

отсутствовали. Однако, по нашим данным, у детей с синдромом ПТС в отличие от взрослых с таким же заболеванием антигипофизарные антитела практически не встречаются [13].

Роль аутоиммунного компонента в этиологии СТГ-недостаточности у обследованных нами пациентов остается неясной. Однако относительно высокая частота выявления антигипофизарных антител не исключает возможность наличия лимфоцитарного гипопиза по крайней мере у части больных, поскольку патологическое значение этих антител пока только уточняется, и неизвестно, являются ли они только маркерами заболевания или его причиной [12].

Выводы

1. У больных с синдромом первичного ПТС на основании результатов теста с инсулиновой гипогликемией недостаточность гормона роста выявлена в 54,2% случаев.

2. АПАГ и АПАС выявлены у 52 и 27% больных соответственно, что значительно превышает частоту их обнаружения у больных с активными и неактивными аденомами гипопиза. Антигипофизарные антитела обнаруживались с примерно равной частотой у больных с нормальной секрецией СТГ и СТГ-недостаточностью.

3. СТГ-связывающая активность сыворотки была выявлена только у 2 пациентов с СТГ-недостаточностью и у 3 пациентов с нормальной секреци-

ей СТГ и в большинстве случаев не ассоциировалась с наличием или отсутствием антигипофизарных антител.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кедя Ю. М., Крюкова И. В., Смирнова О. М. и др. // Вестн. РАМН. — 1994. — № 12. — С. 33—39.
2. Attansio A. F., Lamberts S. W. I., Mantranga A. M. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 82—88.
3. Bottazzo G. F., McIntosh C., Stanford W., Preece M. // Clin. Endocrinol. — 1980. — Vol. 12. — P. 1—9.
4. Hartman M. L. // Endocrinology. — 1998. — Suppl. 4. — P. 11—12.
5. Hattori N., Ishikara T., Ikekubo K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1989. — Vol. 69. — P. 585—592.
6. Hattori N., Ishikara T., Ikekubo K. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1994. — Vol. 130. — P. 438—445.
7. Invited Report of a Workshop // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 2. — P. 379—381.
8. Jensen M. D., Handwerger B. S., Scheithauer B. W. et al. // Ann. Intern. Med. — 1986. — Vol. 105. — P. 200—203.
9. Komatsu M., Kondo T., Yamauchi K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1988. — Vol. 67, N 4. — P. 633—638.
10. Komatsu M., Aizawa T., Shinida T. et al. // Am. J. Med. Sci. — 1989. — Vol. 297, N 3. — P. 186—189.
11. Mau M., Phillips T. M., Ratner R. E. // Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 38, N 5. — P. 495—500.
12. Mayfield R. K., Levine J. H., Gordon L. et al. // Am. J. Med. — 1980. — Vol. 69. — P. 619—623.
13. Pankov Y., Keda Y., Krjukova I. et al. // International Congress on Endocrinology, 10-th: Abstracts. — San Francisco, 1996. — P. 248.
14. Sobel D. O., Gutai J. P., Rabin B. S. et al. // Clin. Endocrinol. — 1984. — Vol. 20. — P. 341—348.

Поступила 05.08.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 618.173-085.256.51]-074

Л. М. Берштейн, В. Б. Гамаюнова, Е. В. Цырлина, О. С. Манихас, Х. Адлеркрейтц

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЭСТРОГЕНАМИ НА ЭКСКРЕЦИЮ ФИТОЭСТРОГЕНОВ¹

НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург; Отдел клинической химии Хельсинского Университета, Финляндия

В исследование было включено 16 женщин, получавших по поводу умеренных вазомоторных симптомов, присущих постменопаузе, эстрадиола валерат (прогинова) по 2 мг в день в течение 30 дней. Средний возраст обследованных составлял 55.3 ± 1.15 года, продолжительность менопаузы — 5.6 ± 0.8 года, масса тела — 68.0 ± 3.0 кг при росте 161.3 ± 1.4 см. Спектр лигнанов и изофлавоноидов в моче (8 метаболитов) определяли методом капиллярно-газовой хроматографии и масс-спектрометрии. В результате работы пришли к заключению о том, что заместительная терапия эстрогенами (ЭЗТ) в постменопаузе приводит к перераспределению в экскреции фитоэстрогенов с мочой за счет относительного преобладания лигнанов (типа энтеролактиона и энтеродиола) над изофлавоноидами (даидзеин, генистеин). После курса ЭЗТ в постменопаузе выявляется различие в характере зависимости между экскрецией метоксистерогенов (как показателя инактивации катехолэстрогенов), с одной стороны, и отдельных классов фитоэстрогенов, с другой (прямая корреляция с экскрецией лигнанов и обратная — с экскрецией изофлавоноидов). Эти индуцированные ЭЗТ-изменения представляются важными для вторичной модификации ее клинических и эндокринных эффектов.

Sixteen women were treated with estradiol valerate (progestin) in a daily dose of 2 mg during 30 days for moderate menopausal vasomotor symptoms. The mean age of the patients was 55.3 ± 1.15 years, duration of menopause 5.6 ± 0.8 years, body weight 68.0 ± 3.0 kg, and height 161 ± 1.4 cm. Urinary phytoestrogen profiles (8 metabolites) were evaluated by isotope dilution capillary gas chromatography - mass spectrometry. Estrogen-replacing therapy (ERT) of menopausal patients led to redistribution of urinary excretion of phytoestrogens at the expense of relative predominance of lignanes (enterolactone and enterodiol) over isoflavonoids (daidzein, genistein). After ERT course the excretion of methoxyestrogens correlated positively with lignane excretion and negatively with isoflavonoid excretion. These changes may be important for secondary modification of clinical and endocrine effects of ERT.

¹Выполнение работы поддержано грантами РФФИ (97-04-48022) и Sigrid Juselius Foundation (Хельсинки, Финляндия).

Продукция эстрогенов в организме, происходящая в гонадах и внегонадно, претерпевает возрастные изменения, которые при менопаузе выражены в значительно большей степени, чем при андропаузе [1]. Восполнение дефицита эстрогенов в постменопаузе — важная клиническая проблема, решаемая, как правило, посредством назначения заместительной терапии эстрогенами (ЭЗТ). Другим предполагаемым источником эстрогенов или средством, имитирующим их эффекты, являются так называемые фитоэстрогены — дифенолы растительного происхождения, по своей структуре отдаленно напоминающие стероидные гормоны [17]. Выделяют 2 группы фитоэстрогенов — лигнаны и изофлавоноиды. Первых достаточно много в злаках, семенах, ягодах и орехах и они представлены, в частности, энтеродиолом, энтеролактоном и некоторыми другими соединениями. Изофлавоноиды обнаруживаются преимущественно в сое и представлены там в первую очередь гинестеином, даидзеином и экволом (см. рисунок).

Высвобождение упомянутых соединений из пищи и их дальнейший метаболизм происходят при участии кишечной микрофлоры, которая обладает способностью к метаболической трансформации и природных эстрогенов [5]. Несмотря на то что предположение о возможном влиянии эстрогенов на метаболизм и высвобождение фитоэстрогенов уже высказывалось ранее [5], лишь в совместном

российско-финском исследовании, результаты которого представлены ниже, была поставлена задача оценить, изменяется ли экскреция изофлавоноидов и лигнанов в результате проведения ЭЗТ в постменопаузе и есть ли при этом какая-нибудь зависимость между выведением фитоэстрогенов и отдельных эстрогенных фракций с мочой. Сведения о самом уровне экскреции классических эстрогенов и катехолэстрогенов до и после курса ЭЗТ приведены в другой нашей работе [2].

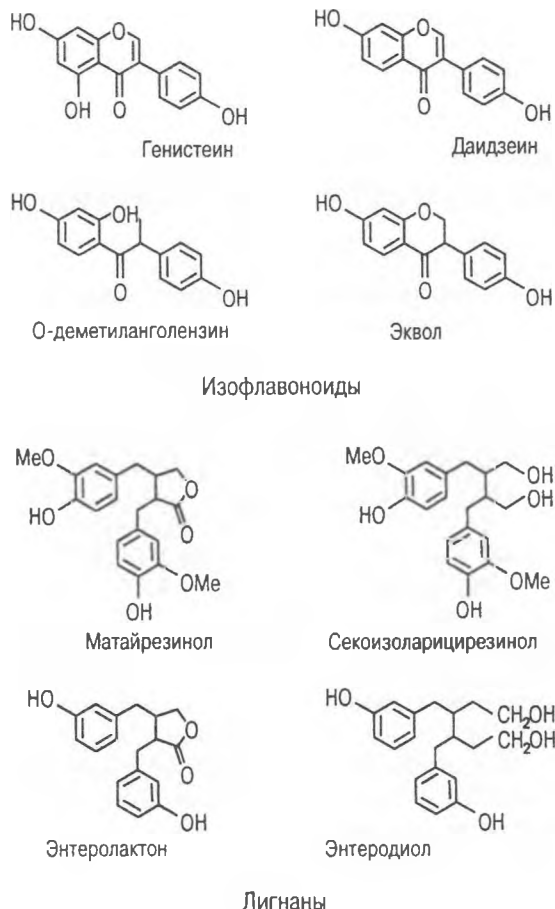
Материалы и методы

В исследование было включено 16 женщин, получавших по поводу умеренных вазомоторных симптомов, присущих постменопаузе, эстрадиола валерат (прогинова) по 2 мг в день в течение 30 дней. Все женщины дали согласие участвовать в исследовании, и поскольку никто из них ранее не подвергался гистерэктомии, следует отметить, что упомянутая длительность приема означенной дозы прогиновы не сопровождается, по имеющимся данным, какими либо патологическими изменениями со стороны эндометрия.

Средний возраст обследованных составлял $55,3 \pm 1,15$ года, продолжительность постменопаузы — $5,6 \pm 0,8$ года, масса тела — $68,0 \pm 3,0$ кг при росте $161,3 \pm 1,4$ см. Никакими соматическими заболеваниями, которые могли бы препятствовать оценке результатов, женщины, включенные в исследование, не страдали, и, по данным проведенного опроса, никакого изменения диеты (особенностей питания) в течение всего периода приема препарата не происходило. 6 из 16 обследованных женщин курили, но продолжительность менопаузы и масса тела в группах курящих и некурящих женщин практически не различались. До начала приема и на следующий день после завершения курса ЭЗТ женщины собирали суточную мочу. В образцы мочи добавляли аскорбиновую кислоту (0,1—0,2%), предотвращающую разрушение катехол- и фитоэстрогенов, и хранили их при -20°C до транспортировки на сухом льду в лабораторию. Спектр лигнанов и изофлавоноидов в моче (8 метаболитов) определяли методом капиллярно-газовой хроматографии и масс-спектрометрии, описанным ранее и использующим ту же процедуру, что и при определении фракций природных эстрогенов [6]. Показатели, характеризующие экскрецию лигнанов, выражали в нмоль/сут. Данные в тексте статьи и таблицах представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, а m — стандартная ошибка средней. Сравнение производили с использованием парного критерия Стьюдента; при корреляционном анализе рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты и их обсуждение

Основные сведения об экскреции отдельных и суммарных фракций двух основных типов фитоэстрогенов (лигнанов и изофлавоноидов) до и после курса ЭЗТ представлены в табл. 1 и 2. Следует отметить, что между курящими и некурящими женщинами было выявлено лишь небольшое отличие —



Структура фитоэстрогенов (лигнанов и изофлавоноидов), изучавшихся в работе.

Таблица 1

Уровень экскреции (в нмоль/сут) фитоэстрогенов по фракциям до и после курса ЭЗТ у женщин в постменопаузе ($M \pm m$)

Период	Лигнаны				Изофлавоноиды			
	матайрезинол	секоизолярицин-резинол	энтеродиол	энтеролактон	даидзеин	О-деметиланго-лензин	эквол	генистеин
До ЭЗТ	50,5 $\pm$ 9,2	223,5 $\pm$ 52,1	381,7 $\pm$ 91,3	4208 $\pm$ 785	338,1 $\pm$ 93,1	33,5 $\pm$ 6,8	83,5 $\pm$ 14,2	155,5 $\pm$ 52,1
После ЭЗТ	57,6 $\pm$ 7,7	236,3 $\pm$ 36,8	393,6 $\pm$ 124,8	4852 $\pm$ 1112	164,7 $\pm$ 31,4	30,5 $\pm$ 8,7	90,3 $\pm$ 28,7	83,6 $\pm$ 21,5

экскреция одной из минорных фракций изофлавоноидов, О-деметиланголензина, до начала ЭЗТ была выше у первых ($p < 0,05$). Поэтому все полученные данные в дальнейшем анализировали без дифференцировки по этому признаку. Очевидно, что если в динамике выведения лигнанов преобладает скорее позитивная тенденция, то в экскреции по крайней мере двух фракций изофлавоноидов (даидзеина и генистеина, которые составляют большую долю этих фитоэстрогенов) к моменту завершения ЭЗТ, напротив, отмечается почти двукратное снижение, приводящее в итоге к относительному превалированию лигнанов (по средним данным, величина отношения лигнаны/изофлавоноиды до ЭЗТ составляет 7,47, после ЭЗТ — 15,01). По данным корреляционного анализа выяснилось, что если экскреция изофлавоноидов (прежде всего за счет эквола и генистеина) по завершении курса ЭЗТ коррелирует с выведением в тот же период метоксиэстрогена и метоксиэстрадиола обратно (r на уровне от $-0,61$ до $-0,84$; $p < 0,002-0,02$), то экскреция лигнанов (в первую очередь энтеродиола и энтеролактона) коррелирует с выведением тех же эстрогенных фракций после курса ЭЗТ прямо ($p < 0,02-0,04$).

Известно, что фитоэстрогены — лигнаны и изофлавоноиды — образуются в организме млекопитающих из растительных предшественников в результате цепи метаболических реакций и процессов, включающих в себя (подобно природным эстрогенам) циркуляцию в системе кишечник—печень [7, 8]. С учетом этого обстоятельства можно сделать вывод о том, что одним из следствий длительного приема эстрогенов (в виде ЭЗТ) в постменопаузе может быть недостаточное образование из предшественников и ослабленное выведение изофлавоноидов, создающее в организме относительный избыток лигнанов. Второе возможное объяснение полученных результатов — задержка под влиянием ЭЗТ изофлавоноидов в организме (и уменьшение в силу этого их экскреции) — представляется менее вероятным из-за существования прямой корреляции между содержанием изофлавоноидов в плазме и моче [7]. Поскольку эстрогеноподобное и антиэстрогенное влияние лигнанов и изофлавоноидов на ткани-мишени репродуктивной системы, активность ферментов стероидогенеза, рецепцию половых стероидов и т. д. может различаться, в том числе в зависимости от возраста и концентрации эстрогенов в циркуляции [4, 7], выявленное в настоящей работе перераспределение в пользу лигнанов при проведении ЭЗТ представляется важным и для вторичной модификации клинических и эндокринных эффектов последней.

Таблица 2

Уровень экскреции (в нмоль/сут) лигнанов и изофлавоноидов (объединенные фракции) до и после курса ЭЗТ ($M \pm m$)

Период исследования	Лигнаны	Изофлавоноиды
До ЭЗТ	4865 $\pm$ 921	651 $\pm$ 227
После ЭЗТ	5540 $\pm$ 993	369 $\pm$ 96

Образующиеся из классических эстрогенов катехолэстрогены (свойства которых существенно отличаются от свойств их предшественников — эстрогена и эстрадиола) инактивируются, превращаясь под влиянием фермента катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) в метоксиэстрогены [1, 3, 10]. В этом отношении тот факт, что после курса ЭЗТ экскреция последних прямо коррелирует с выведением лигнанов и обратно — с экскрецией изофлавоноидов, может рассматриваться как косвенное свидетельство взаимосвязи между перераспределением фракций фитоэстрогенов и усилением инактивации катехолэстрогенов под влиянием проводимой в постменопаузе ЭЗТ. Связано ли это обстоятельство с непосредственным влиянием эстрогенов на активность КОМТ — фермента, важного для метаболизма не только эстрогенов, но и катехоламинов [9, 10], — должны показать дальнейшие исследования.

Выводы

1. ЭЗТ в постменопаузе приводит к перераспределению в экскреции фитоэстрогенов с мочой за счет относительного преобладания лигнанов (типа энтеролактона и энтеродиола) над изофлавоноидами (даидзеин, генистеин).

2. После курса ЭЗТ в постменопаузе выявляется различие в характере зависимости между экскрецией метоксиэстрогенов, с одной стороны, и различных классов фитоэстрогенов, с другой (прямая корреляция с экскрецией лигнанов и обратная — с экскрецией изофлавоноидов).

3. Индуцированные ЭЗТ-изменения экскреции фитоэстрогенов представляются важными для вторичной модификации ее клинических и эндокринных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

- Берштейн Л. М. Внегонадная продукция эстрогенов (роль в физиологии и патологии). — СПб., 1998.
- Берштейн Л. М., Цырлина Е. В., Колесник О. С. и др. // Бюл. exper. биол. — 1999. — № 11. — С. 575–577.
- Гончаров Н. П., Кацяя Г. В. // Пробл. эндокринологии. — 1995. — № 2. — С. 19–22.

4. Adams N. R. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1995. — Vol. 208. — P. 87–91.
5. Adlercreutz H. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 1990. — Vol. 50. — Suppl. 201. — P. 3–23.
6. Adlercreutz H., Fotsis T., Lampe J., Hase T. // Ibid. — 1993. — Vol. 53. — Suppl. 215. — P. 5–18.
7. Adlercreutz H., Mazur W. // Ann. Med. — 1997. — Vol. 29. — P. 95–120.
8. Hutchins A. M., Lampe J. W., Martini M. C. // J. Am. Diet. Assoc. — 1995. — Vol. 95. — P. 769–774.
9. Scanlon P. D., Raymond F. A., Weinschilboum R. M. // Science. — 1979. — Vol. 203. — P. 63–65.
10. Zhu B., Conney A. H. // J. Biol. Chem. — 1996. — Vol. 271. — P. 1357–1363.

Поступила 12.09.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.453-008.61-06:616.12-008.331.1]-07:616.154:577.175.532

Н. П. Гончаров, Г. С. Колесникова, Т. Н. Тодуа, Л. Я. Рожинская, Е. И. Марова

СЕКРЕЦИЯ АЛЬДОСТЕРОНА ПРИ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО—КУШИНГА И ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ ГИПЕРТЕНЗИИ

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

Статья посвящена изучению суточной динамики секреции альдостерона и его среднесуточного уровня в крови больных болезнью Иценко—Кушинга (БИК) при наличии или отсутствии у них повышенного артериального давления и исследованию взаимосвязей между секрецией альдостерона, активностью ренина плазмы, уровнями кортизола и АКТГ в крови таких больных. Обследованы 2 группы больных БИК: с выраженной гипертензией и без нее, в сыворотке крови которых одновременно с помощью радиоиммунологических методов определяли уровень альдостерона, кортизола, АКТГ и активность ренина плазмы. Образцы крови брали в 8, 16 и 23 ч, затем вычисляли среднесуточную концентрацию этих гормонов. Показано, что наряду с повышением секреции кортизола у больных БИК возрастает и секреция альдостерона. Обнаружена "парадоксальная" суточная динамика содержания альдостерона в крови больных БИК, осложненной гипертензией, с максимальным подъемом его содержания в вечернее и ночное время. Развитие гипертензии у больных БИК было тесно ассоциировано с длительностью и тяжестью заболевания и их возрастом.

Daily changes in aldosterone secretion and its mean daily blood level were studied in patients with Icenko-Cushing disease with and without arterial hypertension and the relationship between aldosterone secretion, plasma renin activity, and blood hydrocortisone and ACTH level in such patients were studied. Two groups of patients with Icenko-Cushing disease were examined: with and without pronounced hypertension. Serum aldosterone, hydrocortisone, ACTH, and plasma renin activity were radioimmunoassayed simultaneously. Blood samples were collected at 8.00, 16.00, and 23.00, and the mean concentrations of hormones were calculated. Increase of hydrocortisone secretion was paralleled by increased secretion of aldosterone. Daily time course of blood aldosterone concentrations in patients with Icenko-Cushing disease complicated by hypertension was paradoxical: they were maximum in the evening and night hours. Development of hypertension in patients with Icenko-Cushing disease was closely associated with the duration and severity of disease and patient's age.

Среди пациентов с артериальной гипертензией удельный вес больных, у которых она обусловлена эндокринной патологией, составляет 10,2%, среди них больные с синдромом и болезнью Иценко—Кушинга (БИК) и первичным гиперальдостеронизмом встречаются в 2% случаев [3]. У 50—70% больных АКТГ-зависимой БИК развивается гипертензия [12].

Благодаря развитию современных физико-химических методов (высокоразрешающая жидкостная хроматография, масс-спектрография и др.), а также методов гормонального иммуноанализа у больных БИК хорошо изучены секреция кортизола, его суточная динамика, характер нарушений его обмена, а также весь спектр метаболических нарушений, обусловленных длительным АКТГ-зависимым гиперкортицизмом. Большинство авторов [19] регистрируют повышение абсолютных концентраций кортизола в течение суток, причем примерно у 30% больных наблюдается сохранение нормальной суточной динамики секреции кортизола [20].

Вместе с тем проведенный нами анализ данных литературы показал отсутствие однозначного ответа на вопрос о характере секреции альдостерона и его суточной динамики у больных БИК и зависимости этих показателей от возраста больных, дли-

тельности заболевания и других параметров, включая гипертензию.

Как известно [15], синтез альдостерона обеспечивается прежде всего клетками клубочковой зоны коры надпочечников. Показана также возможность его синтеза и клетками пограничного слоя между пучковой и клубочковой зонами.

Общепризнана ведущая роль системы ренин—ангиотензин—II в регуляции продукции и секреции альдостерона. Вместе с тем повышенная секреция АКТГ аденогипофизом и экзогенное введение АКТГ сопровождаются увеличением в крови уровня как кортизола, так и альдостерона [21]. Поэтому можно предполагать, что у больных БИК при постоянно повышенной продукции АКТГ наряду с активацией синтеза кортизола должно регистрироваться и повышенное образование альдостерона. Действительно, ряд работ свидетельствует о некотором повышении у больных БИК концентрации в сыворотке крови альдостерона и его непосредственных предшественников в системе биосинтеза [7]. В то же время другие исследователи не обнаружили достоверного изменения уровня альдостерона, хотя секреция 11-дезоксикортикостерона у таких больных была повышена [9].

Возможно, разноречивость полученных результатов связана с определением только базального