

современных методов срочной контрацепции предполагает использование высоких доз оральных контрацептивов, которые принимают по специальной схеме в течение 72 ч после коитуса. В настоящее время ведется проверка эффективности новых препаратов (оценка их способности предотвратить беременность после "незащищенного" коитуса, не сопровождавшегося применением противозачаточных средств, или после неудачного применения этих средств).

Через 15 лет женщины смогут воспользоваться имплантатами, поддающимися биологическому разложению в организме, которые эффективны в течение 3—5 лет. Через некоторое время после этого на рынок, возможно, уже поступят, оральные контрацептивы, которые принимают 1 раз в месяц.

Другой, совершенно новый подход к решению проблемы контрацепции связан с применением иммуоконтрацептивов — вакцин, регулирующих фертильность мужчин и женщин. Большая часть этих методов основана на стимуляции продукции ан-

тител, которые нарушают функционирование белков, задействованных в процессах репродукции. Однако некоторые борцы за сохранение здоровья женщин выступают за прекращение разработок контрацептивных вакцин для женщин на том основании, что они могут применяться принудительно.

Некоторые иммуоконтрацептивы уже проходят клинические испытания, и ими можно будет воспользоваться в течение ближайших 20 лет.

Перепечатано из журнала "Orgyn" № 1. — 1997. — С. 33—36 с разрешения фирмы "Organon", Нидерланды.

Текст реферата подготовлен медицинским советником компании "Organon" О. М. Супрягой.

◆ РЕЦЕНЗИЯ

© Л. М. БЕРШТЕЙН, 1998

УДК 612.018(049.32)

E. J. Pavlik, ed. **Estrogens, progestins and their antagonists.** — Vol.2. Functions and mechanisms of action. — Boston, Basel, Berlin: Birkhauser, 1996. — 632 p.

Рецензируемая книга является частью объемной и интересной для специалистов серии, выпускаемой издательством "Birkhauser" и имеющей общее название "Гормоны в норме и при патологии". В 1-м томе книги, рецензия на который публикуется в № 3 журнала "Вопросы онкологии" за 1997 г., речь идет преимущественно о степени онкологического риска заместительной эстрогенотерапии в менопаузе, о не всегда однозначных антиканцерогенных свойствах фитоэстрогенов и пищевых индоллов, о современных подходах к гормонотерапии рака предстательной железы и т. д., т. е. главным образом о проблемах онкологической эндокринологии. 2-й том настоящего издания, как пишет в предисловии к книге ее редактор E. Pavlik, посвящен физиологическим и молекулярным механизмам действия эстрогенов, прогестинов и их антагонистов и прежде всего сосредоточен на обсуждении вопроса о том, благодаря чему реализуется различный и нередко даже противоположный эффект этих соединений в разных клетках и тканях. Высококвалифицированный авторский коллектив, собранный редактором, смог обеспечить выполнение этой непростой и ответственной задачи.

Книга содержит 9 глав, объединенных в 3 раздела. 1-й из них называется "Физиологические функции эстрогенов и прогестинов" и открывается главой С. L. Bethea и соавт. "Особенности влияния эстрогенов и прогестерона на гипофиз и головной мозг и регуляция секреции пролактина у приматов". Однако еще до изложения содержания этой главы следует отметить большую разъяснительную работу, проведенную редактором книги и существенно облегчающую восприятие приводимой в ней информации. В частности, E. Pavlik пишет о том, что для того, чтобы тот или иной лиганд признать эстрогеном или прогестином, нужно (помимо знания его химической структуры) "выдать" ему физиологическую характеристику, основанную на нескольких критериях. Одним из важных тест-объектов является матка, в которой эстрогены вызывают усиление пролиферации эпителия и увеличение массы органа, а прогестины препятствуют эстрогенной стимуляции и вызывают секреторный ответ. Далее рекомендуется отбирать для тестирования ткани и органы, в которых возможна индукция рецепторов эстрогенов и/или прогестерона, поскольку с помощью этих рецепторов обеспечивается передача гормонального сигнала. Помимо того, стало возможным создавать биологические системы, трансфицированные соответствующим гормональным рецептором или иными специфическими "отвечающими элементами" (responsive elements), благодаря чему подходящие гены-репортеры позволяют решить вопрос об эстрогенной или прогестиновой природе лиганда. Важно также правильно оценивать соединения с антиэстрогенными и антипрогестиновыми свойствами. Сами прогестины, будучи антагонистами эстрогенов, в то же время не взаимодействуют специфическим образом с эстрогенными рецепторами, а антиэстрогены обладают такой способностью. Прогестерон и антипрогестины не способны взаимодействовать непосредственно с рецепторами эстрогенов, но могут модифицировать активацию гена последних при участии рецепторов прогестерона (W. L. Kraus et al. — Mol. Cell. Biol. — 1995. — Vol. 15. — P. 1847—1857). Эти сложные взаимоотношения, нередко основанные на принципе обратной связи в регуляции во-

влеченных генов и ряда репрессорных элементов, в большой степени способствуют пониманию материалов, представленных в рецензируемом томе.

Возвращаясь к 1-й главе, следует отметить, что в течение длительного времени способность прогестерона усиливать секрецию пролактина у приматов, ранее получавших эстрогены, подвергалась сомнению из-за отсутствия рецепторов прогестерона в лактотрофах гипофиза. Авторы главы обходят это обстоятельство, принимая, что в процесс может быть вовлечен нейтральный механизм, обеспечивающий индукцию рецепторов прогестерона в других участках мозга. По их основной гипотезе, подтвержденной разнообразными экспериментами, рецепторы прогестерона локализируются преимущественно в серотониновых и в меньшей степени в β -эндорфиновых нейронах и синтезируются там при последовательном воздействии эстрогенов и прогестерона. Прогестерон через свои вновь синтезированные рецепторы усиливает серотонинергическую трансмиссию, что приводит к подавлению дофаминергической системы и к стимуляции секреции пролактина. Во 2-й главе "Saccharomyces cerevisiae как модельная система для исследования рецепторов стероидных гормонов" B. Wagner и D. McDonnell доказывают целесообразность использования дрожжевых рекомбинантных систем для оценки экспрессии генов, ассоциированных с восприятием сигнала от половых стероидов. Применяя этот подход, авторам удалось показать, что форма А рецептора прогестерона выступает в роли ингибитора, а форма Б — в роли активатора контроля транскрипции. В завершающей этот раздел главе "Физиологические особенности трансгенных мышей, характеризующихся измененной экспрессией рецепторов эстрогенов" J. F. Coose и соавт. суммируют наблюдения за животными с гиперэкспрессией или "нокаутом" экспрессии гена эстрогенного рецептора. Основной вывод сводится к тому, что, хотя отсутствие экспрессии данного рецептора совместимо с жизнью, он безусловно необходим для обеспечения фертильности у обоих полов и для реализации таких процессов, как половое поведение, развитие костной ткани и эпителия молочных желез и т. д.

2-й раздел книги назван "Молекулярная биология стероидных рецепторов и экспрессия генов" и включает в себя 4 главы. Открывающая этот раздел 4-я глава "Новые модели для изучения механизма действия стероидов" написана известной специалисткой в этой области L. L. Wei и содержит информацию о системах для трансфекции, изоформам рецепторов, внегеномных эффектах стероидов и о таких тканевых, органных и клеточных моделях, в которых для оценки эффектов эстрогенов и прогестинов используются кости, гипофиз, клетки сосудистой стенки, сперматозоиды и т. д. В 5-й главе S. Mallick и S. B. Horwitz концентрируют свое внимание на регуляции прогестероном гена множественной лекарственной устойчивости (mdrlb). Способность прогестерона индуцировать этот ген представляет особый интерес в связи с тем, что Р-гликопротеин, кодируемый mdrlb, возможно, участвует в транспорте эндогенных стероидов и соответственно, применяя антипрогестины, можно оказывать направленное влияние на данный процесс. 6-я глава "Доминирующая негативная активность рецепторов эстрогенов и прогестерона" подготовлена Р. М. Yen. В ней прослеживаются

взаимоотношения, складывающиеся между отдельными членами суперсемейства ядерных рецепторов. Показано, в частности, что рецептор эстрогенов способен блокировать транскрипционную активность, индуцируемую гормонами щитовидной железы, преимущественно за счет связывания коактиваторов транскрипции. В 7-й главе "Рецепторы эстрогенов и прогестерона в новообразованиях эндометрия у человека" (К. Velbakht, J. Boyd) с помощью современных (в первую очередь молекулярно-генетических) методов проведен анализ изменений рецепторного аппарата при малигнизации и некоторых других заболеваниях эндометрия, сопровождающихся утратой им гормональной чувствительности и резистентностью к гормонотерапии.

В 3-м, заключительном, разделе книги ("Факторы, усиливающие рецепторную функцию") представлено 2 главы. В 8-й главе "Облегчение связывания рецепторов стероидных гормонов с ДНК-мишенью" D. P. Edwards и P. Prendergast пишут о том, что обладающий высокомолекулярными группами белок хроматина HMG-1 усиливает связывание рецепторов прогестерона с уже упоминавшимися response elements и способствует допол-

нительному изгибу ДНК. Такое наблюдение представляется весьма важным, поскольку из него следует, что конформационные изменения в ключевых последовательностях молекулы ДНК могут принимать участие в обеспечении процесса транскрипции. В последней, 9-й главе Р.-К. Ku Tai и L. E. Faber впервые показывают, что опосредуемая рецептором прогестерона транскрипционная активность усиливается под влиянием иммунодепрессанта FK506. В дополнение показано, что упомянутая способность прогестеронового рецептора возрастает при его фосфорилировании. Фосфорилирование в данном случае связано с угнетением активности фосфатазы (!) кальцинеина, в свою очередь регулируемой ионами кальция и кальмодулином, что в совокупности существенно расширяет круг факторов, модифицирующих функцию рецепторов стероидных гормонов.

Много полезного найдут для себя в книге и исследователи, аспиранты и студенты, работающие в области молекулярной биологии, все более смыкающейся с современной эндокринологией.

Л. М. Берштейн (Санкт-Петербург)

◆ ХРОНИКА

© В. В. ФАДЕЕВ, Н. Д. ПЕТРОВА, 1998

УДК 616.441-008.61-085.31:546.15.02.131(470)

ИЗ ИСТОРИИ ЛЕЧЕНИЯ ТИРЕОТОКСИКОЗА РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ В РОССИИ

Количественное определение содержания радиоактивного йода в моче для оценки функционального состояния щитовидной железы в клиническую практику впервые ввел J. Hamilton в 1939 г., он же в 1942 г. разработал методику определения содержания радиоактивного йода непосредственно в щитовидной железе, и в этом же году сообщил об эксперименте на собаке, которой была введена большая доза (300 мкКи на 1 г массы тела) радиоактивного ^{131}I , вызвавшая полное разрушение щитовидной железы с полным замещением ее структуры соединительной тканью при полной сохранности паращитовидных желез. К 1950 г. появилось уже много работ, посвященных этой теме. В середине 50-х годов такие работы стали появляться и в России. Среди них можно отметить исследования М. Н. Фатеевой (1953 г.), В. К. Модестова (1958 г.), А. З. Цфасмана (1961 г.), П. И. Егорова (1961 г.), Н. М. Дразнина (1961 г.) и др., но наиболее полно в отечественной литературе эта проблема отражена в трудах проф. В. Г. Спесивцевой [1–3].

В 1950 г. группой ученых, вернувшихся из поездки в США, кафедре факультетской терапии I ММИ, руководимой в то время В. Н. Виноградовым, была подарена установка Б-1 со счетчиком Гейгера—Мюллера. Сначала пытались использовать метод меченых атомов в диагностике широкого спектра заболеваний (печени, почек, при сердечной недостаточности), но наиболее прочно он занял свое место в исследовании функционального состояния щитовидной железы. С 1950 по 1954 г. исследование йоднакопительной функции щитовидной железы в клинике проведено более чем у 200 человек. Полученные материалы легли в основу кандидатской диссертации В. Г. Спесивцевой [1], которая была посвящена подбору индикаторной дозы ^{131}I , времени экспозиции, а также определению нормальных показателей накопления. На сегодняшний день эту работу можно оценить как популяционное исследование, поскольку в нее, помимо больных с заболеваниями щитовидной железы, были включены большие группы пациентов с гипертонической болезнью, пороками сердца, рядом других заболеваний и группа здоровых. Отмечено, что при таком скрининговом обследовании среди 220 человек выявлено 11 человек с "немым" тиреотоксикозом (функциональной автономией ткани щитовидной железы).

Эта работа по сути явилась прелюдией к последующему фундаментальному труду, который лег в основу докторской диссертации [2], а в дальнейшем — монографии [3] В. Г. Спесивцевой и суммировал почти 17-летний опыт использования радиоактивного ^{131}I в диагностике и лечении диффузного токсического зоба. В работах приводятся данные о 500 больных (96,8% больных с диффузным, 2,2% — со смешанным, 1% — с узловым токсическим зобом), лечившихся радиоактивным ^{131}I . Основным и наиболее существенным показателем к такому лечению В. Г. Спесивцева считала тяжелые формы тиреотоксикоза, пожилой возраст, тяжелую сопутствующую патологию и рецидив тиреотоксикоза после оперативного лечения, т. е. все

случаи, которые в конце 50-х начале 60-х годов еще расценивались как противопоказание или имеющие очень высокий интраоперационный риск. В основном это были больные с тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью и крайней кахексией. Несмотря на это, благодаря применению радиоактивного ^{131}I тиреотоксикоз был вылечен у 93,2% больных, у 5,2% наступило улучшение, у 0,4% улучшения не отмечено, и только в 1,2% наблюдений, несмотря на проведенное лечение, состояние продолжало ухудшаться и наступила смерть. И хотя с позиции современной тиреологии оценка этих данных, а также приводимой частоты ближайших (лучевые тиреоидиты) и отдаленных (гипотиреоз) осложнений затруднена, мы через много лет начинаем возвращаться к этому, по выражению Брюлля, "изысному методу лечения, до которого в терапии ничего подобного не существовало".

Открытие в начале 40-х годов тиреостатической активности тиомочевины и внедрение Астудом в клиническую практику тиакарбамида привело к существенному изменению к середине 60-х годов подходов к лечению диффузного токсического зоба. Возможность предоперационной подготовки мерказолилом практически ликвидировало группу "неоперабельных" больных, которым радиоактивный ^{131}I назначали как терапию "отчаяния". Кроме того, были разработаны схемы длительной терапии тиреостатиками, которые до последнего времени имеют приоритет в Европе. Уже к моменту выхода монографии В. Г. Спесивцевой в 1967 г. интерес к терапии радиоактивным ^{131}I значительно снизился, работы на кафедре факультетской терапии I ММИ, в том числе и по санитарным соображениям, были прекращены, амбулаторное лечение больных было запрещено изначально.

Современные представления об использовании радиоактивного ^{131}I в лечении тиреотоксикоза — далеко не первый пример второго рождения давно забытого старого. Оценивая работы проф. В. Г. Спесивцевой, нельзя не вспомнить слова Бернарда Шоу: "Глядя в прошлое — обнажите головы, глядя в будущее — засучите рукава".

ЛИТЕРАТУРА

1. Спесивцева В. Г. Исследование функционального состояния щитовидной железы с помощью радиоактивного йода ^{131}I при некоторых заболеваниях: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1954.
2. Спесивцева В. Г. Применение радиоактивного йода в диагностике и лечении заболеваний щитовидной железы: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1962.
3. Спесивцева В. Г. Радиоактивный йод ^{131}I в диагностике и лечении диффузного токсического зоба. — М., 1967.

В. В. Фадеев, Н. Д. Петрова (Москва)