ДА). Убедительные доказательства этого были получены после открытия и изучения тубероинфундибулярной дофаминергической системы гипоталамуса (ТИДЕС) [1].

Дофаминергическая регуляция секреции Прл

Дофаминергические нейроны локализуются от аркуатного и перивентрикулярного ядер до срединного возвышения гипоталамуса [4]. ДА оказывает ингибирующее влияние на лактотрофные клетки

аденогипофиза через высокоспецифичные рецепторные структуры, локализованные на мембранах лактотрофов [5]. Идентифицировано 2 типа рецепторов — D1 и D2. Рецепторы типа D1 стимулируют аденилатциклазу, а рецепторы D2 угнетают [1, 6]. ДА стимулирует рецепторы D2, что приводит к ингибированию аденилатциклазы, уменьшению количества внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) с соответствующим снижением высвобождения и биосинтеза Прл [9]. ДА связывается с рецептором, образуя лиганд-рецепторный комплекс, что делает возможным связь с гуаниннуклеотидингибирующим белком. Образовавшийся функциональный комплекс ингибирует присоединение каталитической субъединицы к аденилатциклазе, что препятствует увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ и тормозит секреторные процессы [1].

Роль эстрогенов и прогестерона в дофаминергической регуляции секреции пролактина

Половые гормоны участвуют в регуляции секреции Прл. Так, известно, что эстрогены могут вызывать гипертрофию и гиперплазию лактотрофов, а также рост и развитие пролактинсекретирующих аденом гипофиза [8]. В биохимических исследованиях установлено, что эстрогены влияют на синтез Прл, индуцируя транскрипционные процессы и синтез Прл [7, 11]. В физиологических исследованиях показано, что у женщин преовуляторному пику Прл предшествует подъем секреции эстрадиола [10, 13]. Прием в течение 1 нед эстрогенов вызывал у женщин с гипогонадизмом трехкратное повышение уровня Прл в плазме; через 2 нед после отмены препарата концентрация Прл в плазме значимо не отличалась от исходных величин [15]. Эстрогены могут участвовать в регуляции секреции Прл как на гипоталамическом, так и на гипофизарном уровне.

Сведения об авторе

Ахкубекова Нелли Кайтмурзаевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-организационного отдела ФГУ Пятигорский ГНИИК ФМБА России.

Для контактов:
Ставропольский край, 357500, Пятигорск, пр. Кирова, 30
Телефон: 8(8793) 391842; факс: 8(8793) 97-38-57
e-mail: sugort@kpmv.ru

На уровне гипофиза эстрогены выступают в качестве антидофаминергического фактора, т. е. их действие противоположно ингибирующему влиянию ДА. Ингибирующее действие ДА на секреторную активность лактотрофов элиминируется при наличии в инкубационной среде физиологических концентраций эстрадиола [16]. Вместе с тем до настоящего времени нет общепризнанной точки зрения относительно механизмов взаимодействия ДА и эстрогенов в регуляции секреции Прл. Предполагается, что эстрогены стимулируют секрецию гормона через собственные, прежде всего рецепторные, каналы, не связанные напрямую с функционированием дофаминергических рецепторов лактотрофов [14]. В некоторых исследованиях показано, что эстрадиол не уменьшает количество дофаминергических рецепторов в гипофизе и не снижает их аффинности к ДА [17], другие же считают, что эстрогены не влияют на процессы связывания ДА с рецепторными структурами лактотрофов, а свой антидофаминергический эффект они реализуют на уровне аденилатциклазной системы, оказывая действие, противоположное действию ДА [1, 18]. С другой стороны, имеются данные, что ДА оказывает влияние на состояние эстрогензависимых рецепторов лактотрофов: снижение концентрации ДА в гипофизе, вызванное разрушением среднего возвышения или ингибиторами биосинтеза ДА, приводило к уменьшению количества рецепторов к эстрогенам на поверхности мембран лактотрофов, а введение ДА восстанавливало нормальное количество рецепторов [12]. Ряд экспериментальных исследований свидетельствует о том, что антидофаминергическое действие эстрогенов на уровне гипофиза реализуется через дофаминергические рецепторные структуры лактотрофов [9, 11]. Показаны десенсибилизирующее действие эстрогенов на дофаминергические рецепторы пролактинсекретирующих клеток гипофиза, а также уменьшение количества рецепторов к ДА в аденогипофизе крыс, длительно получавших эстрогены [1]. В другом исследовании получены прямые доказательства способности эстрогенов взаимодействовать с дофаминергическими рецепторами лактотрофов, ингибируя процесс перехода низкоаффинной формы рецепторов в высокоаффинную, тем самым снижая способность ДА подавлять секрецию Прл [15].

Прогестерон в этом процессе оказывает действие, противоположное эффекту эстрадиола. В последнее время получены также данные о возможном участии прогестерона в регуляции активности нейронов ТИДЕС, так как данный гормон, как и эстрогены, имеет места активного рецепторного связывания на мембранах дофаминергических нейронов гипоталамуса и способен ингибировать активность нейронов ТИДЕС стимулировать преовуляторные пики секреции Прл [16]. Прл поддерживает существование желтого тела и образование в нем прогестерона скорее всего за счет обеспечения достаточного уровня пула эфиров холестерина и предупреждения индукции ферментов, принимающих участие в катаболизме холестерина [15].

Нарушения, возникающие при гиперпролактинемии на уровне эстроген-прогестероновой системы яичников

Установлено, что даже небольшое повышение уровня Прл может быть причиной недостаточности желтого тела, ановуляторных циклов и бесплодия [8, 11]. Повышение уровня Прл до 2000 мЕд/л вызывается преимущественно "функциональными" причинами и характерно для симптоматических форм. Уровень выше 2000 мЕд/л обычно характерен для гиперпролактинемии опухолевого генеза (пролактиномы) [9].

Тем не менее обе формы гиперпролактинемии вызывают репродуктивную дисфункцию у женщин, что связано со следующими отклонениями в системе гипоталамус—гипофиз—яичники:

- ингибирование пульсирующей секреции гонадотропин-рилизинг-гормона, что приводит к снижению частоты импульсов лютеинизирующего гормона (ЛГ);
- блокада рецепторов ЛГ в яичниках;
- угнетение стимулирующего влияния эстрогенов на секрецию гонадотропинов;
- ингибирование ФСГ-зависимой овариальной ароматазы, что приводит к снижению продукции эстрогенов;
- ингибирование синтеза прогестерона в клетках гранулезы;
- лютеиновая недостаточность [10].

Заключение

В представленном обзоре проанализированы данные литературы об экспериментальных и клинических исследованиях роли эстрогенов, прогестерона и ДА в регуляции секреции Прл и показана их роль при нормальной и патологической секреции данного гормона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В. Н. // Заместительная терапия гипоталамо-гипофизарной недостаточности: Материалы 2-й Российской науч.-практ. конф. "Актуальные проблемы нейроэндокринологии". — М., 2001. — С. 5—16.
2. Балаболкин М. И., Герасимов Г. А., Магомедова З. Б. Возможности медикаментозного регулирования гипоталамо-гипофизарной оси. — Базель, 1983. — С. 134—138.
3. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1998. — С. 77—78.
4. Губернаторов Е. Е., Герасимов Г. А. // Пробл. эндокринологии. — 1994. — № 5. — С. 55—59.
5. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Персистирующая галакторея-аменорея (этиология, патогенез, клиника, лечение) / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко. — М., 1985. — С. 254—259.
6. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Романцова Т. И. // Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы. — М., 2001. — С. 16—20.
7. Дзеранова Л. К. // Нейроэндокринология. Клинические очерки / Под ред. Е. И. Маровой. — Ярославль, 1999. — С. 201—240.
8. Романцова Т. И. // Современные концепции клинической эндокринологии. — М., 2002. — С. 179—184.
9. Марова Е. И., Вакс В. В., Дзеранова Л. К. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: Пособие для врачей. — М., 2000.
10. Мельниченко Г. А. Гиперпролактинемический гипогонадизм (классификация, клиника, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1990.

11. Bole-Feysot Ch., Goffin V., Edery M. et al. // *Endocrine Rev.* — 1998. — Vol. 19, N 3. — P. 225—268.
12. Cavaco B., Leite Y., Santos M. A. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1993. — Vol. 16, Suppl. — P. 1—83.
13. Ciccarelli E., Camanni F. // *Drugs.* — 1996. — Vol. 51, N 6. — P. 954—965.
14. Colao A., Di Sarno A., Sarnacchiaro F. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 82. — P. 876—882.
15. Elshalbr H., Lew A., Paul W., Sundmarp V. // *J. Biol. Chem.* — 1991. — Vol. 266, N 304. — P. 22919—22925.
16. Haro L. S., Lee D. W., Singh R. N. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1990. — Vol. 71, N 2. — P. 379—383.
17. Lamberts W. J., McLeod R. M. // *Physiol. Rev.* — 1990. — Vol. 70, N 2. — P. 279—308.
18. Pepperell R., Crosignani P. G., Franks S. *Progress in Prolactin Lowering Therapy.* — 1991.

Поступила 20.04.09

◆ ЛЕКЦИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616-036.8:31

П. О. Румянцев, В. А. Саенко, У. В. Румянцева, С. Ю. Чекин

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Часть II. Анализ выживаемости и многомерная статистика

ГУ Медицинский радиологический научный центр (дир. — акад. РАМН А. Ф. Цыб) РАМН, Обнинск

Статистический анализ является интегральной частью клинического исследования. Цель настоящей работы — помочь клиницистам разобраться в сути и принципах применения различных методов обработки медицинских данных, не углубляясь в детали математических расчетов. В обзоре рассмотрены наиболее востребованные и популярные статистические методы анализа данных, применяемые в клинической и экспериментальной медицине. В I части обзора были рассмотрены основы одномерной статистики, II часть посвящена принципам анализа выживаемости и многомерной статистики.

Ключевые слова: *методы статистического анализа, медицина, логистическая регрессия, множественная логистическая регрессия, отношение рисков, анализ выживаемости, таблицы дожития, метод Каплана—Мейера, лог-ранк, модель Кокса, моделирование, многомерная статистика.*

P.O. Rumyantsev, V.A. Saenko, U.V. Romyantseva, S.Yu. Chekin

STATISTICAL METHODS FOR THE ANALYSES IN CLINICAL PRACTICE. PART 2. SURVIVAL ANALYSIS AND MULTIVARIATE STATISTICS

Medical Radiological Research Centre, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

Statistical analysis is an integral component of clinical studies. The objective of the present paper is to assist clinicians in getting deeper insight into basic principles underlying different methods available for the statistical treatment of medical data without a detailed description of relevant mathematical calculations. The most popular and widely used methods of statistical analysis are considered with special reference to their practical application in clinical and experimental medicine. Part I of the review was devoted to foundations of descriptive statistics and univariate analysis. Part II is focused on the principles of survival analysis and multivariate methods.

Key words: *methods of statistical analysis, medicine, descriptive statistics, logistic regression, multiple logistic regression, hazard ratio, survival analysis, mortality tables, Kaplan—Meir method, log-rank, Cox model, simulation, multivariate statistics*

1. Методы анализа выживаемости

Под методами оценки выживаемости (survival) понимается изучение закономерности появления ожидаемого события у представителей наблюдаемой выборки во времени. Такое событие — не обязательно летальный исход, как можно предположить из названия анализа. Им может быть рецидив заболевания или, наоборот, выздоровление, в общем слу-

чае — происхождение определенного события. Точкой отсчета могут быть дата (час) выполнения процедуры, назначения лекарственного препарата, возраст на момент диагноза и т. п. Период времени от начального события (например, постановки диагноза) до итогового (летальный исход, рецидив, выздоровление) называется временем до события (time to event), или временем ожидания.

Исходно термин "выживаемость" заимствован из лексикона страховых компаний, использующих его в статистических расчетах при страховании жизни своих клиентов. С помощью определенной методики компания оценивает потенциальный риск летального исхода (страховой случай) или среднее время выживания (выживаемость, время до события) клиента с учетом сопутствующих рисков, что и определяет размер индивидуальных страховых взносов.

Сведения об авторах

Для контактов:

Румянцев Павел Олегович, канд. мед. наук, вед. науч. сотр.
Адрес: 249036, Обнинск, ул. Королева, 4
Телефон: (48439) 93241
goum@mrrc.obninsk.ru

Саенко Владимир Александрович, канд. биол. наук, ст. науч. сотр.
Румянцева Ульяна Викторовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.
Чекин Сергей Юрьевич, ст. науч. сотр.