

В течение ПТ отмечается определенная фазовость. После необязательной фазы деструктивного гипертиреоза, протекающей в виде безболевого асимптомного тиреоидита (1–4-й месяц послеродового периода), примерно в 23% случаев наступает фаза стойкого гипотиреоза (5–7-й месяц послеродового периода).

Клинические проявления гипотиреоза при ПТ обычно типичны (слабость, сухость кожи, склонность к запорам и т. д.). При сканировании ЩЖ отмечается пониженное поглощение радиоактивного изотопа йода. Для ультразвуковой картины ПТ характерны диффузное или мультифокальное снижение эхогенности ЩЖ и структурные изменения, характерные для лимфоцитарной инфильтрации ЩЖ и нарушения тиреоидной морфологии.

При развитии стойкого гипотиреоза назначается заместительная терапия T_4 по обычной схеме.

В настоящее время исследуется взаимосвязь между наличием в послеродовом периоде повышенного титра антител к ткани ЩЖ и послеродовой депрессией. Предполагается, что эти антитела могут модулировать функцию нейротрансмиттеров, а также воздействовать на цитокиновые рецепторы мозга.

В заключение хотелось бы отметить, что своевременное и адекватное лечение заболеваний ЩЖ у беременных женщин способствует как нормальному течению беременности, так и правильному физическому и интеллектуальному развитию ребенка.

Рекомендуемая литература

- Герасимов Г. А. // Пробл. эндокринологии. — 1996. — № 1. — С. 30–34.
- Петеркова В. А., Безлепкина О. Б., Алексеева Р. М. Скрининг программа ранней диагностики и лечения врожденного гипотиреоза у детей: Метод. рекомендации. — М., 1996.
- Розен В. Б. Основы эндокринологии. — М., 1994.
- Chiovato L., Santini F., Pinchere A. // Thyroid int. — 1995. — N 2. — P. 1–24.
- Glinier D., De Nayer P., Bourdoux P. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 71. — P. 276–287.
- Glinier D. // Thyroid int. — 1994. — N 5. — P. 1–16.
- Kaplan M. // Thyroid. — 1992. — Vol. 2. — P. 147–152.
- Kimura M., Amino N., Tamaki H. et al. // Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 38. — P. 345–350.
- Klein R., Hadow J., Fauxt J. et al. // Clin. Endocrinol. — 1991. — Vol. 35. — P. 41–46.
- Lazarus J. // Thyroid int. — 1996. — N 5. — P. 1–12.
- Mandel S., Larsen P., Seely E. et al. // N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 323. — P. 91–96.
- McKenzie J., Zakarija M. // Thyroid. — 1992. — Vol. 2. — P. 155–159.
- Noia G., De Santis M., Tocci A. // Fetal Diagn. Ther. — 1992. — Vol. 7. — P. 138–143.
- Orgiazzi J. // Thyroid int. — 1996. — N 3. — P. 1–20.
- Pop V., De Rooy H., Vader H. et al. // Acta endocrinol. — 1993. — Vol. 129. — P. 26–30.
- Thrope-Beeston J., Nicolaidis K., Mac Gregor A. // Thyroid. — 1992. — Vol. 2. — P. 207–217.

Поступила 29.05.99

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.154:577.175.328]-008.61-078.33

А. А. Булатов, Е. Е. Макаровская, Е. И. Марова

СВЯЗЫВАНИЕ ПРОЛАКТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Изучали связывание пролактина (ПРЛ), меченного ^{125}I , в сыворотках крови женщин с различными формами гиперпролактинемии. В результате исследования установлено, что часть (24%) женщин с идиопатической гиперпролактинемией имеют в крови антипролактиновые аутоантитела. В отличие от идиопатической гиперпролактинемии при физиологической гиперпролактинемии у беременных женщин, а также при гиперпролактинемии опухолевого генеза присутствия в крови аутоантител к ПРЛ не обнаружено. Полученные данные указывают на то, что одной из причин идиопатической гиперпролактинемии может быть присутствие в циркулирующей крови антипролактиновых аутоантител. Результаты исследования свидетельствуют также о том, что преобладание в крови высокомолекулярной формы иммунореактивного ПРЛ может быть обусловлено связыванием значительного количества мономеров ПРЛ с антипролактиновыми аутоантителами.

Binding of ^{125}I -labeled prolactin in the sera of women with different forms of hyperprolactinemia was studied. Antiprolactin autoantibodies were detected in the blood of 24% of women with idiopathic hyperprolactinemia. In contrast to idiopathic hyperprolactinemia, there were no autoantibodies to prolactin in pregnant women with physiological hyperprolactinemia and in hyperprolactinemia of tumor origin. These data indicate that the presence of these antibodies in circulating blood can be one cause of idiopathic hyperprolactinemia. Moreover, the prevalence of high-molecular form of immunoreactive prolactin in the blood can be due to binding of an appreciable amount of prolactin monomer to antiprolactin autoantibodies.

Гиперпролактинемия может быть обусловлена многими причинами, среди них опухоли гипофиза, длительный прием препаратов, стимулирующих секрецию пролактина (ПРЛ), гипотиреоз и др. Значительное место в этом ряду занимает идиопатическая гиперпролактинемия, непосредственные

причины возникновения которой установить не удается. Вероятнее всего, идиопатическая гиперпролактинемия гетерогенна и включает разные по происхождению и характеру развития состояния.

Несколько лет назад в сыворотке крови отдельных больных с идиопатической гиперпролактинемией

мией были обнаружены аутоантитела к ПРЛ [7, 8], причем у таких больных не было типичных клинических признаков гиперпролактинемии — галактореи и аменореи. Как показано ранее в наших [1, 3] и других исследованиях [4, 6], характерные клинические проявления гиперпролактинемии могут отсутствовать при преобладании в крови высокомолекулярного иммунореактивного ПРЛ (ирПРЛ). Природа этой формы сывороточного ПРЛ до последнего времени остается неясной. Одна из возможностей формирования высокомолекулярного ирПРЛ состоит в связывании гормона с антипролактинными иммуноглобулинами.

Задачей настоящей работы явилось изучение у значительной группы пациенток с гиперпролактинемией различного генеза связывания ПРЛ, меченного ^{125}I , иммуноглобулинами сыворотки крови с целью установления присутствия и частоты встречаемости аутоантител к ПРЛ при отдельных формах гиперпролактинемии, с одной стороны, и поиска корреляции между наличием аутоантител и высокомолекулярным ирПРЛ в крови, с другой.

Материалы и методы

Исследовали сыворотки крови 112 женщин с гиперпролактинемией различного генеза и 45 женщин с нормопролактинемией без признаков эндокринной патологии. Группу пациенток с гиперпролактинемией составляли 12 беременных (физиологическая гиперпролактинемия), 65 больных с опухолями гипофиза и 38 женщин с идиопатической гиперпролактинемией. Уровень ПРЛ в сыворотках крови у этих пациенток варьировал от 700 до 164 000 мкЕ/мл при опухолях гипофиза, от 650 до 3200 мкЕ/мл при идиопатической гиперпролактинемии и от 3690 до 6800 мкЕ/мл при беременности.

Высокоочищенный ПРЛ человека для изучения связывания и радиоиммунологического анализа йодировали с помощью йодогена [9]. Связывание ^{125}I -ПРЛ иммуноглобулинами в сыворотках крови определяли методом, основанным на осаждении иммунных комплексов 12,5% полиэтиленгликолем-6000 (ПЭГ-6000) [7, 8], с некоторыми модификациями. Как было показано методом иммунопреципитации с использованием специфических антител к различным иммуноглобулинам человека, ПРЛ-связывающий компонент сывороток крови является иммуноглобулином G [7]. Реакционная смесь для анализа связывания меченого ПРЛ в сыворотке крови состояла из 50 мкл 0,05М натрий-фосфатного буфера pH 7,5 с добавлением 0,5% бычьего сывороточного альбумина и 0,01% мертиолата (буфер инкубации), 50 мкл сыворотки крови и 15—20 тыс. имп/мин ^{125}I -ПРЛ в 50 мкл буфера инкубации. При необходимости добавляли различное количество немеченого ПРЛ (0,1—10 мкг в 50 мкл буфера инкубации). Пробу инкубировали в течение 1 ч при 37°C. По окончании инкубации к реакционной смеси добавляли 150 мкл 25% ПЭГ-6000, пробу тщательно перемешивали, выдерживали 15 мин при 4°C и центрифугировали 30 мин со скоростью 3000 об/мин. Надосадочную жидкость удаляли, осадок взмучивали в 150 мкл буфера инкубации и переосаждали равным объемом 25% ПЭГ-6000. Радиоактивность осадков по-

сле промывания измеряли на гамма-спектрометре. О связывании меченого ПРЛ судили по доле радиоактивности в материале, осевшем в этих условиях, в процентах от общего количества добавленной метки.

Гель-фильтрацию сывороток крови проводили на колонке сефадекса G-100 ("Pharmacia", Швеция), как описано ранее [1]. Связывание ^{125}I -ПРЛ во фракции ирПРЛ с высокой молекулярной массой, элюировавшейся в свободном объеме колонки, измеряли тем же методом, что и в цельных сыворотках крови. Для проведения этого исследования лиофилизированные фракции высокомолекулярного ирПРЛ растворяли в минимальном объеме буфера инкубации. Содержание ирПРЛ в сыворотках крови и фракциях с колонки определяли радиоиммунологическим методом с помощью тест-системы, разработанной в лаборатории и откалиброванной по международному стандарту ПРЛ 84/500.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования связывания ^{125}I -ПРЛ в сыворотках крови женщин с нормопролактинемией и гиперпролактинемией различного генеза представлены на рис. 1. У 45 человек без признаков эндокринной патологии с нормальным содержанием ПРЛ в сыворотке крови процент ^{125}I -ПРЛ, осаждавшегося в присутствии ПЭГ, составлял $6,5 \pm 1,3$ ($M \pm \sigma$). Ни у одной женщины с физиологической гиперпролактинемией (беременность) этот показатель не превышал $6,5 \pm 2\sigma$. То же самое имело место и при опухолях гипофиза. Однако из 38 женщин с идиопатической гиперпролактинемией у 9 связывание ^{125}I -ПРЛ в сыворотке крови превышало средний показатель при нормопролактинемии более чем на величину 2σ , а у 6 женщин — в 2—3 раза. Процент связанного меченого ПРЛ существенно снижался при добавлении в реакционную смесь избытка немеченого гормона. Вытеснение меченого ПРЛ немеченым продемонстрировано на рис. 2, а на примере сывороток крови 2 женщин с идиопатической гиперпролактинемией (сыворотки № 1 и 2).

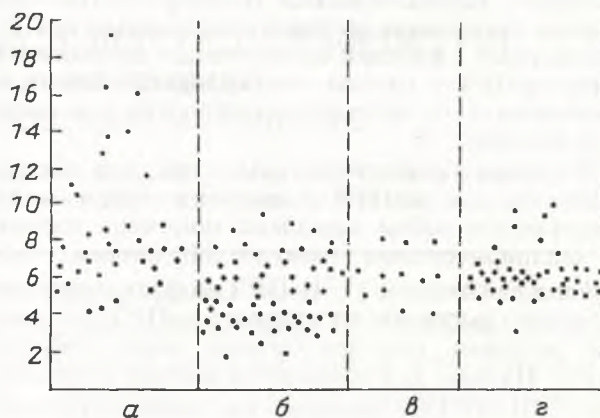


Рис. 1. Связывание ^{125}I -ПРЛ в сыворотках крови при гиперпролактинемии различного происхождения.

а — идиопатическая гиперпролактинемия; б — опухоли гипофиза; в — физиологическая гиперпролактинемия; г — нормопролактинемия. Здесь и на рис. 2 и 3 по оси ординат — содержание ^{125}I -ПРЛ, осаждаемого в присутствии ПЭГ (в %).

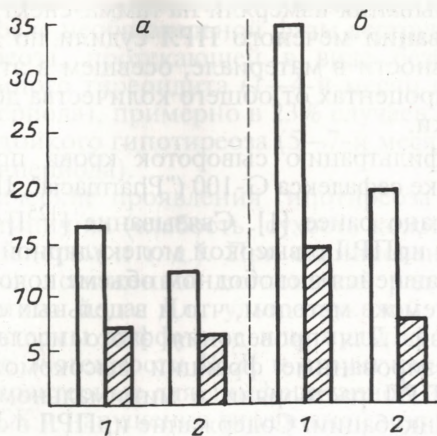


Рис. 2. Вытеснение связанного [125 I]-ПРЛ избытком немеченого гормона.

а — сыворотки крови 2 женщин (№ 1 и 2) с идиопатической гиперпролактинемией; б — фракции высокомолекулярного ирПРЛ, полученные из тех же сывороток. Светлые столбики — инкубация без добавления немеченого ПРЛ, заштрихованные — инкубация в присутствии избытка немеченого ПРЛ.

Таким образом, изучение связывания [125 I]-ПРЛ в сыворотках крови при различных формах гиперпролактинемии по сравнению с контрольными нормопролактинемическими сыворотками показало, что среди 38 сывороток крови женщин с идиопатической гиперпролактинемией 24% сывороток проявляли повышенную способность связывать меченый гормон с образованием комплекса, осаждаемого в присутствии ПЭГ. Связанный меченый ПРЛ вытеснялся немеченым, т. е. связывание носило обратимый и специфический характер. Эти результаты свидетельствуют о наличии в данных сыворотках ПРЛ-связывающих иммуноглобулинов, иначе говоря, антипролактиновых аутоантител. В отличие от идиопатической гиперпролактинемии при физиологической гиперпролактинемии вследствие беременности, а также при гиперпролактинемии, возникающей при опухолях гипофиза, аутоантитела к ПРЛ в крови не выявлены.

В результате исследования соотношения форм ирПРЛ с высокой и низкой молекулярной массой в сыворотках крови пациенток с гиперпролактинемией, проведенного нами ранее [3], установлено, что по меньшей мере у 6 из 9 описанных выше женщин с идиопатической гиперпролактинемией в крови преобладал высокомолекулярный ирПРЛ. У остальных 3 женщин исследование соотношения форм ирПРЛ с разной молекулярной массой не проводили из-за недостатка сыворотки для такого рода анализа.

В связи с предположением о том, что высокомолекулярный ирПРЛ сыворотки крови может представлять собой комплекс мономера гормона со специфическими иммуноглобулинами, было изучено связывание [125 I]-ПРЛ во фракциях сывороточного высокомолекулярного ирПРЛ, полученных методом гель-фильтрации через сефадекс G-100. На рис. 2, б приведены данные о связывании [125 I]-ПРЛ во фракциях высокомолекулярного ирПРЛ из сывороток крови 2 женщин с идиопатической гиперпролактинемией. Относительное содержание высокомолекулярного ирПРЛ в одной из сывороток (№ 1) достигало 96%, а в другой (№ 2) — 87% суммарного ирПРЛ. Связывание метки во фракции высокомолекулярного ирПРЛ из сыво-

ротки крови № 1 составило 35%, а из сыворотки № 2 — 19,5%. Связывание меченого ПРЛ, как и в случае нефракционированных сывороток крови тех же женщин, было специфичным. Оно подавлялось как избытком (рис. 2, б), так и дозозависимо различными количествами (рис. 3) немеченого ПРЛ. Подобного специфического связывания не обнаружено во фракциях высокомолекулярных белков, полученных из сывороток крови больных с низким содержанием высокомолекулярного ирПРЛ.

Таким образом, приведенные данные, с одной стороны, свидетельствуют о том, что наличие в сыворотках крови антипролактиновых аутоантител, как правило, сочетается с преобладанием в этих же сыворотках высокомолекулярной формы ирПРЛ, с другой стороны, они показывают, что фракция высокомолекулярного ирПРЛ может содержать значительное количество иммуноглобулинов, специфически связывающих ПРЛ. Это подтверждает справедливость предположения о том, что высокомолекулярный ирПРЛ, обнаруживаемый в сыворотке крови в качестве преобладающей формы гормона, может формироваться за счет связывания ПРЛ с антипролактиновыми аутоантителами.

Причины и последствия выработки специфических аутоантител к ПРЛ пока неясны, однако возможность их существования необходимо учитывать при диагностике и выработке тактики лечения гиперпролактинемических состояний. Уже отмечалось, что классические клинические проявления гиперпролактинемии у лиц со значительным содержанием высокомолекулярного ирПРЛ или антипролактиновых аутоантител в крови отсутствуют или выражены слабо. Причиной этого может быть пониженная биологическая активность гормона, связанного с иммуноглобулинами, по сравнению со свободным. Исследование, проведенное нами на культурах клеток NB2 лимфомы [2], несущих лактогенные рецепторы, показало, что пролиферативная активность сывороточного высокомолекулярного ирПРЛ в этих культурах существенно ниже активности ирПРЛ с низкой молекулярной массой, соответствующей мономеру гормона. Возможность присутствия антипролактиновых ауто-

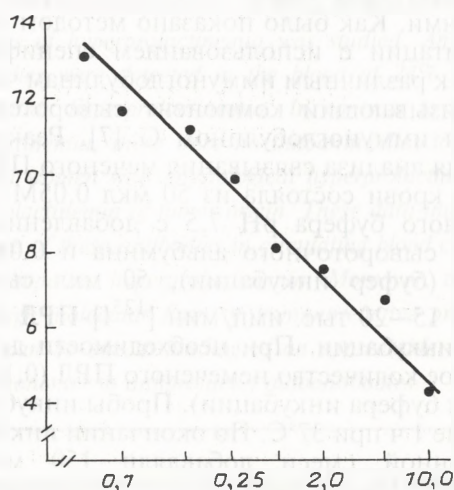


Рис. 3. Зависимость связывания [125 I]-ПРЛ от концентрации немеченого ПРЛ при инкубации с фракцией высокомолекулярного ирПРЛ.

По оси абсцисс — концентрация немеченого ПРЛ (в нг/мл; логарифмическая шкала).

антител в крови заставляет по-новому подойти к оценке происхождения и значения идиопатической гиперпролактинемии. Специфические иммуноглобулины могут связывать значительное количество ПРЛ. При этом его содержание в крови может повышаться за счет увеличения периода полужизни связанного гормона. Возможно, в связанной форме он не участвует в ауторегуляторных механизмах обратной связи, что приводит к гиперсекреции гормона гипофизом. С другой стороны, аутоантитела могут сами по себе имитировать присутствие ПРЛ в иммуноаналитических тест-системах, а также вмешиваться в биологические эффекты гормона, связываясь с его рецепторами в тканях-мишенях. С учетом этих соображений возникает вопрос о целесообразности проведения традиционной терапии, подавляющей секрецию ПРЛ, у пациентов с идиопатической гиперпролактинемией и антипролактиновыми аутоантителами в крови.

В заключение следует отметить, что в результате проведенного исследования установлено присутствие в циркулирующей крови у части пациентов с гиперпролактинемией неясного происхождения аутоантител к ПРЛ, что проливает свет на одну из возможных причин идиопатической гиперпролактинемии. В то же время результаты проведенного исследования позволяют сделать заключение о природе высокомолекулярного ирПРЛ, который, вероятно, представляет собой комплекс ПРЛ со специфическим иммуноглобулином. В связи с обнаружением в крови антипролактиновых аутоантител возникает необходимость изучения при идиопатической гиперпролактинемии причин и механизмов развития аутоиммунного процесса. Нельзя исключить, что образование аутоантител к ПРЛ может быть не только следствием аутоиммунных нарушений, но и неким физиологическим механизмом, регулирующим в определенных условиях функции ПРЛ в организме. Недавно иммуноглобулины, специфически связывающие ПРЛ, были с высокой достоверностью идентифицированы в сыворотках крови овариэктомированных самок крыс, получавших эстрадиол, а также здоровых

женщин, принимавших контрацептивные препараты, и женщин в III триместре беременности [5].

Выводы

1. В результате изучения связывания ПРЛ, меченого ^{125}I , в сыворотках крови женщин с различными формами гиперпролактинемии установлено, что часть (24%) женщин с идиопатической гиперпролактинемией имеют в крови антипролактиновые аутоантитела.

2. В отличие от идиопатической гиперпролактинемии при физиологической гиперпролактинемии у беременных женщин, а также при гиперпролактинемии опухолевого генеза присутствия в крови аутоантител к ПРЛ не обнаружено.

3. Полученные данные указывают на то, что одной из причин идиопатической гиперпролактинемии может быть присутствие в циркулирующей крови антипролактиновых аутоантител.

4. Преобладание в крови высокомолекулярной формы иммунореактивного ПРЛ может быть обусловлено связыванием значительного количества мономера ПРЛ с антипролактиновыми аутоантителами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булатов А. А., Макаровская Е. Е., Дзеранова Л. К. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1992. — № 6. — С. 19–23.
2. Булатов А. А., Осипова Т. А., Макаровская Е. Е. // Вopr. мед. химии. — 1996. — № 3. — С. 234–240.
3. Макаровская Е. Е., Иловайская И. А., Мартынов А. В. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1995. — № 1. — С. 19–22.
4. Bjoro T., Johansen E., Frey H. H. et al. // Acta endocrinol. — 1993. — Vol. 128. — P. 308–312.
5. Cohen H., Cohen O., Gagnon J. // C. R. Acad. Sci. Paris. — 1994. — Vol. 317. — P. 293–299.
6. Fraser J. S., Zhuang G. L., Jian P. Z. et al. // J. clin. endocrinol. Metab. — 1989. — Vol. 69. — P. 585–592.
7. Hattori N., Ishihara T., Ikekubo K. et al. // Ibid. — 1992. — Vol. 75. — P. 1226–1229.
8. Hattori N., Ikekubo K., Ishihara N. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1994. — Vol. 130. — P. 438–445.
9. Tolan D. R., Lambert J. M., Boileau G. et al. // Anal. Biochem. — 1980. — Vol. 103. — P. 101–109.

Поступила 21.05.97

© А. Н. КАРАЧЕНЦЕВ, И. А. МЕЛЬЧЕНКО, 1998

УДК 618.11-089.87:615.357:577.175.642]-07:616.12 + 616.132]-092.9

А. Н. Караченцев, И. А. Мельченко

МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА И АОРТЫ КРЫС, ПОДВЕРГШИХСЯ ДВУСТОРОННЕЙ ОВАРИЭКТОМИИ; КАРДИО- И ВАЗОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭСТРАДИОЛА

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

В экспериментах на крысах исследовалось влияние удаления обоих яичников на структуру сердца и аорты и ее изменение при заместительном введении эстрадиола. Выявлено развитие в условиях эстрогенного дефицита неспецифических нарушений микроструктуры миокарда и аорты с преобладанием тканевой отечности. Заместительное введение эстрадиола овариэктомизированным животным лимитирует формирование морфологических изменений сердечно-сосудистой системы, которые являются проявлением стресса в условиях дефицита женских половых гормонов.

The effect of bilateral oophorectomy on the structure of the heart and aorta and changes in their structure during substitution estradiol therapy were assessed in rats. Estrogen deficit led to development of nonspecific changes in myocardial and aortic microstructure with tissue edema. Substitute estradiol therapy protected the oophorectomized animals from stress-dependent morphological changes of the cardiovascular system.