

нг/кг. Продолжительность МЦ при введении сурфагона в лютеальную фазу не нарушалась.

Выводы

1. Однократное внутривенное введение сурфагона и бусерелина самцам павианов гамадрилов в дозах 50, 500 и 5000 нг/кг индуцирует резкое повышение уровней ЛГ и Т в плазме периферической крови в течение 8 ч. Биологическая активность сурфагона и бусерелина практически идентична.

2. Активирующее влияние сурфагона на гормональную активность семенников носит зависимый от дозы характер, выражающийся биквадратным уравнением вида

$$\lg Y = a (\lg X)^2 + b \lg X + c,$$

где Y — площадь ответа Т за 8 ч; X — доза препарата (в нг на 1 кг массы тела); a , b , c — коэффициенты, зависящие от единиц измерения площади ответа, исходного уровня Т и индивидуальных особенностей реакции семенников на введение сурфагона.

3. Однократное внутривенное введение сурфагона самкам павианов гамадрилов в раннюю фолликулярную фазу индуцирует пролонгированную активацию секреции эстрадиола, более выраженную в дозе 5000 нг/кг. Активирующее влияние сурфагона на фолликулярный стероидогенез может сопровождаться последующими нарушениями в характере и продолжительности МЦ.

4. Однократное внутривенное введение сурфагона самкам павианов гамадрилов в лютеальную фазу МЦ оказывало лютеотропное действие, а также вызывало активацию секреции эстрадиола, существенно более выраженные при введении препарата в дозе 5000 нг/кг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончарова Н. Д., Гончаров Н. П. // Пробл. эндокринологии. — 1989. — № 5. — С. 68–72.
2. Инструкция к набору реактивов для радиоиммунологического определения тестостерона в плазме крови / Гончаров Н. П., Кацья Г. В., Гончарова Н. Д. и др. — М., 1986.

3. Инструкция к набору реактивов для радиоиммунологического определения прогестерона в плазме крови / Гончаров Н. П., Кацья Г. В., Гончарова Н. Д. и др. — М., 1986.
4. Инструкция к набору реактивов для радиоиммунологического определения эстрадиола в плазме крови / Гончаров Н. П., Кацья Г. В., Гончарова Н. Д. и др. — М., 1986.
5. Abdalla H. I., Ahuja K. K., Leonard T. et al. // Fertil. Steril. — 1990. — Vol. 53, N 3. — P. 473–478.
6. Furr B. J. A., Woodburn J. R. // J. Endocrinol. Invest. — 1988. — Vol. 11, N 7. — P. 535–557.
7. Ghai K., Cara J. F., Rosenfield R. L. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 10. — P. 2980–2986.
8. Goncharov N. P., Antonichev A. V., Gorluschkin V. M. et al. // Acta endocrinol. — 1979. — Vol. 91. — P. 49–58.
9. Ibanez L., Potau N., Zampolli M. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78, N 1 — P. 30–35.
10. Jacobs H. S., Porter R., Eshal A., Craft I. // LHRH and its Analogs Contraceptive and Therapeutic Applications / Eds B. H. Vickery, J. J. Nestor. — Lancaster, 1987. — Pt 2. — P. 303.
11. Lejonne B., Barlow P., Puissant F. et al. // Fertil. Steril. — 1990. — Vol. 54, N 3. — P. 475–481.
12. Martin K., Santoro N., Hall J. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 71, N 5. — P. 1080–1086.
13. Sipelak V. M., Williams R. F., Hodgen G. D. // Factors Regulating Ovarian Function / Eds G. S. Greenwald, P. F. Teranova. — New York, 1983. — P. 245–249.
14. Wickings F. J., Qazi M. H., Nieschlag E. // J. Reprod. Fertil. — 1979. — Vol. 57. — P. 497–504.
15. Wilks J. W. // Acta endocrinol. — 1984. — Vol. 106. — P. 538–543.

Поступила 26.06.96

N. D. Goncharova — ACUTE EFFECTS OF AGONISTS OF LUTEINIZING HORMONE RELEASING FACTOR (LHRF) ON THE PITUITARY, TESTICULAR, AND OVARIAN FUNCTION IN MONKEYS

Summary. The biological activities of LHRF superactive agonists surfagon (Russia), a promising agent for correcting many disorders of the reproductive function, and busereline (Hoechst A. G., Germany) were assessed by their capacity to stimulate gonadotropin and sex steroids secretion in experiments on adult Papio hamadryas. A single intravenous injection of surfagon and busereline to male monkeys in doses of 50, 500, and 5000 ng/kg similarly stimulated the secretion of luteinizing hormone and testosterone for at least 8 h. Injection of surfagon to females during the early follicular phase induced a prolonged activation of estradiol secretion, more expressed after a dose of 5000 ng/kg. The activating effect of LHRF agonist on follicular steroidogenesis may be associated with subsequent disorders in the pattern and duration of the ovarian menstrual cycle. Injection of surfagon in the middle of the luteal phase had both a luteotropic effect and sharply activated the secretion of estrogens, particularly expressed after a dose of 5000 ng/kg.

◆ ОБЗОРЫ

© А. Н. КАРАЧЕНЦЕВ, П. В. СЕРГЕЕВ, 1977

УДК 612.018:577.175.6]08(048.8)

А. Н. Караченцев, П. В. Сергеев

ВАЗОАКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

Кафедра молекулярной фармакологии с курсом радиобиологии (зав. — акад. РАМН П. В. Сергеев) медико-биологического факультета Российского государственного медицинского университета, Москва

Обширный экспериментальный и клинический материал, приводимый в современной научной литературе, свидетельствует о влиянии половых гормонов на сердечно-сосудистую систему и необходимости учета изменений в ее деятельности при терапии препаратами, содержащими данные

биологически активные вещества [3, 5, 7, 71]. Наряду с опосредованными через структуры центральной нервной системы и циркулирующие в кровеносной системе многочисленные соединения геномные вазоактивные эффекты всех стероидных соединений, включая половые гормоны,

могут реализовываться благодаря прямому действию на сосудистую стенку [55, 66, 71, 75].

Следует отметить, что "концепция вазоактивности" в эффектах половых гормонов базируется на выявленном неодинаковом риске заболеваний сосудов у женщин и у мужчин [1, 11, 22, 39, 49, 52, 71]. Сегодня уже не вызывает сомнений, что женские и мужские половые гормоны могут детерминировать развитие и прогрессирование различных патологических изменений в артериях, венах, капиллярах с последующим нарушением региональной гемодинамики [71]. Эстрогены и гестагены (норстероиды) оказывают, как правило, антагонистическое действие на сосудистую реактивность и проницаемость сосудистой стенки [11, 50, 86], хотя сам прогестерон практически не изменяет вазопротекторную, включая антиатеросклеротическую и вазодилаторную (противоишемическую), активность как стероидных, так и нестероидных эстрогенов [10, 71]. Прогестины в большей степени ответственны за развитие региональных изменений сосудистого генеза (инфаркта миокарда и нарушения мозгового кровообращения), эстрогены — за формирование венозных тромбозов, тромбозов и тромбозов, а андрогены — за возникновение сосудистой гипертензии [25, 49, 71]. Высокие дозы эстрогенов в "старых" оральных контрацептивных препаратах повышали риск ишемического повреждения сердца и головного мозга при параллельном увеличении биосинтеза факторов свертываемости крови и числа тромбозовосложнений [25, 81].

Вазоактивность половых гормонов подразумевает и практическое использование их вазопротекторных свойств, хотя с этой точки зрения более обнадеживающие перспективы остаются за эстрогенами [1, 11, 52, 69—71, 73, 81].

Таким образом, рассматривая сосуды как мишени действия половых гормонов, мы обратились к систематизации и анализу современных данных литературы по этой, несомненно, актуальной проблеме.

Вазоактивные эффекты эстрогенов

Эстрогены расширяют кровеносные сосуды, снижают системное артериальное давление, улучшают коронарный кровоток, препятствуют атеросклеротическому повреждению сосудов (аорты, коронарных и других крупных артерий) у женщин, угнетают развитие атеросклероза в условиях эстрогенного дефицита (после двусторонней овариэктомии, в постменопаузальный период) [1, 10, 22, 52, 71, 79]. Эстрогены оказывают *in vivo* генерализованный эффект на артериальную систему, уменьшая в постменопаузе пульсовый индекс как в центральных, так и в периферических артериальных сосудах и снижая сосудистый тонус и диастолическое давление [14, 31, 32, 38]. У здоровых женщин репродуктивного возраста, применявших этинилэстрадиол, не обнаружено изменения сосудистого давления [84], хотя увеличение активности плазменного ренина при длительном приеме эстрогенов может приводить и к артериальной гипертензии [50]. Экспериментально доказано ингибирующее влияние эстрогенных гормонов на сократимость сосудов при гипертензии [86]. Однако описана способность как стероидных, так и нестероидных эстрогенных гормонов

потенцировать региональную вазоконстрикторную активность [71], показано участие эстрогенов в развитии легочной гипертензии [27].

Для эстрогенов доказан факт зависимости вазоактивных эффектов от их стереоспецифичности. На коронарных артериях и аорте 17 β -эстрадиол по сравнению с его 17 α -изомером как по скорости наступления вазодилатации, так и по ее величине более активен в отношении ингибирования сокращения сосудистой стенки [71, 76] и потенцирования действия вазодилаторов [13]. А на сосудах легких и брыжейки 17 β -эстрадиол более выражено, нежели 17 α -эстрадиол, потенцировал сосудодепрессорное действие ряда вазоконстрикторов [27, 71].

Пол людей оказывает значительное влияние на чувствительность коронарных артерий к эстрогенам: 17 β -эстрадиол вызывал эндотелийнезависимую релаксацию предварительно сокращенных простагландином F_{2 α} или аналогом тромбосана A₂ U-46619 сегментов коронарных артерий людей, причем вазодилатация была более выраженной в артериальных препаратах, полученных от женщин, по сравнению с таковыми мужчин [20, 58]. У экспериментальных животных как *in vivo*, так и на изолированных сосудах и органах не выявлено четких зависимых от пола различий в изменениях тонуса сосудов в ответ на эстрогенные гормоны [44, 63—65, 71].

Региональные сосудистые эффекты эстрогенов отличаются вариабельностью. При анализе изменения локального кровотока в большеберцовой кости и дистальной части бедренной кости на эстрадиола бензоат отмечено значительное его уменьшение [47]. С другой стороны, показана способность диэтилстильбэстрола после внутривенного, внутрикритического введения или местной аппликации понижать тонус сосудов, увеличивать амплитуду реографической волны и повышать мозговой кровоток у кошек обоего пола *in vivo*; причем не выявлено существенного различия при сравнительном анализе реакций внутри- и внечерепных сосудов [6]. Вазоактивное действие диэтилстильбэстрола носило прежде всего прямой миотропный характер, хотя участие в нем центральных механизмов не исключалось [6]. У овариэктомированных овец в ответ на введение 17 β -эстрадиола наблюдалось увеличение кровотока в матке при незначительном изменении общего сопротивления периферических сосудов [53]. Еще более показательной является способность эстрогенов повышать коронарный кровоток за счет коронародилатации, подтвержденной как *in vitro* [13, 20, 35, 36, 44, 46, 58, 63, 72, 76], так и *in vivo* [68—70] у экспериментальных животных [13, 35, 36, 44, 46, 63, 72, 76] и у людей [20, 58, 68—70]. Дилатация коронарных артерий на эстрогены может быть обусловлена их быстрым и прямым воздействием на сосудистую стенку и является прежде всего эндотелийзависимой [80]. В то же время высказывается и иная точка зрения на то, что коронародилаторные эффекты эстрогенных гормонов и их синтетических аналогов являются эндотелийнезависимыми [20, 44, 46, 71]. Отмечена значительная чувствительность микроциркуляторного русла сердца к эстрогенам, которая может быть обусловлена мышечным компонентом

сосудистой стенки и (или) преобладанием эстрогенных рецепторов в микрососудах [71].

Эстрогенные гормоны стимулируют ангиогенез [57]. На различных экспериментальных моделях как *in vivo*, так *in vitro* эстрогены снижали миоинтимальную гиперплазию, вызывали разрушение коллагена и эластина, угнетали пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток [28, 67, 71]. Отмечено достоверное ингибирующее влияние эстрогенов на гиперплазию миоинтимы в артериальных трансплантатах после пересадки при холестеринозе [19, 43, 71], хотя по данным электронной микроскопии 17 β -эстрадиол не влиял на структуру клеток эндотелия [43]. Изменения структуры сосудистой стенки после применения эстрогенных гормонов носят четкий полозависимый характер; эстрадиола ципионат, увеличивая число случаев тромботической закупорки трансплантатов яремных вен самцов кроликов, получавших рацион с холестерином, не влиял на гиперплазию миоинтимы [15, 16], а способность эстрогенов предупреждать развитие атеросклеротического повреждения интимы и медики проявляется только у эстрогендефицитных женщин или овариэктомированных экспериментальных животных [10, 21, 71, 72, 80].

В целом следует подчеркнуть большое внимание экспериментаторов и клиницистов к выявлению, анализу сосудистого действия эстрогенов и попыткам его практического использования.

Вазоактивные эффекты гестагенов

Прогестины в отличие от эстрогенов действуют преимущественно как вазоконстрикторы, хотя это не всегда ведет к росту системного артериального давления и к региональной ишемии [11, 38, 49, 64, 65]; увеличение эндогенного прогестерона во II фазу менструального цикла или при беременности может сопровождаться отсутствием изменения сосудистого давления либо даже его снижением [2, 3, 71]. Прогестерон (но не эстрогены) оказывал при экспериментальной гипертензии стимулирующее действие на тонус стенки аорты, увеличивая в ней абсолютное содержание коллагена и эластина [86]. У здоровых женщин выявлена способность норэтистерона повышать артериальное давление, что позволило авторам прийти к заключению, что именно прогестагенный компонент в оральных контрацептивах может обуславливать развитие артериальной гипертензии [84].

Тем не менее на изолированных артериях и венах выявлена независимая от пола и состояния эндотелия вазодилаторная активность прогестерона и ряда его аналогов [17, 43]. На кошках обоего пола *in vivo* нами обнаружена способность прогестерона при внутривенном введении на фоне экспериментальной ишемии миокарда или у интактных животных уменьшать общее периферическое сопротивление сосудов со снижением артериального и венозного давления [3]. Незначительное уменьшение кровотока в костной ткани в ответ на введение норэтистерона отмечено лишь при использовании гормона в высоких дозах [47].

Вазоактивные эффекты прогестагенов детерминированы химической структурой гормонов, однако следует подчеркнуть явный недостаток работ, посвященных экспериментально-клиниче-

скому анализу сосудистого действия как C₁₉-, так и C₂₁-производных гестагенов.

Таким образом, можно сделать заключение о необходимости дальнейшего изучения вазоактивности гестагенов, так как это положение разработано слабо.

Вазоактивные эффекты андрогенов

Анализ данных литературы позволяет сделать вывод о противоречивости имеющихся сведений о вазоактивных эффектах андрогенов и, в частности, тестостерона. С одной стороны, обсуждается способность андрогенов (5 α -дигидротестостерона) увеличивать базальный тонус сосудов интактного сердца, изолированного по Лангендорфу, а с другой — на фоне предварительной фармакологической активации сократительного аппарата коронарных артерий (коронароспазма) наблюдалась коронародилатация [64, 65]. Тестостерона энантат независимо от пола был более сильным вазодилатором, чем его аналоги (этиохолан-3 β -ол-17-он, эпиандростерон, 17 β -гидрокси-5 α -андрост-1-ен-3-он, андрост-16-ен-3-ол), понижая тонус предварительно спазмированных простагландином F_{2 α} или KCl изолированных коронарных артерий и аорты кроликов, причем вазодилатация была значительно более выраженной в артериях сердца, чем в аорте [87]. В исследованиях на здоровых мужчинах тестостерона деканоат не изменял внутрисосудистое давление [84], тем не менее обсуждается участие андрогенов в сосудодепрессорных эффектах, в повышении чувствительности сосудов к эндогенным вазоконстрикторам, в увеличении системного артериального давления [71].

Андрогены изменяют структуру сосудистой стенки: значительно повышается синтез эластина, коллагена и белков миофибриллярного аппарата [71, 85]. Тестостерон в противоположность эстрадиолу значительно снижал растяжимость сосудистой стенки, модулируя содержание в ней соединительной ткани и отношение коллаген/эластин [29, 71]. Доказано анаболическое влияние тестостерона на гладкую мускулатуру сосудов [71].

Подчеркивая малочисленность публикаций, можно резюмировать, что вазоактивность андрогенов разработана недостаточно и еще должна получить дополнительное экспериментальное и клиническое обоснование.

Молекулярные механизмы действия половых гормонов на сосудистую стенку

Рецепторы. Воздействие стероидных гормонов, включая половые стероиды и родственные им синтетические аналоги, на органы-мишени носит рецепторзависимый характер и детерминировано как самим лигандом, так и состоянием рецепторного аппарата и сопряженной системой внутриклеточных посредников [8]. В вазоактивности эстрогенов рецепторный механизм является определяющим, хотя наряду с ним не исключается участие и других процессов, реализующих прямое и (или) не прямое влияние гормонов на артериальную стенку [14, 38]. Рецепторный компонент в объяснении прямого сосудистого действия половых гормонов (vascular-sex-hormone-receptor-mechanism) существенно дополняется их влиянием на метаболические процессы в системе сосуди-

стая стенка—кровь, а также на составные части крови (форменные элементы, белки плазмы, биологически активные соединения и др.). В стенке кровеносных сосудов, включая капилляры, идентифицированы специфические участки связывания половых гормонов [75]. Анализ прямого действия половых стероидов на сосудистую ткань, которое реализуется взаимодействием со специфическими рецепторами, присутствующими главным образом в стенке крупных артериальных сосудов, позволил сделать заключение, что сосуды являются мишенью действия половых гормонов [38, 40, 41, 60, 71]. В то же время изучение вазодилататорных эффектов тестостерона на изолированных коронарных артериях и аорте кроликов обоего пола не подтвердило изменения вазоактивного действия гормона при блокаде рецепторов тестостерона [87].

Радиорецепторным исследованием выявлено присутствие эстрогенных рецепторов в коронарных артериях собак и аорте быков, причем в коронармиоцитах собак обоего пола при связывании меченого диэтилстильбэстрола идентифицированы участки как с высоким, так и с низким сродством к лиганду [37].

С помощью автордиографического анализа показано поглощение [³H]-5 α -дегидротестостерона или [³H]-17 β -эстрадиола и эндотелиальными, и гладкомышечными клетками сосудов бабуинов обоего пола [56].

Радиолигандными методами установлены прогестинные рецепторы в стенке коронарных артерий собак, причем, по мнению авторов, через рецепторы меди стероиды могут оказывать модулирующее влияние на тонус гладкой мускулатуры, а также на процессы, происходящие в адвентиции и интиме, в частности воздействовать на развитие атеросклеротического процесса [40].

Рецепторы к прогестерону идентифицированы иммуноцитохимическим методом у людей обоего пола в грудном отделе аорты и коронарных артериях и не найдены в сосудах матки, молочных желез, предстательной железы, почек и желудочно-кишечного тракта [41]. Во внутренних сонных и коронарных артериях людей обнаружены рецепторы к прогестерону в эндотелиальных ядрах интимы, сосудистых каналах в атеросклеротических бляшках, ядрах гладкомышечных клеток неповрежденной меди, а также по периферии атеросклеротических бляшек [41]. В работе другой группы исследователей с использованием аналогичной методики доказано наличие эстрогенных и прогестероновых рецепторов в мышечных клетках (tunica media) артерий матки кроликов и женщин [61]; оба вида рецепторов были выявлены и в артериальных стенках сосудов маточных труб и влагалища [61]. Тем не менее иммуноцитохимический анализ с использованием моноклональных антител не показал присутствия эстрогенных и прогестероновых рецепторов в артериях неполовозрелых тканей (кишечник, почки, печень, легочная артерия, аорта) [61].

На основании обнаружения рецепторов к эстрогенам и прогестерону в артериях матки была высказана точка зрения, что половые стероидные гормоны могут регулировать маточное кровообращение благодаря прямому влиянию на сосуди-

стую стенку [61]. Установлено повышение цитоплазматической фракции прогестероновых рецепторов в аорте (более значительное в абдоминальном отделе) после экзогенного назначения физиологических концентраций 17 β -эстрадиола овариэктомизированным самкам бабуинов [51], что позволяет высказать предположение о возможности модулирующего воздействия эстрогенов на гестагензависимые вазомоторные эффекты. В отличие от классического органа-мишени женских половых гормонов — матки сосудистая система менее чувствительна к изменению эндогенного баланса эстрогенов [51]. Кроме того, существует базальный уровень сосудистых прогестероновых рецепторов, не лимитируемый эстрогенным дисбалансом (дефицитом) организма [51].

Таким образом, доказано присутствие рецепторов к половым гормонам в сосудистой системе (артерии, вены, капилляры). Тем не менее требуется сосредоточить большее внимание на выяснении распределения стероидных рецепторов в сосудах в норме и при патологии.

Нуклеотиды. В литературе обсуждается участие цАМФ и цГМФ в качестве вторичных мессенджеров вазоактивных эффектов различных половых стероидов, однако и в этом вопросе все еще остается много неясного.

Стероидные и нестероидные эстрогенные гормоны могут как повышать, так и уменьшать величину цАМФ в миоцитах различных артерий [71]. Рост уровня цАМФ в ответ на введение 17 β -эстрадиола носит мембранотропный характер, а не обусловлен действием гормона на геномный аппарат гладкомышечных клеток [71]. Тестостерон в отличие от эстрогенов не приводил в культуре легочных гладкомышечных клеток к увеличению уровня цАМФ [71].

Радиоиммунный анализ показал, что введение 17 β -эстрадиола не изменяет уровень цГМФ и цАМФ в гладкой мускулатуре коронарных артерий [35, 36], а эндотелийнезависимая дилатация изолированных, предварительно сокращенных простагландином F_{2 α} коронарных артерий людей обоего пола в ответ на введение 17 β -эстрадиола объясняется одновременным значительным повышением уровня цАМФ (на 88%) и цГМФ (на 182%) [58].

На кольцеобразных сегментах коронарных артерий кроликов обоего пола метиленовый синий, избирательный блокатор гуанилатциклазы, не оказывал влияния на коронародилатацию, вызываемую 17 β -эстрадиолом [44], прогестероном [45] или тестостероном [87], т. е. расслабление артериальных сосудов в ответ на половые гормоны не опосредовано цГМФ.

Есть указания на способность 17 β -эстрадиола активно угнетать активность гуанилатциклазы в сосудистой ткани [71]. На сегментах коронарных артерий свиней 5-минутная инкубация 17 β -эстрадиола ингибировала как базальный уровень цГМФ, так и стимулированный ацетилхолином или натрия нитропруссидом [71]. Уменьшение уровня цГМФ в этой модели коррелировало с тормозящими эффектами эстрогенов (17 β -эстрадиол, 17 α -эстрадиол) при эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой релаксации [71, 76].

Предполагается, что изменение уровня циклических нуклеотидов под влиянием эстрогенов мо-

жет идти за счет 3 механизмов: 1) прямое действие на каталитические единицы ферментов (аденилатциклаза, гуанилатциклаза); 2) непрямая активация G/F-белков; 3) влияние на ионы Ca^{2+} и комплекс Ca^{2+} —кальмодулин [71].

Содержание цАМФ и цГМФ в сосудистой ткани может меняться и за счет воздействия (ингибирования) эстрадиола на фосфодиэстеразную активность [71]. Иные возможные механизмы, вовлеченные во влияние эстрогенов и других половых гормонов на циклические нуклеотиды в сосудистых стенках, должны быть изучены дополнительно.

Ионы. Безусловный интерес представляют исследования, раскрывающие участие ионов и ионных транспортных систем сосудов в реализации прямого вазоактивного действия различных половых гормонов. В этих процессах на настоящий момент наиболее изучена роль ионов Ca^{2+} и K^+ .

Активация сократительной способности аппарата коронарных артерий агонистом Ca^{2+} -каналов BayK-8644 в лангендорфской модели изолированного сердца устранялась (эстрогены) либо уменьшалась (гестагены, андрогены) введением половых гормонов (5 α -гидрокситестостерон, 17 α -гидроксипрогестерон, диэтилстильбэстрол, 17 β -эстрадиол), что позволило высказать точку зрения об их влиянии на процессы транслокации ионов Ca^{2+} в гладкие мышцы сосудов [63—65]. В отличие от женских половых гормонов и верапамила тестостерон не вызывал сдвига концентрационной кривой кальцийзависимого сокращения артерий [45, 46, 88].

17 β -Эстрадиол быстро (подобно верапамилу), дозозависимо и эндотелийнезависимо устранял, а прогестерон уменьшал спастические реакции кроличьих изолированных коронарных артерий, предварительно сокращенных ионами Ca^{2+} или агонистом кальциевых каналов BayK-8644 [44—46]. На деэндотелизованных полосках коронарных артерий свиней выявлено, что 17 β -эстрадиол снижал вход внеклеточного кальция в сосудистую стенку (подобно верапамилу), чем и объяснялся его сосудорасширяющий эффект [35]. При этом 17 β -эстрадиол не влиял на активность чувствительных к ионам Ca^{2+} внутриклеточных сократительных элементов и не устранял тоническое сокращение коронармиоцитов, зависимое только от цитозольного Ca^{2+} [35, 36]; в высоких концентрациях данный эстроген оказывал блокирующее действие на стимулированное аналогом тромбоксана A_2 U-46619 повышение концентрации цитозольного кальция и сокращение коронармиоцитов в отсутствие экстраклеточных ионов Ca^{2+} [36].

При сравнении эндотелийнезависимого вазодилаторного действия 17 β -эстрадиола и верапамила не только доказано сходство их эффектов [35, 36, 46], но и обсуждается возможность наличия свойств антагонистов кальция у этого гормона [23, 44, 46]. В отсутствие ионов Ca^{2+} на аорте [76], коронарных артериях [63, 76], артериях матки [74] продемонстрировано устранение ингибирующего действия 17 β -эстрадиола на сосудистые прессорные ответы. С антагонизмом по отношению к ионам Ca^{2+} связывается и антиатеросклеротическое действие эстрогенов [22, 36, 44].

Установлена способность эстрадиола уменьшать поглощение ионов Ca^{2+} в гладкой мускулатуре легочных артерий через потенциалзависимые кальциевые каналы [74], хотя анализ вазодилаторных эффектов ряда эстрогенов (эстриол, эстрадиол, диэтилстильбэстрол) и прогестерона на препаратах пупочной артерии человека позволил предположить, что женские половые гормоны оказывают более выраженное тормозное действие на сосудистые рецепторуправляемые Ca^{2+} -каналы, чем на потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы [48].

Преинкубация с эстрогенами может вести к потенцированию вазомоторной активности соединений, влияющих на Ca^{2+} -обмен.

Наблюдалось значительное увеличение чувствительности коронарных артерий (коронарорелаксация) с интактным эндотелием к кальциевому ионофору A-23187 после длительной (18—22 ч) инкубации с 17 β -эстрадиолом, но не с 17 α -эстрадиолом или 17 β -эстрадиолом в сочетании с тамоксифеном, хотя кратковременная экспозиция (2 ч) 17 β -эстрадиола не изменяла активности данного ионофора [13].

Не зависимый от эндотелия сосудорелаксирующий эффект прогестерона опосредован через угнетение входа ионов Ca^{2+} в сосудистые гладкомышечные клетки [45], т. е. вазоактивные реакции ряда прогестагенов могут носить механизм, подобный действию антагонистов кальция.

Диэтилстильбэстрол вызывал дозозависимую деполаризацию мембран артериальных гладкомышечных клеток, увеличивая проводимость ионов K^+ [37], причем повышение мембранного потенциала гладкомышечных клеток (гиперполяризация) на диэтилстильбэстрол может осуществляться за счет как увеличения активности Na^+ — K^+ -насоса, так и взаимодействия гормона с эстрогенными цитозольными рецепторами либо с вовлечением других, еще не идентифицированных механизмов [37].

Расслабление изолированных коронарных артерий кроликов в ответ на введение прогестерона или тестостерона не изменялось после введения блокатора АТФ-зависимых K^+ -каналов глибенкламида [45, 87], хотя ингибитор калиевых каналов BaCl_2 значительно уменьшал величину тестостероновой коронародилатации [87], не влияя на коронаротропное действие прогестерона [45]. Иными словами, транспорт ионов K^+ в коронармиоциты по своим каналам (но АТФ-независимым) может быть частично задействован в механизме рецепторнезависимой сосудорелаксации на тестостерон [87]. Показано, что 17 β -эстрадиол устранял [35, 36, 44, 46], а тестостерон [87] или прогестерон [45] уменьшали коронарспастические реакции изолированных артерий на ионы K^+ .

На изолированных препаратах подкожных вен человека и кроликов прогестерон дозозависимо и эндотелийнезависимо снижал тонический компонент изометрического сокращения, вызванного KCl , на 50% уменьшал ответные реакции сосудов на CaCl_2 в присутствии KCl , не изменяя при этом ED_{50} CaCl_2 , и на 43% снижал максимальную ответную реакцию на KCl , увеличивая ED_{50} KCl [17].

Обсуждается изменение функции эндотелия и сократительной активности сосудистой гладкой мускулатуры на половые стероиды через регулируемый ионами Mg^{2+} натрийзависимый Ca^{2+} -вход в миоциты и $Na^+—Ca^{2+}$ -трансмембранный обмен [88].

Таким образом, изменение трансмембранного ионного обмена и внутриклеточного содержания ионов является значимым компонентом в механизме действия половых гормонов на сосуды.

Эндотелий и эндотелийзависимая активность. Сосудистые эффекты половых гормонов во многом определяются состоянием эндотелия и его способностью индуцировать выделение разнообразных вазоактивных веществ в ответ на гормональный контакт со специфическими рецепторами сосудистой стенки (интимы). В свою очередь активность эндотелиальных клеток сосудов может регулироваться эстрогенными, гестагенными и андрогенными гормонами [57, 71].

Высвобождение простаноидов сосудами модифицируется половыми стероидами [62]. Вазодилаторная активность эстрогенов может быть связана с увеличением продукции эндотелиального фактора релаксации [33], простацилина [18, 52] и, возможно, других андрогенных вазодилаторов и(или) антивазоконстрикторов. Следует отметить и обнаруженную на культуре эндотелиальных клеток пупочной вены способность ряда эстрогенов (17 α -этинилэстрадиол) уменьшать образование и высвобождение простацилина [24]. На той же модели этинилэстрадиол, тестостерон и прогестерон не влияли на продукцию простацилина, простагландина E и простагландина F [83], хотя только этинилэстрадиол повышал продукцию тромбксана (тромбксана B_2), что в определенной степени позволило объяснить повышение риска венозных тромбозов при терапии эстрогенами [83].

Соотношение эндогенных вазодилатора и вазоконстриктора в ответ на воздействие половых гормонов может нарушаться при атеросклерозе, васкулитах и прочих изменениях сосудистой интимы [71]. Полиэстрадиола дифосфат или этинилэстрадиол значительно ослабляли развитие холестеринового атеросклероза у кроликов; при этом уменьшалась продукция тромбксана и увеличивалась продукция простацилина, в результате чего соотношение простацилин/тромбксан возрастало в 2—3 раза [30].

В литературе приводятся данные, отвергающие прямую связь вазоактивного действия эстрогенных гормонов с морфофункциональным состоянием эндотелия. Анализ коронаротропной активности 17 β -эстрадиола и прогестерона на изолированных сегментах артерий сердца людей и кроликов с использованием ингибиторов NO-синтазы или циклооксигеназы позволил прийти к заключению, что сосудорасширяющие эффекты женских половых гормонов не обусловлены их модулирующим воздействием на высвобождение эндогенных веществ вазодилаторной природы: эндотелиального фактора релаксации, простацилина и др. [20, 44—46, 71]. При этом эндотелийнезависимый механизм коронародилатации на эстрогены и прогестерон показан на изолированных артериях с интактным и поврежденным

эндотелием как от экспериментальных животных [35, 44—46, 71], так и от людей, подвергшихся трансплантации сердца [20, 58]. Вызываемая тестостероном эндотелийнезависимая релаксация изолированных коронарных артерий и аорты кроликов не опосредовалась ни простаглицлином, ни NO, так как селективное ингибирование их продукции не влияло на вазодилаторную активность данного андрогена [87].

Биологически активные вещества. В многочисленных экспериментальных наблюдениях установлена способность половых стероидов и их синтетических аналогов устранять (эстрогены) либо уменьшать (гестагены, андрогены) вазоконстрикторное действие многих биологически активных соединений: простагландина $F_{2\alpha}$ [44, 45, 58, 76], тромбксана A_2 [20, 35, 36], ацетилхолина [1, 79, 80], адреналина [71], норадреналина [9], фенилэфрина [71, 76], эргоновина [65, 71], вазопрессина [62—64], эндотелина-1 [23, 46].

Следует отметить значительные региональные различия в сосудистой реактивности на половые гормоны. Так, на сосудах легких и брыжейки в противоположность коронарным артериям эстрогены, но не тестостерон потенцировали вазопрессорное действие норэпинефрина, ангиотензина II и аналога тромбксана A_2 U-46619 [27, 71], хотя тестостерон также может способствовать росту прессорной активности норэпинефрина [12, 71]. Следует подчеркнуть четкую зависимость изменения сосудистого тонуса и артериального давления на действие половых стероидов в связи их влиянием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [11, 38, 49, 71].

На изолированном по Лангендорфу сердце кроликов обоего пола 17 β -эстрадиол или диэтилстильбэстрол независимо от пола устраняли спазм коронарных артерий на вазопрессин или эргоновин [63—65], а 5 α -дигидротестостерон или 17 α -гидроксипрогестерон, суживая интактные коронарные артерии в этой же экспериментальной модели, снижали тонус (не устраняя полностью) сокращенных вазопрессинном или эргоновином артерий сердца [64, 65]. Выявлено, что вазодилаторная активность стероидных и нестероидных эстрогенов может не зависеть от адренергического, холинергического, гистаминергического рецепторных механизмов [6, 63—65], хотя обсуждается участие α -адренергического механизма в вентротропных эффектах эстрадиола у людей *in vivo* [42], а также высказывается предположение о модулирующем влиянии ряда половых стероидов (норэтистерон, этинилэстрадиол) на реактивность сосудистых α -адренорецепторов *in vitro* [9]. Более того, получены доказательства, свидетельствующие об участии симпатической нервной системы, адренергических рецепторов и адренергических лигандов в изменениях сосудистой реактивности и регионального кровообращения в ответ на эстрогенные гормоны [71].

Установлена способность половых стероидов изменять сродство ряда вазоактивных соединений к рецепторам сосудов [71]. Тестостерон в культуре гладкомышечных клеток аорты крысы значительно повышал чувствительность селективных миметиков к тромбксан A_2 -рецепторам [34].

При атеросклеротическом повреждении артерий эстрогены модулируют их ответные реакции на биологически активные вещества [1, 71]. Так, у овариэктомированных обезьян при длительном (18—26 мес) пищевом индуцировании коронаросклероза заместительная терапия 17 β -эстрадиолом либо предварительное внутривенное введение этинилэстрадиола восстанавливали коронародилататорные ответы ацетилхолина в отличие от парадоксальной констрикции артерий с атеросклерозом в отсутствие эстрогенного протекторного воздействия [79, 80]. Сопоставимые с выявленными в экспериментах данные о способности эстрогенов устранять патологические эндотелий-зависимые реакции коронарных артерий на ацетилхолин показаны и в клинических исследованиях на эстрогендефицитных женщинах [1, 23].

Эндогенное содержание половых гормонов в ряде случаев может мало влиять на изменения регионального кровотока и чувствительности сосудов к действию вазоактивных соединений. Так, не обнаружено различий в сосудистых эффектах ацетилхолина и ионофора Ca²⁺ на изолированных артериях матки беременных и небеременных собак [54]. Снижение сосудопрессорного эффекта ангиотензина II во время беременности не было связано ни с эстрадиолом, ни с прогестероном, ни с их комбинацией [59]. Тем не менее физиологический и патологический дисбаланс (дефицит) эндогенных половых гормонов (различные фазы менструального цикла, климакс, беременность и т. д.) может являться определяющим в изменении сосудистой реактивности как на эндогенные вазоактивные вещества, так и на их аналоги, вводимые извне [2, 4, 78].

Изменяя динамику синтеза и высвобождения эндогенных биологически активных веществ, половые гормоны могут повышать риск развития сосудистой патологии. Так, в отличие от эстрадиола тестостерон уменьшал продукцию предсердного натрийуретического пептида, что, по мнению авторов, может способствовать формированию артериальной гипертензии при введении андрогенных гормонов [26].

Прикладные аспекты использования вазоактивных свойств половых гормонов

Не вызывает сомнения клиническая эффективность эстрогенов при коррекции вазомоторных расстройств у женщин с эстрогенным дефицитом, а также при ИБС и атеросклеротическом повреждении артерий в климактерический период [1, 11, 22, 49, 52, 69, 71, 73, 81]. Благоприятный эффект эстрогенов при ИБС у женщин климактерического возраста связывается с прямым коронарорасширяющим действием (подтвержденным ангиографически и устранением ишемических ЭКГ-показателей), периферической вазодилатацией или сочетанием этих механизмов [22, 23, 68—70, 81]; величина расслабления артерий сердца прямо коррелировала с концентрацией гормона (17 β -эстрадиола) в крови [68]. Способность 17 β -эстрадиола вызывать релаксацию человеческих коронарных артерий *in vivo* может явиться ответами на вопросы, почему эстрогены могут уменьшать ишемию миокарда у женщин и почему они пре-

дотвращают развитие ИБС у женщин в постменопаузе [1, 20, 71].

Терапия эстрогенами в постменопаузе не только замедляет прогрессирование атеросклероза и коронаросклероза, но и, протекторно воздействуя на реактивность коронарных артерий и сердечно-сосудистую гемодинамику и благоприятно изменяя липидный профиль крови, уменьшает риск развития и прогрессирования ИБС в климактерический период [1, 11, 52, 71, 81]. 17 β -эстрадиол, угнетая развитие атеросклеротического повреждения артериальной стенки пересаживаемых сосудов, может оказывать положительное влияние у женщин, особенно эстрогендефицитных, с трансплантатами сердца и ангиотрансплантатами [43]. Заместительная терапия эстрогенами улучшала выживаемость женщин в менопаузе и после аортокоронарного шунтирования [1].

Тем не менее при анализе ангиопротекторного (коронаропротекторного) действия эстрогенных гормонов у женщин с ИБС в период климактерия обсуждается необходимость получения более четких критериев целесообразности и безопасности (!) использования в клинике антиангинальных и противоишемических свойств эстрогенов как при монотерапии (постоянной или циклической), так и при комбинированной терапии, в частности эстраген-гестагенными комплексами [1, 11, 22, 77, 81]. При этом выбор гормона (естественный или синтетический) и варианта заместительной гормонотерапии в итоге обуславливает, какое действие (позитивное или негативное) будет оказано на сосудистую систему [52].

Целесообразность клинического использования именно вазоактивных эффектов гестагенов или андрогенов должна еще получить дополнительные более четкие обоснования. В такой же степени это положение относится к выявлению вазоактивных эффектов антигормонов; так, у тамоксифена уже установлено сердечно-сосудистое протекторное действие [82]. Следует отметить, что возможность широкого использования половых стероидов при сосудистых заболеваниях может ограничиваться риском их гормонального действия [1, 3, 5, 11, 52, 71].

Перспективы развития концепции вазоактивности половых гормонов

На наш взгляд, концепция вазопротекторной активности половых гормонов имеет несомненные перспективы. В этом аспекте более пристальное внимание исследователей должно быть направлено на изучение особенностей действия различных половых гормонов на венозную систему, микроциркуляцию и лимфатические сосуды. Предпочтение, безусловно, следует отдавать экспериментально-клиническому сопоставлению вазоактивности половых гормонов с целью получения более полной информации, имеющей не только чисто научное, но и прикладное значение.

Вероятно, сосудистые эффекты эстрогенов и гестагенов более детально должны быть изучены у женщин, что определяется, с одной стороны, заметными изменениями гормонального гомеостаза женщин на протяжении жизни (созревание, менструальный цикл, беременность и роды, климакс), с другой — более частым использованием

ими по сравнению с мужчинами гормональных средств (косметика, контрацептивы и т. д.).

Несмотря на уже полученные свидетельства эффективного клинического применения эстрогенов, эстроген-гестагенных комплексов, гестагенов и андрогенов при ряде сосудистых заболеваний, сопровождающихся нарушением эндогенного гормонального гомеостаза, необходимо сосредоточить внимание на выяснении молекулярных механизмов влияния половых стероидов на сосудистую реактивность. Дальнейшее развитие должно получить исследование особенностей совместного использования половых гормонов и вазоактивных веществ при сосудистой патологии: атеросклерозе, ИБС и т. д.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грацианский Н. А. // Клин. фармакол. и тер. — 1994. — № 3. — С. 30—39.
2. Елисеев О. М. Сердечно-сосудистые заболевания у беременных. 2-е изд. — М., 1994.
3. Караченцев А. Н., Сергеев П. В., Матюшин А. И. // Пробл. эндокринол. — 1996. — № 2. — С. 42—45.
4. Левина Л. И. Сердце при эндокринных заболеваниях. — М., 1989.
5. Матюшин А. И. Влияние стероидных гормонов и их водорастворимых аналогов на сердечно-сосудистую систему: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995.
6. Павлова Л. И. Влияние верапамила, диэтилена и диэтилстильбэстрола на мозговое кровообращение: Дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 1979.
7. Сергеев П. В., Караченцев А. Н., Матюшин А. И. // Кардиология. — 1996. — № 3. — С. 75—78.
8. Сергеев П. В., Шиманоаский Н. Л. Рецепторы физиологически активных веществ. — М., 1986.
9. Ульянов А. Г. // Лаб. животные. — 1994. — Т. 4, № 3. — С. 145—153.
10. Adams M. R., Kaplan J. R., Manuk St. B. et al. // Arteriosclerosis. — 1990. — Vol. 10, N 6. — P. 1051—1057.
11. A New Approach in the Treatment of Climacteric Disorders / Eds H. P. G. Schneider, A. R. Genazzani. — Berlin, 1992.
12. Baker P. J., Ramey E. R., Ramwell P. W. // Amer. J. Physiol. — 1978. — Vol. 235. — P. 242—246.
13. Bell D. R., Rensteger H. J., Koritnik D. R., Koshy A. // Ibid. — 1995. — Vol. 268, N 1. — Pt 2. — P. H377—H383.
14. Bourne T., Hillard T. C., Whitehead M. I. et al. // Lancet. — 1990. — Vol. 335, N 8703. — P. 1470—1471.
15. Calcagno D., Eoegh M. L., Bei M. et al. // Ibid. — 1991. — Vol. 32, N 4. — Suppl. — P. 98.
16. Calcagno D., Bei M., Ross S. A. et al. // J. cardiovasc. Surg. — 1992. — Vol. 33, N 5. — P. 579—584.
17. Cantereau A., Dacquet C., Finet M. // Fundam. clin. Pharmacol. — 1991. — Vol. 5, N 5. — P. 463.
18. Chang W. C., Nakao J., Orimo H., Murota S. I. // Biochim. biophys. Acta. — 1980. — Vol. 619. — P. 107—118.
19. Cheng L. P., Kuwahara M., Jacobsson J., Foegh M. L. // Transplantation. — 1991. — Vol. 52, N 6. — P. 967—972.
20. Chester A. H., Jiang C., Borland J. A. et al. // Coron. Artery Dis. — 1995. — Vol. 6, N 5. — P. 417—422.
21. Clarkson T. B., Shively C. A., Morgan T. M. et al. // Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 75, N 2. — P. 217—222.
22. Collins P., Rosano G. M. C., Jiang C. et al. // Lancet. — 1993. — Vol. 341, N 8855. — P. 1264—1265.
23. Collins P., Rosano G. M. C., Adamopoulos S. et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1994. — Specissue. — P. 7A.
24. David M., Griesmacher A., Muller M. M. // Prostaglandins. — 1989. — Vol. 38, N 4. — P. 431—438.
25. de Cecco L. // Hum. Reprod. — 1990. — Suppl. — P. 83—84.
26. Deng Y., Kaufman S. // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 1992. — Vol. 70, N 5. — P. A-VI.
27. Farnat M. Y., Ramwell P. W. // J. Pharmacol. exp. Ther. — 1992. — Vol. 261, N 2. — P. 686—691.
28. Fischer G. M. // Endocrinology. — 1972. — Vol. 91, N 5. — P. 1227—1232.
29. Fischer G. M., Swain M. L. // Amer. J. Physiol. — 1977. — Vol. 232, N 6. — P. H617—H621.
30. Fogelberg M., Vesterovist O., Dirzfalucy U., Henriksson P. // Eur. J. clin. Invest. — 1990. — Vol. 20, N 1. — P. 105—110.
31. Gangar K. F., Vyas S., Whitehead M. et al. // Lancet. — 1991. — Vol. 338, N 8771. — P. 839—842.
32. Gilligan D. A. et al. // Amer. J. Cardiol. — 1995. — Vol. 75, N 4. — P. 264—268.
33. Gisclard V., Millar V. M., van Houtte P. M. // J. Pharmacol. exp. Ther. — 1988. — Vol. 244, N 1. — P. 19—22.
34. Halushka P. V., Matsuda K., Masuda A. et al. // Agents Actions. — 1995. — Vol. 45, Suppl. — P. 19—26.
35. Han S.-Z., Ouchi Y., Akishita M., Orimo H. // Jpn. Circ. J. — 1994. — Vol. 58, N 7. — P. 590.
36. Han S.-Z., Karaki H., Ouchi Y. et al. // Circulation. — 1995. — Vol. 91, N 10. — P. 2619—2626.
37. Harder D. R., Coulson P. B. // J. Cell. Physiol. — 1979. — Vol. 100, N 2. — P. 375—382.
38. Hillard T. C., Bourne T., Crook D., Whitehead M. I. // Controversies in Hormone Replacement Therapy. Some Questions Answered / Ed. M. I. Whitehead. — Carnforth, New Jersey, 1991. — P. 39—47.
39. Hopkins K. D., Lehmann E. D., Gosling R. G. et al. // Clin. Sci. — 1993. — Vol. 84, N 6. — P. 593—597.
40. Horwitz K. B., Horwitz L. D. // J. clin. Invest. — 1982. — Vol. 69, N 4. — P. 750—758.
41. Ingegno M. D., Money S. R., Thelmo W. et al. // Lab. Invest. — 1988. — Vol. 59, N 3. — P. 353—356.
42. Irlma B. et al. // J. cardiovasc. Pharmacol. — 1994. — Vol. 23, N 6. — P. 859—863.
43. Jacobsson J., Cheng L., Lyke K. et al. // J. Heart Lung Transplant. — 1992. — Vol. 11, N 6. — P. 1188—1193.
44. Jiang C., Sarrel Ph. M., Lindsay D. C. et al. // Brit. J. Pharmacol. — 1991. — Vol. 104, N 4. — P. 1033—1037.
45. Jiang C., Sarrel Ph. M., Lindsay D. C. et al. // Eur. J. Pharmacol. — 1992. — Vol. 211, N 2. — P. 162—167.
46. Jiang C., Sarrel Ph. M., Poole-Wilson Ph. A., Collins P. // Amer. J. Physiol. — 1992. — Vol. 263, N 1. — Pt 2. — P. H271—H275.
47. Kapitola J., Schreiber V., Andrlé J., Kabickova J. // Physiol. Res. — 1992. — Vol. 41, N 5. — P. 393—398.
48. Kostrzewska A., Laudanski T., Batra S. // Eur. J. Pharmacol. — 1993. — Vol. 233, N 1. — P. 127—134.
49. L'Hermite M. // Acta cardiol. — 1991. — Vol. 46, N 3. — P. 357—372.
50. Liederman E. M. et al. // Ann. intern. Med. — 1994. — Vol. 121, N 12. — P. 936—941.
51. Lin A. L., Gonzalez R., Jr., Carey K. D., Shain S. A. // Arteriosclerosis. — 1986. — Vol. 6, N 5. — P. 495—504.
52. Lobo R. A. // Obstat. Gynecol. — 1990. — Vol. 75, N 4. — Suppl. — P. 18S—25S.
53. Magness R. R., Rosenfeld C. R. // Amer. J. Physiol. — 1989. — Vol. 256, N 4. — Pt 1. — P. E536—E542.
54. Matsumoto T., Kanamaru K., Sugiyama Y., Murata Y. // J. Reprod. Med. — 1992. — Vol. 37, N 6. — P. 529—533.
55. McGill H. C., Jr., Anselmo V. C., Buchanan J. M., Sheridan P. J. // Science. — 1980. — Vol. 207, N 4432. — P. 775—777.
56. McGill H. C., Jr., Sheridan P. J. // Circ. Res. — 1981. — Vol. 48, N 2. — P. 238—244.
57. Morales D. E., McGowan K. A., Grant D. S. et al. // Circulation. — 1995. — Vol. 91, N 3. — P. 755—763.
58. Mugge A., Riedel M., Barton M. et al. // Cardiovasc. Res. — 1993. — Vol. 27, N 11. — P. 1939—1942.
59. Novak K., Kaufman S. // Amer. J. Physiol. — 1991. — Vol. 261, N 5. — Pt 2. — P. R1164—1170.
60. Orimo A. et al. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1993. — Vol. 195. — P. 730—736.
61. Perrot-Appianat M., Groyer-Picard M. T., Garcia E. et al. // Endocrinology. — 1988. — Vol. 123, N 3. — P. 1511—1519.
62. Pommerantz K., Maddox Y., Maggi F. et al. // Life Sci. — 1980. — Vol. 27. — P. 1233—1236.
63. Raddino R., Manca C., Poli E. et al. // Arch. int. Pharmacodyn. — 1986. — Vol. 281, N 1. — P. 57—65.
64. Raddino R., Ferrari A., Pela G. et al. // Cardiologia. — 1987. — Vol. 32, N 3. — P. 287—291.
65. Raddino R., Poli E., Manca C. // Pharmacology (Int. J. exp. clin. Pharmacol.) — 1989. — Vol. 38, N 3. — P. 185—190.
66. Rayr Ch. // Gynecol. Obstet. — 1993. — N 289. — P. 1—2.
67. Rhee C. Y., Spaet T. H., Gaynor E. et al. // Circulation. — 1974. — Vol. 49, Suppl. III. — P. III—9.
68. Riedel M., Mugge A., Lippolt P. et al. // Ibid. — 1993. — Bd 82, Suppl. 1. — S. 148.
69. Riedel M. et al. // Z. Kardiol. — 1994. — Bd 83, N 10. — S. 768—774.
70. Rosano G. M. C., Sarrel Ph. M., Poole-Wilson Ph. A., Collins P. // Lancet. — 1993. — Vol. 342, N 8864. — P. 133—136.
71. Sex Steroids and the Cardiovascular System / Eds P. Ramwell, G. Rubanyi, E. Schillinger. — Berlin, 1992.
72. Soles E. et al. // Eur. J. Pharmacol. — 1994. — Vol. 258, N 1—2. — P. 47—55.

73. Stampfer M. J., Colditz G. A., Willett W. C. et al. // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 325, N 11. — P. 756—762.
74. Stice S. L., Ford S. P., Rosazze J. P., Van Orden D. E. // Biol. Reprod. — 1987. — Vol. 36, N 2. — P. 361—368.
75. Stumpf W. E. // Experientia. — 1990. — Vol. 46, N 1. — P. 13—25.
76. Vargas R., Thomas G., Wroblewska B., Ramwell P. W. // Adv. Prostagl. Thromb. Leuk. — 1989. — Vol. 19. — P. 277—280.
77. Versi E., Collins P., Stevenson J. C. et al. // Lancet. — 1993. — Vol. 342, N 8875. — P. 871—872.
78. Weiner C. P., Thompson L. P., Liu K.-Zh., Herrig J. E. // Amer. J. Physiol. — 1992. — Vol. 263, N 6. — Pt 2. — P. H764—H769.
79. Williams J. K., Adams M. R., Klopfenstein H. S. // Circulation. — 1990. — Vol. 81, N 5. — P. 1680—1687.
80. Williams J. K., Adams M. R., Herrington D. M., Clarkson Th. B. // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1992. — Vol. 20, N 2. — P. 452—457.
81. Williams J. K. // Lancet. — 1993. — Vol. 342, N 8864. — P. 128.
82. Wiseman H. // Trends Pharmacol. Sci. — 1994. — Vol. 15, N 3. — P. 83—89.
83. Witter F. R., DiBlasi M. C. // Obstetr. Gynecol. — 1984. — Vol. 63, N 5. — P. 747—751.
84. Whitworth J. A., Scoggins B. A., Andrews J. et al. // Clin. exp. Hypertens. — 1992. — Vol. 14, N 5. — P. 905—922.
85. Wolinsky H. // J. clin. Invest. — 1972. — Vol. 51, N 10. — P. 2552—2555.
86. Wolinsky H. // Circ. Res. — 1972. — Vol. 30, N 3. — P. 341—349.
87. Yue P., Chatterjee K., Beale C. et al. // Circulation. — 1995. — Vol. 91, N 4. — P. 1154—1160.
88. Zhang A., Altura B. T., Altura B. M. // Brit. J. Pharmacol. — 1992. — Vol. 105, N 2. — P. 305—310.

Поступила 20.06.96

◆ Рефераты

Уважаемые читатели!

Редколлегия журнала "Проблемы эндокринологии" приняла решение ввести новую рубрику, в которой будут публиковаться рефераты наиболее интересных статей, опубликованных в зарубежных журналах.

Позиция Американской диабетологической ассоциации: трансплантация поджелудочной железы при сахарном диабете

(POSITION STATEMENT. Pancreas Transplantation for Patients With Diabetes Mellitus. Diabet. Care. — 1996. — Suppl. 1.)

Успешная трансплантация поджелудочной железы улучшает качество жизни у больных диабетом и снижает риск острых осложнений (таких как гипогликемия), но не влияет на отдаленные осложнения и продолжительность жизни. Обычно эта операция производится при терминальной почечной недостаточности, когда планируется пересадка почки. Проводимая иммуносупрессивная терапия позволит при этом избежать отторжения поджелудочной железы или аутоиммунного поражения β -клеток. Необходимы следующие условия: наличие показаний к пересадке почки, серьезные проблемы с проведением инсулинотерапии; дополнительная пересадка поджелудочной железы не увеличит риск операции. Эти органы могут быть пересажены одновременно или последовательно. Пересадка только поджелудочной железы производится крайне редко. Она показана при сочетании тяжелого течения диабета с частым развитием острых метаболических нарушений, значительно выраженных объективных и субъективных проблем, связанных с введением инсулина, неэффективности других терапевтических методов лечения. Программам, оплачивающим лечение больных (типа Medicare), рекомендовано покрывать расходы, связанные с трансплантацией, при выполнении вышеописанных условий. Как более перспективные рассматриваются работы по пересадке β -клеток, которые пока, однако, выполнялись только в эксперименте.

Позиция Американской диабетологической ассоциации: скрининг диабетической ретинопатии

(POSITION STATEMENT. Screening for Diabetic Retinopathy. Diabet. Care. — 1996. — Suppl. 1.)

Практически единственным средством лечения диабетической ретинопатии является лазерная фотокоагуляция, которая тормозит прогрессирование процесса, хотя и не приводит к обратному его развитию. Этот метод показан при тяжелых не-пролиферативных, а также пролиферативных поражениях. Поскольку тяжелые изменения в сетчатке могут долгое время протекать бессимптомно, необходимо проведение скрининга для своевременного их выявления и лечения. Наиболее чувствительным методом является стереоскопическая фотография глазного дна, однако при невозможности ее выполнения допускается проведение ежегодной офтальмоскопии с расширенным зрачком. Выработаны следующие рекомендации.

1. При диабете I типа скрининг должен проводиться постоянно после 5 лет от начала заболевания. В препубертатном периоде скрининг не показан ввиду незначительного риска.

2. При диабете II типа необходимо исследование сетчатки при установлении диагноза. Если используется офтальмоскопия с расширенным зрачком, периодичность дальнейшего обследования — 1 год; при 7-польной стереофотографии с квалитифицированной расшифровкой повторное обследование возможно через 4 года при отсутствии постоянной гипергликемии или протеинурии. В дальнейшем необходимо ежегодное обследование.

3. Если женщина, больная диабетом, планирует беременность, ее необходимо предупредить о возможности возникновения или прогрессирования ретинопатии. В I триместре обязательно полноценное офтальмологическое обследование, а в течение остального срока беременности — активное наблюдение. "Гестационный диабет" не является фактором риска ретинопатии ввиду непродолжительности заболевания.

4. При выявлении клинически значимого отека зрительного нерва, умеренной или тяжелой непролиферативной, а также пролиферативной ретинопатии пациент должен быть немедленно направлен к офтальмологу, имеющему опыт лечения диабетической ретинопатии.

Показания к применению заместительной терапии рекомбинантным гормоном роста у взрослых

(Advances in Recombinant Human Growth Hormone Replacement Therapy in Adults. Grinspoon S. MGH Neuroendocrine Center Bull. — 1994. — Vol. 2.)

Синдром приобретенного дефицита гормона роста у взрослых характеризуется изменениями телосложения (ожирение, преимущественно в области туловища, снижение мышечной массы), развитием остеопороза, нарушениями метаболизма липидов (снижение уровня липопротеидов высокой плотности, повышение содержания триглицеридов), поражением сердечно-сосудистой системы (снижение массы левого желудочка, сократительной способности миокарда и сердечного выброса), изменениями психического статуса (снижение жизненного тонуса, утомляемость, замкнутость, депрессия).

Результаты заместительной терапии

Терапия рекомбинантным гормоном роста через 6 мес приводит к нормализации массы тела, соотношения жировой и мышечной ткани и распределения жира. Отмечается (хотя и не у всех больных) снижение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), коррелирующее с усилением синтеза ЛПНП-рецепторов в печени. Показано, что гормон роста стимулирует пролиферацию остеобластов (in vitro), продукцию инсулиноподобного фактора роста I, стимулирующего митогенез в костной ткани. В клинических исследованиях при применении гормона роста обнаружено повышение содержания Gla-белка (маркера активности остеобластов) в костях, но данные о влиянии на плотность костей противоречивы. С использованием высокочувствительных методик было показано уплотнение трабекулярного и кортикального костного вещества соответственно на 5 и 4% через 12 мес терапии. После 6 мес терапии также повышается толерантность к физическим на-