

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  $^{125}\text{I}$ , 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. // Вопр. 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 овариэктомированным 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.*

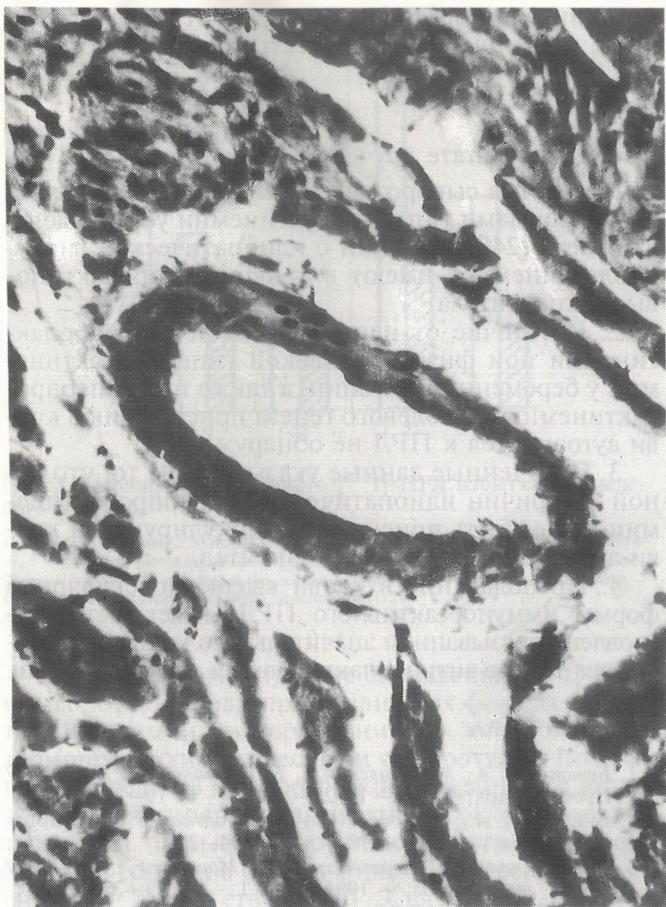


Рис. 1. Выраженный периваскулярный и интерстициальный отек миокарда овариэктомированной крысы, не получавшей заместительного эстрадиол. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

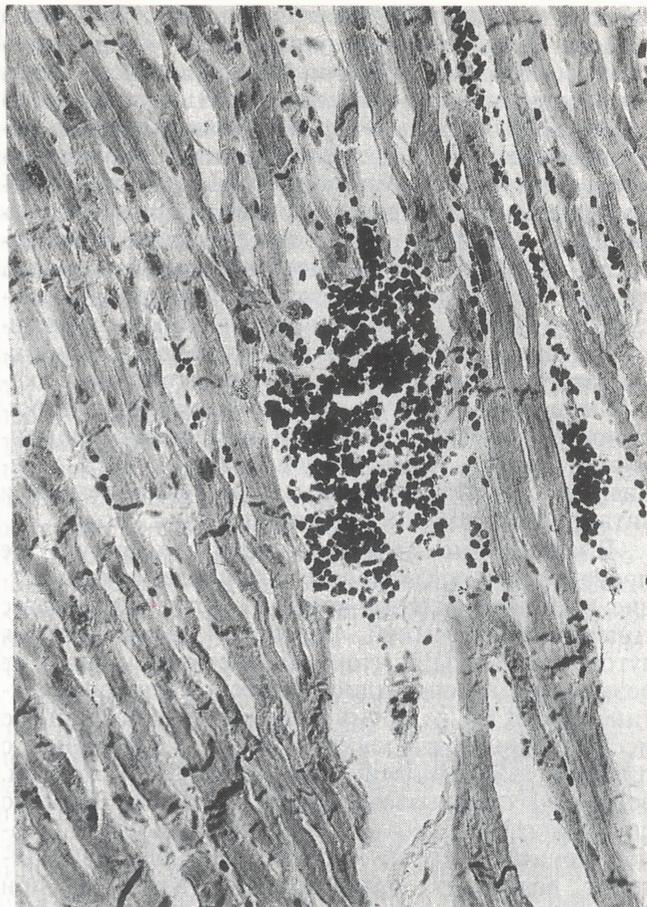


Рис. 2. Очаговое кровоизлияние в субэндокардиальном слое миокарда овариэктомированной крысы, не получавшей заместительного эстрадиол. Окраска по Рего. Ув. 200.

Женские половые гормоны, главным образом эстрогены, играют существенную роль в эндокринной регуляции сердечно-сосудистой деятельности, а их дисбаланс (дефицит) имеет значение в патогенезе заболеваний сердца и сосудов [3, 4, 7, 9]. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показана кардиопротекторная, противоишемическая, вазодилаторная и антиатеросклеротическая активность эстрогенных гормонов и их синтетических аналогов [3, 5, 7, 9]. Обсуждается участие эстрогенов в повышении защитных свойств организма путем улучшения компенсаторно-адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы [6]. Угасание гормонопродукции яичников или их удаление рассматривается как фактор, неблагоприятный в отношении изменения липидного профиля крови и структуры сосудистой стенки в проатерогенном направлении [3, 9]. Способность эстрогенов предупреждать развитие атеросклеротического повреждения сосудистой стенки проявляется при их длительном применении и у эстрогендефицитных женщин, и у овариэктомированных животных [3, 7, 9]. Как *in vivo*, так и *in vitro* эстрогенные гормоны угнетали развитие миоинтимальной гиперплазии, вызывали разрушение коллагена и эластина, препятствовали пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток [9].

Целью настоящего исследования являлось изучение особенностей структуры сердца и аорты по-

сле удаления обоих яичников (когда еще не происходит активация синтеза женских половых гормонов надпочечниками) и их изменения при заместительном введении эстрадиола извне.

#### Материалы и методы

Исследование выполнено на самках половозрелых белых беспородных крыс, которые были разделены на 3 группы: 1-я (контрольная) — интактные животные, 2-я — крысы, подвергшиеся двусторонней овариэктомии, 3-я — овариэктомированные крысы, которым ежедневно (однократно) вводили стерильный 0,1% масляный раствор эстрадиола дипропионата (1 мг/кг подкожно). Удаление яичников выполняли в асептических условиях под эфирным наркозом. Животных содержали в одинаковых условиях на стандартном для вивария пищевом рационе. На 14-й день после овариэктомии интактных и оперированных крыс забивали путем одномоментной декапитации на гильотине; сразу же после эвтаназии от каждого животного брали сердце и аорту.

Материал для гистологического исследования выделяли из грудного и брюшного отдела аорты, а также из средней трети стенки правого и левого желудочков. Препараты для последующего микроскопического анализа готовили по общепринятой методике и окрашивали гематоксилином и эозином, орсеином, по Гольдману и по Рего. Приго-



Рис. 3. Выраженное венозное полнокровие и стаз крови в сосудах микроциркуляторного русла миокарда овариэктомированной крысы, не получавшей заместительно эстрадиол. Окраска по Гольдману. Ув. 150.

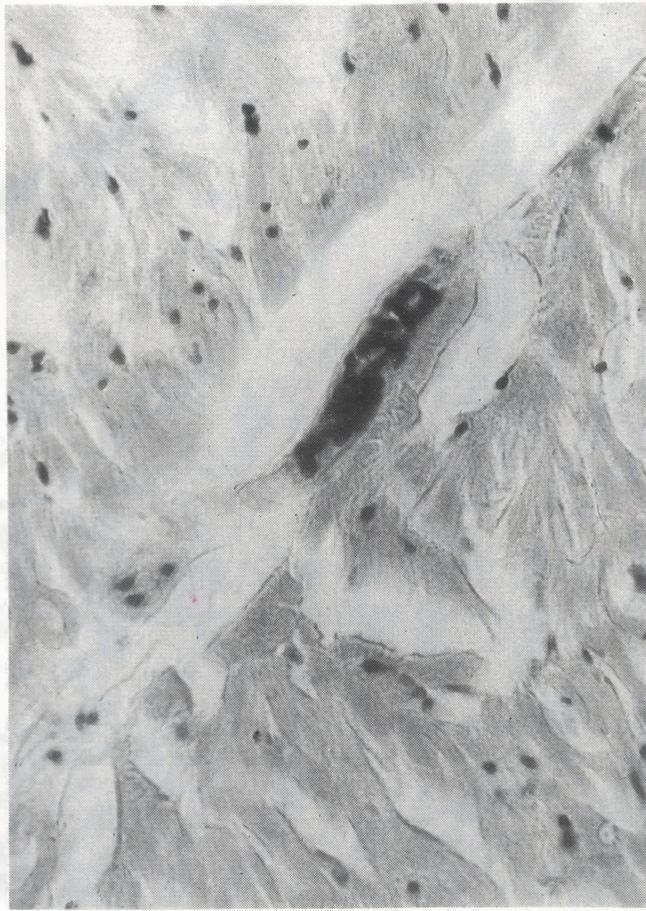


Рис. 4. Тромбоз мелкой интрамуральной вены миокарда овариэктомированной крысы, не получавшей заместительно эстрадиол. Окраска по Гольдману. Ув. 400.

товленные неокрашенные срезы также просматривали в поляризованном свете на световом микроскопе ЛЮМАН-ИЗ.

### Результаты и их обсуждение

При макроскопическом исследовании сердца и аорты не обнаружено достоверных изменений их структуры как у контрольных, так и у подопытных крыс. При изучении микроструктуры аорты и миокарда во всех группах животных установлены морфологические изменения, различия были лишь в степени их выраженности.

В ходе гистологического исследования отмечена идентичность микроскопической картины сердечной ткани и стенки аорты как у интактных, так и у овариэктомированных крыс, получавших эстрадиол. При этом выявленные изменения (при проведении морфометрического анализа они были статистически недостоверными) микроструктуры сердца и аорты у этих крыс (1-й и 3-й групп) носили характер тканевой отечности.

Более значительные нарушения нормального строения исследованных гистологических препаратов определены у крыс с удаленными яичниками, не получавших заместительно эстрадиол. У животных этой группы в препаратах аорты обнаружены выраженный отек субэндотелиального слоя и адвентиции. В препаратах сердца выявлены значительные плазматическое пропитывание арте-

риол и периваскулярный отек, а также умеренный отек миокарда обоих желудочков (рис. 1). В субэндокардиальном слое миокарда определялись очаговые кровоизлияния (рис. 2). Интрамуральные вены миокарда были сильно расширены, полнокровны (рис. 3); отмечался также тромбоз мелких интрамуральных вен (рис. 4). В поляризованном свете обнаружены контрактурные повреждения (контрактуры I—II степени) кардиомиоцитов и повреждения гладкомышечных клеток средней оболочки интрамуральных артерий мышечного типа миокарда обоих желудочков. Отмечены также спазм артериол и периваскулярный отек эндокарда и субэндокарда (рис. 5, 6).

При окраске гистологического материала орсеином (с целью выявления изменений эластических волокон) и по Гольдману (на предмет выявления жировой дистрофии) не обнаружено статистически достоверных различий в структуре сердца и аорты у оперированных и интактных животных.

Полученные в ходе исследования данные позволяют сделать заключение о том, что у животных после двустороннего удаления яичников по сравнению с интактными крысами или оперированными животными, получавшими заместительно эстрадиол, наблюдаются более значительные нарушения микроструктуры аорты и сердца.

Удаление яичников не приводит к формированию в первые 14 дней атерогенных и (или) ишемических нарушений сердечно-сосудистой системы.

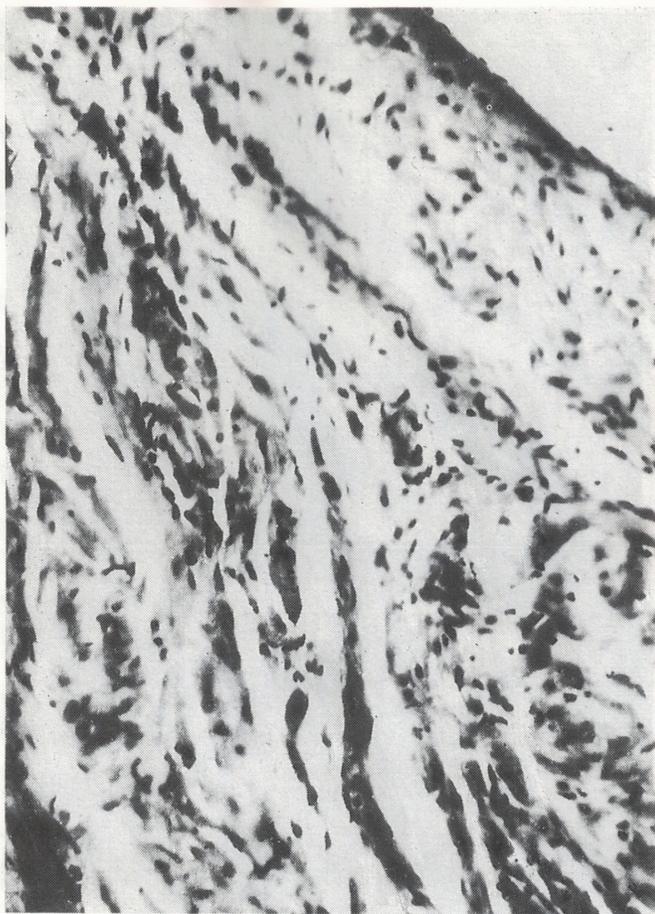


Рис. 5. Субэндокардиальный и интерстициальный отек сердца овариэктомированной крысы, не получавшей заместительного эстрадиол. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.



Рис. 6. Спазм артериолы и периваскулярный отек в субэндокардиальной зоне сердца овариэктомированной крысы, не получавшей заместительного эстрадиол. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

Выявленные изменения являются неспецифическими, так как они обнаружены во всех группах животных и могут рассматриваться прежде всего в качестве ответной стрессорной реакции на наркоз, операцию, инъекционное введение лекарств и, наконец, эвтаназию. Показано, что стрессовые воздействия, особенно хронические, вызывают формирование как биохимических, так и морфологических изменений в сердце и сосудах крыс, причем они более выражены у самцов по сравнению с самками [1, 2, 8]. С другой стороны, обнаруженные нами различия микроструктуры сердца и аорты при эстрогенном дисбалансе могут объясняться ухудшением компенсаторно-адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы при дефиците эстрогенных стероидных гормонов. Установленные в экспериментах изменения не являются проявлением только дефицита эстрадиола, они главным образом документируют сердечно-сосудистые нарушения, связанные со стрессом. Однако наши данные позволяют высказать предположение о стресс-лимитирующем действии эстрадиола (как эндогенного, так и вводимого извне), который ограничивает описанные морфологические повреждения сердца и сосудов. При этом кардиопротекторные и вазопротекторные эффекты экзогенных эстрогенов проявляются не только при хроническом введении в условиях их эндогенного дефицита (настоящее исследование), но и при кратковременном насыщении организма ими в

высоких дозах. Так, эстрадиола дифосфат (10 мг/кг однократно внутривенно), нормализуя кардио- и гемодинамические нарушения при острой кровопотере, увеличивал выживаемость экспериментальных животных при геморрагическом шоке [6], а  $17\beta$ -эстрадиол (10 мг/кг однократно внутривенно) уменьшал размеры зон некроза и ишемии при экспериментальном инфаркте миокарда [5].

## Выводы

1. Удаление обоих яичников у крыс вызывает развитие неспецифических нарушений микроструктуры миокарда и аорты с преобладанием тканевой отечности; контрактурные повреждения кардиомиоцитов сопровождаются плазматическим пропитыванием интрамуральных артерий мышечного типа миокарда обоих желудочков, очаговыми кровоизлияниями, периваскулярным отеком и острым венозным полнокровием.

2. Заместительное введение эстрадиола овариэктомированным животным ограничивает формирование морфологических изменений сердечно-сосудистой системы, которые являются проявлением стресса в условиях дефицита женских половых гормонов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анищенко Т. Г., Бриль Г. Е., Романова Т. П., Шорина Л. Н. // Бюл. exper. биол. — 1995. — № 4. — С. 354—357.

2. Бутолин Е. Г., Данилов Г. Е. // Пат. физиол. — 1994. — № 4. — С. 21—22.
3. Грацианский Н. А. // Клин. фармакол. и тер. — 1994. — № 3. — С. 30—39.
4. Караченцев А. Н., Сергеев П. В., Матюшин А. И. // Пробл. эндокринол. — 1996. — № 2. — С. 42—45.
5. Мамбетова А. Ж., Матюшин А. И., Шимановский Н. Л., Караченцев А. Н. // Эксперим. и клин. фармакол. — 1996. — № 2. — С. 15—16.

6. Матюшин А. И. Влияние стероидных гормонов и их водорастворимых аналогов на сердечно-сосудистую систему: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995.
7. Сергеев П. В., Караченцев А. Н., Матюшин А. И. // Кардиология. — 1996. — № 3. — С. 75—78.
8. Судаков К. В. Системные механизмы эмоционального стресса. — М., 1981.
9. Sex Steroids and the Cardiovascular System / Eds P. Ramwell, G. Rubanyi, E. Schillinger. — Berlin, 1992.

Поступила 27.02.97

## ◆ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 1998

УДК 618.177-085.256.55]-07

О. Д. Судакова, Е. В. Курышева, Р. М. Курляндская

### СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С СИНДРОМОМ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ГАЛАКТОРЕИ — АМЕНОРЕИ, ЛЕЧЕННЫХ ПАРЛОДЕЛОМ

Кафедра эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова

Агонист дофамина — бром- $\alpha$ -эргокриптин (парлодел) традиционно используется в лечении синдрома персистирующей галактореи-аменореи (СПГА) [11, 13, 19]. Парлодел уменьшает частоту митозов и число секреторных гранул в лактотрофах аденогипофиза [50], способен замедлять рост пролактинсекретирующих гипофизарных аденом [1, 40].

По мнению ряда авторов [5, 11, 13, 56], дозировка и сроки применения препарата зависят от формы СПГА. По данным большинства исследователей [6, 17, 19, 24, 29], эффективность его использования коррелирует с формой заболевания. Однако на эффективность терапии парлоделом, по-видимому, оказывают влияние и особенности функционирования дофаминергической системы (ДАС) конкретного пациента [15].

Многочисленными исследованиями подтверждается высокая эффективность препаратов бромкриптина для лечения бесплодия, связанного с первичной гиперпролактинемией (беременность наступала в среднем в 70% случаев СПГА) [17, 35]. Представляет интерес случай эффективного использования парлодела для восстановления детородной функции в семье, где муж и жена страдали гиперпролактинемией [8].

Мнение ряда авторов [19] о провоцирующем действии беременности на рост пролактином представляется неоднозначным. В литературе встречаются сообщения о регрессии гипофизарной опухоли в ходе беременности и родов [19, 56]. Следует отметить особенности содержания пролактина (ПРЛ) в крови беременных, страдающих СПГА, на фоне терапии парлоделом.

N. Woodhouse и соавт. [57], проанализировав уровень ПРЛ в крови беременных, получавших парлодел, по сравнению с контролем, установили резкое снижение содержания сывороточного ПРЛ у 3 (21,4%) из 14 беременных, получавших парлодел в первые недели беременности.

J. Raymond [53], обследовав 53 женщины, получавшие парлодел, установил, что уровень ПРЛ в сыворотке крови остается практически постоянным в течение всей беременности, в то время как в норме наблюдается тенденция к его постепен-

ному нарастанию с достижением максимума к концу беременности [16]. Другие авторы [23] описывают 5-кратное повышение уровня ПРЛ в плазме крови уже в I триместре беременности у больных с гиперпролактинемией на фоне терапии бромкриптином (в среднем 2224 мМЕ/л) даже при изначально нормальном содержании ПРЛ в циклах зачатия. Однако к концу беременности у 85% женщин, забеременевших на фоне терапии парлоделом, уровень ПРЛ соответствовал таковому у здоровых, у 15% составлял 18 000—26 000 мМЕ/л.

Описанное в литературе возникновение неврологических осложнений [38], некротических изменений и кровоизлияний в аденоме гипофиза [43, 46, 57], аутоиммунного гипофизита [32] в процессе индуцированной парлоделом беременности заставляет задуматься о правомочности широкого использования препарата. Однако сами авторы публикаций подчеркивают редкость вышеупомянутых осложнений. В частности, S. Lamberts и соавт. [46], обследовав 100 пациенток с аденомами гипофиза, забеременевших на фоне терапии парлоделом, описывают лишь по 1 случаю битемпоральной гемианопсии, апopleксии гипофиза и параселлярного распространения опухоли с дистрофией кости и парезом правых отводящего и глазодвигательного нервов.

Анализ осложнений в ходе индуцированной парлоделом беременности показал в целом их незначительное количество (3—5%) [6, 20, 35, 48, 53]. Чаще всего наблюдалась угроза прерывания в I и II триместрах беременности. Из осложнений родов чаще других (25%) описывается слабость родовой деятельности.

На широко обсуждавшийся в конце 70-х — начале 80-х годов вопрос о возможности тератогенного влияния парлодела (M. Pombo и соавт., 1980 г.) в последующих публикациях дан отрицательный ответ [6, 20, 44, 53]. Однако возможное влияние применения препарата матерью на состояние здоровья потомства в последующие годы жизни до настоящего момента не выяснено. Данные литературы до сих пор затрагивали состояние здоровья детей до 9 лет. По нашему мнению, наиболь-