

туации в регионе, так и при мониторинге эффективности профилактических программ), а индикаторной группой с этой целью могут быть дети препубертатного периода в возрасте 6—11 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блунк В. Детская эндокринология. — М., 1981. — С. 101.
2. Касаткина Э. П. // Пробл. эндокринологии. — 1997. — № 3. — С. 3—7.
3. Протасова Н. А., Щербаков А. П., Копеева М. Т. Редкие и рассеянные элементы в почвах Центрального Черноземья. — Воронеж, 1992.

4. Delange F. // The Thyroid and Iodine / Eds. J. Nauman, D. Glinioer, L. E. Braverman, U. Hostalek. — Stuttgart, 1996. — P. 31—41.
5. Frey H., Rosenlund B., Kenneth T., Theodorsen L. // Iodine Deficiency in Europe: a Continuing Concern / Eds. F. Delange, J. T. Dunn, D. Glinioer. — New York, 1993. — P. 297—300.
6. Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and Their Control Through Salt Iodization. WHO/NUT. 6. — Geneva, 1994.
7. Karlsson F. A. // Iodine Deficiency in Europe: a Continuing Concern / Eds. F. Delange, J. T. Dunn, D. Glinioer. — New York, 1993. — P. 300—303.

Поступила 08.05.98

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 618.11-006.2-031.14-008.6]-074

А. Д. Добрачева, Н. П. Гончаров, Т. Н. Тодуа, И. Д. Нижарадзе

СОСТОЯНИЕ СТЕРОИДОГЕНЕЗА В НАДПОЧЕЧНИКАХ И ГОНАДАХ У БОЛЬНЫХ ПОЛИКИСТОЗОМ ЯИЧНИКОВ ПРИ ИНГИБИРОВАНИИ ГОНАДОТРОПНОЙ ФУНКЦИИ

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

Взаимоотношения между секрецией гонадотропных гормонов гипофиза, состоянием глюкокортикоидной, андрогенной функций надпочечников, стероидогенной функцией яичников исследовали у 14 больных с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) в условиях подавления эндогенной гонадотропной секреции, которое достигали тоническим введением агониста гонадолиберина бусерелина. Показано, что в условиях подавления гонадотропной секреции у больных с СПЯ соотношение бЛГ/иЛГ существенно не изменяется. Ингибирование гонадотропной секреции приводит к снижению секреции эстрогенов в яичниках и не оказывает влияния на глюкокортикоидную функцию надпочечников. В условиях ингибирования у 57% больных выявлена активация синтеза андрогенов надпочечников по $\Delta 5$ -пути. Через 3 мес после прекращения введения бусерелина стероидогенез в надпочечниках возвращается к исходному состоянию. Полученные результаты позволили сделать заключение о том, что длительное ингибирование агонистом гонадолиберина гонадотропной секреции не изменяет соотношение бЛГ/иЛГ, но может приводить к активации синтеза андрогенов надпочечников у части больных с СПЯ.

Relationships between secretion of pituitary gonadotropic hormones, adrenal glucocorticoid and androgenic function, and ovarian steroid production were studied in 14 patients with the polycystic ovaries syndrome (POS) under conditions of suppressed endogenous gonadotropic secretion, which was induced by tonic administration of busereline, a GnRH agonist. The bRH/iRH ratio is not changed in POS patients under conditions of suppressed gonadotropic secretion. Inhibition of gonadotropic secretion leads to decrease of estrogen secretion in the ovaries and does not affect the adrenal glucocorticoid function. Activation of adrenal androgen production by the delta-5 pathway was observed in 57% patients under conditions of gonadotroph inhibition. Three months after busereline was discontinued, adrenal steroidogenesis normalized. The results permit a conclusion that prolonged inhibition of gonadotropic secretion with GnRH agonist does not change the bLH/iLH ratio but can lead to activation of adrenal androgen production in part of patients with POS.

В последние годы в литературе продолжает обсуждаться вопрос о возможной роли гонадотропных гормонов в регуляции андрогенной функции надпочечников человека. Механизм, регулирующий секрецию андрогенов надпочечников в физиологических условиях, окончательно не выяснен. Вместе с тем установлено, что надпочечники человека содержат рецепторы к лютеинизирующему гормону (ЛГ) и гонадолиберину (ГнРГ) [5, 10]. В одной из последних работ [11] впервые с использованием метода гибридизации и иммунохимии убедительно доказано наличие рецепторов к ЛГ и ГнРГ непосредственно в сетчатой зоне коры надпочечников человека, а также в прилегающем к ней нижнем слое пучковой зоны. При некоторых заболеваниях, в частности синдроме поликистозных яичников (СПЯ), у 2/3 больных регистрируется повышенный уровень основного надпочечникового андрогена — дегидроэпиандростерона сульфата (ДГА-С) при нормальной секреции кортизола (F) и адренокортикотропного гор-

мона (АКТГ) [1, 3]. Больные с СПЯ, как известно, имеют также повышенную секрецию андрогенов яичниками и ЛГ гипофизом. В последние годы появились работы по исследованию стероидогенеза в яичниках и надпочечниках у больных с СПЯ при введении аналогов ГнРГ и АКТГ [2—4, 6, 8—12]. Показано, что у 2/3 больных с СПЯ повышен как исходный уровень 17-гидроксипрогестерона (17-ОН-П), так и его выброс в ответ на введение ГнРГ [12]. Введение АКТГ больным с СПЯ приводит к увеличенной по сравнению с нормой продукции ДГА-С. Длительное ингибирование секреции гонадотропных гормонов с помощью аналогов ГнРГ снижает секрецию эстрогенов и андрогенов [7]. В то же время результаты исследований других авторов [13] также свидетельствуют о снижении секреции эстрогенов, а продукция андрогенов снижается незначительно и остается повышенной по сравнению с таковой у здоровых женщин. Можно предположить, что недостаточное снижение уровня андрогенов в условиях

ингибирования гонадотропинов обусловлено неполным ингибированием секреции биологически активного ЛГ (БЛГ) и/или изменением секреции надпочечниковых андрогенов, в частности ДГА-С. В связи с этим в представленной работе решали следующие основные задачи:

- определение уровня БЛГ и величины соотношения БЛГ с иммунологически активным ЛГ (иЛГ) в условиях ингибирования эндогенной гонадотропной секреции, которое достигается тоническим введением агониста ГнРГ бузерелина;

- исследование состояния глюкокортикоидной и андрогенной функции надпочечников и стероидогенеза в яичниках у больных с СПЯ в тех же условиях;

- изучение на данной модели активности ферментных систем, обеспечивающих синтез стероидов по $\Delta 5$ - (а) и $\Delta 4$ - (б) пути:

а) прегненолон (Пр) $\rightarrow$ 17-гидроксипрегненолон (17-ОН-Пр) $\rightarrow$ дегидроэпиандростерон (ДГА), ДГА-С;

б) Пр $\rightarrow$ прогестерон (П) $\rightarrow$ 17-гидроксипрогестерон (17-ОН-П) $\rightarrow$ андростендион $\rightarrow$ тестостерон (Т);

- выяснение возможных корреляционных связей между уровнями БЛГ, иЛГ и концентрацией ДГА, ДГА-С в крови общей циркуляции;

- изучение вышеуказанных параметров после завершения терапии бузерелином.

Материалы и методы

Обследовано 14 больных с СПЯ в возрасте от 17 до 24 лет (средний возраст $18,9 \pm 0,8$ года) с длительностью заболевания от 2,5 до 9 лет. Диагноз СПЯ ставили на основании общепринятых клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. Подавление гонадотропной секреции достигали тоническим введением бузерелина ацетата (по 500 мкг 3 раза в день подкожно в течение 1-й недели и затем 500 мкг 1 раз в день в остальные 7 нед).

Всем обследованным в начале приема препарата, в конце 2-го месяца приема и через 3 мес после его отмены проводили пробу с ГнРГ (LHRH-Relefact фирмы "Хехст", Германия; 0,1 мг внутривенно). В крови больных перед введением ГнРГ (0 мин) и через 15, 30, 60, 90 и 120 мин определяли содержание иЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) радиоиммунологическими методами с помощью системы ВОЗ. Одновременно в этих же пробах сыворотки определяли содержание БЛГ по секреции Т клетками Лейдига мышей *in vitro* [14]. Ответ гонадотрофов на введение ГнРГ оценивали по суммарному приросту (Δ) секреции ЛГ и ФСГ в точках 15, 30, 60, 90 и 120 мин. Кроме того, в точке 0 радиоиммунологическими методами, разработанными в гормональной лаборатории Эндокринологического научного центра РАМН, определяли содержание Т, эстрадиола (E_2), П, а также 17-ОН-П, 17-ОН-Пр, ДГА, ДГА-С, Г. Содержание гормонов у больных с СПЯ сравнивали с содержанием гормонов в крови у здоровых женщин детородного возраста на 7-й день менструального цикла. Статистическую обработку проводили по Стьюденту.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования секреции гонадотропных гормонов (базальный уровень и прирост в ответ на введение ГнРГ) показали, что исходное содержание ФСГ как у отдельных больных с СПЯ, так и в среднем по группе (рис. 1, а) не отличается от уровня у здоровых женщин. Содержание иЛГ, БЛГ, соотношения БЛГ/иЛГ у отдельных больных колеблется в широком диапазоне значений от величин, характерных для здоровых женщин, до значительно повышенных. В среднем по группе (см. рис. 1, а) содержание как иЛГ, так и БЛГ, а также их соотношение достоверно повышены по сравнению со здоровыми женщинами. Прирост иЛГ в ответ на введение ГнРГ у всех обследованных больных повышен по сравнению со здоровыми женщинами (рис. 1, б). Через 2 мес введения бузерелина наблюдалось резкое снижение секреции иЛГ (на 76%), БЛГ (на 78%), при этом уровень ФСГ снизился только на 37%. Соотношение БЛГ/иЛГ в условиях ингибирования оставалось неизменным. Введение на этом фоне ГнРГ не сопровождалось увеличением секреции гонадотропных гормонов ни у одной больной (см. рис. 1, б), что свидетельствует о полном ингибировании функции гонадотрофов. Содержание E_2 в этих условиях достоверно снижалось (с 424 ± 54 до 249 ± 22 пмоль/л), тогда как содержание Т уменьшилось в среднем только на 26% (с $3,8 \pm 0,3$ до $3,2 \pm 0,4$ нмоль/л). Его уровень в условиях ингибирования гонадотрофов сохраняется повышенным по сравнению с таковым у здоровых женщин ($3,2 \pm 0,4$ и $1,9 \pm 0,4$ нмоль/л соответственно). Поэтому снижение секреции ФСГ приводит к достоверному снижению секреции E_2 , в то время как резкое снижение секреции ЛГ не приводит к достоверному подавлению продукции Т. В связи с этим возникает вопрос о возможном участии надпочечниковых андрогенов в формировании повышенного уровня Т в крови общей циркуляции.

Исследование содержания надпочечниковых андрогенов в крови при подавлении эндогенных гонадотропинов бузерелином показало, что у 8 (1-я группа) из 14 обследованных в разных сочетаниях повышается содержание 17-ОН-Пр, ДГА и особенно ДГА-С. У остальных 6 больных (2-я группа) их содержание существенно не изменялось.

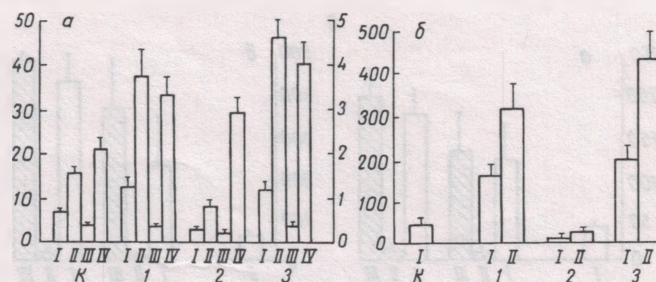


Рис. 1. Содержание гонадотропных гормонов (а) и их прирост (Δ) в ответ на введение ГнРГ (б) у здоровых женщин (К) и больных с СПЯ в исходном состоянии (1), в условиях ингибирования (2) и после отмены ингибирования (3).

а: I — иЛГ; II — БЛГ; III — ФСГ; IV — БЛГ/иЛГ. По осям ординат: слева — содержание иЛГ, БЛГ, ФСГ (в МЕ/л), справа — величина соотношения БЛГ/иЛГ; б: I — Δ иЛГ; II — Δ БЛГ. По оси ординат — Δ иЛГ, Δ БЛГ (в МЕ/л).

Необходимо подчеркнуть, что исходное содержание ФСГ у больных обеих групп и здоровых женщин достоверно не различается. Вместе с тем при анализе исходного содержания ЛГ в выделенных нами группах выявлено, что у больных 2-й группы содержание иЛГ и бЛГ достоверно не отличается от контроля (рис. 2, А). У больных 1-й группы содержание как иЛГ, так и бЛГ достоверно выше, чем в контроле ($p < 0,001$). Соотношение бЛГ/иЛГ также достоверно повышено у больных 1-й группы по сравнению с контролем. При проведении функциональной пробы с ГнРГ у больных обеих групп выброс иЛГ достоверно выше по сравнению с контролем (рис. 2, Б). При этом между группами не выявлено достоверной разницы в приросте иЛГ и бЛГ в ответ на введение ГнРГ. Однако следует отметить, что в среднем величина прироста иЛГ и бЛГ у больных 1-й группы выше, чем у больных 2-й группы.

Как уже было сказано, в условиях ингибирования уровень гонадотропных гормонов в крови у больных обеих групп резко снижается, и полностью отсутствует увеличение их секреции в ответ на введение ГнРГ (см. рис. 2, Б). Однако после разделения больных на 2 группы по уровню ДГА-С мы выявили разницу в исходной секреции гонадотропных гормонов между группами. У больных 1-й группы, как видно из рис. 2, А, секреция ЛГ достоверно выше, чем у больных 2-й группы.

Результаты исследования содержания стероидных гормонов у больных обеих групп представлены на рис. 3.

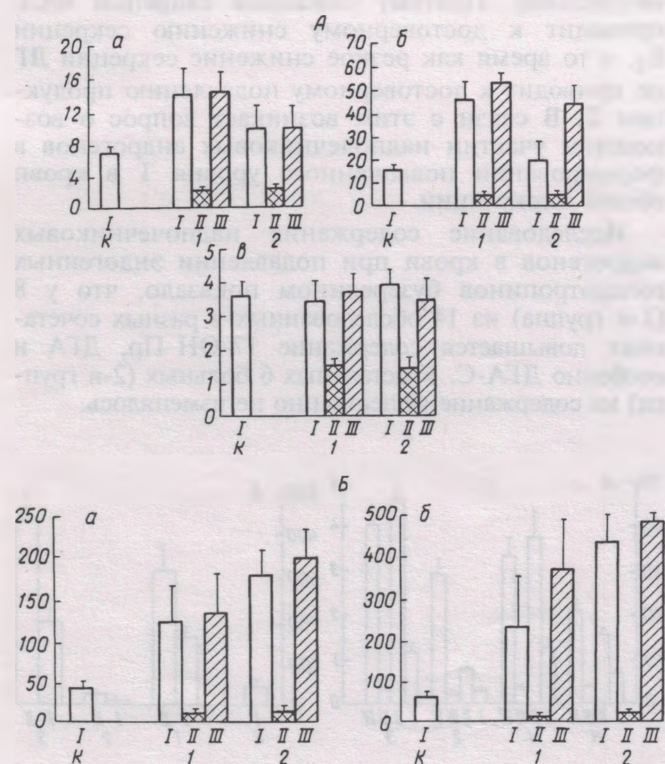


Рис. 2. Содержание гонадотропных гормонов (в МЕ/л; А) и прирост содержания иЛГ и бЛГ в ответ на введение ГнРГ (в МЕ/л; Б) у здоровых женщин (К) и больных с СПЯ 1-й (I) и 2-й (II) групп при разном состоянии гонадотропной функции.

А: а — иЛГ; б — бЛГ; Б: а — Δ иЛГ; б — Δ бЛГ. Здесь и на рис. 3: I — исходное состояние; II — условия ингибирования; III — отмена ингибирования.

Как видно из рис. 3, содержание F у обследованных при приеме бузерелина и через 3 мес после его отмены не отличается от исходного. Это свидетельствует о том, что глюкокортикоидная функция надпочечников не изменяется при подавлении гонадотропной функции гипофиза. Исходное содержание 17-ОН-П и Т в 1-й группе больных достоверно повышено по сравнению с контролем. Более высокое содержание Т коррелирует с более высоким исходным уровнем ЛГ у больных 1-й группы.

При подавлении эндогенной секреции гонадотропных гормонов бузерелином у больных обеих групп выявлено достоверное снижение секреции E_2 , содержание же Т у больных обеих групп остается достоверно повышенным по сравнению с контролем. Резкое снижение секреции ФСГ приводит к подавлению секреции эстрогенов, в то время как снижение секреции ЛГ не сопровождается снижением уровня Т. При исследовании секреции других стероидных гормонов в условиях ингибирования во 2-й группе не выявлено достоверных изменений. В то же время у всех больных 1-й группы выявлено в разных сочетаниях увеличение уровня 17-ОН-Пр, ДГА и ДГА-С. Следовательно, продолжительное снижение уровня гонадотропных гормонов в результате длительного введения агониста ГнРГ приводит к увеличению секреции андрогенов надпочечников, что можно расценить как активацию их синтеза у части больных с СПЯ по Δ5-пути. Наличие рецепторов в сетчатой зоне коры надпочечников позволяет думать, что повышенная продукция ДГА-С обусловлена стимуляцией его синтеза экзогенным ГнРГ. Повышенная продукция ДГА надпочечниками и возможность превращения его в Т в таких тканях, как жировая, является, очевидно, одним из механизмов поддержания высокого уровня Т в периферической крови у части больных с СПЯ. ДГА может быть также источником повышенного синтеза Т в патологических яичниках под влиянием какого-то не известного нам фактора.

Состояние секреции гонадотропинов после отмены бузерелина и содержание стероидных гормонов представлены на рис. 2 и 3. Как видно из рис. 2, А, через 3 мес после отмены препарата значительно увеличилась по сравнению с исходной секреция бЛГ у больных 2-й группы. Прирост бЛГ в ответ на введение ГнРГ также увеличился, как и соотношение бЛГ/иЛГ. У больных 2-й группы резких изменений в секреции ЛГ после отмены бузерелина не выявлено. Необходимо отметить, что в результате восстановления гипофизарной секреции ЛГ и ФСГ через 3 мес после отмены бузерелина их базальное содержание, соотношение бЛГ/иЛГ и их прирост в ответ на введение ГнРГ у больных 2-й группы стали такими же, как и в 1-й группе. Как видно из рис. 3, при восстановлении эндогенной секреции гонадотропинов после отмены бузерелина у обследованных нами больных с СПЯ исчезла разница в секреции не только гонадотропных, но и стероидных гормонов, существующая изначально.

Для выявления взаимоотношений между секрецией ЛГ, ФСГ и стероидных гормонов мы исследовали наличие корреляционных связей между их содержанием как у всех больных (14 чело-

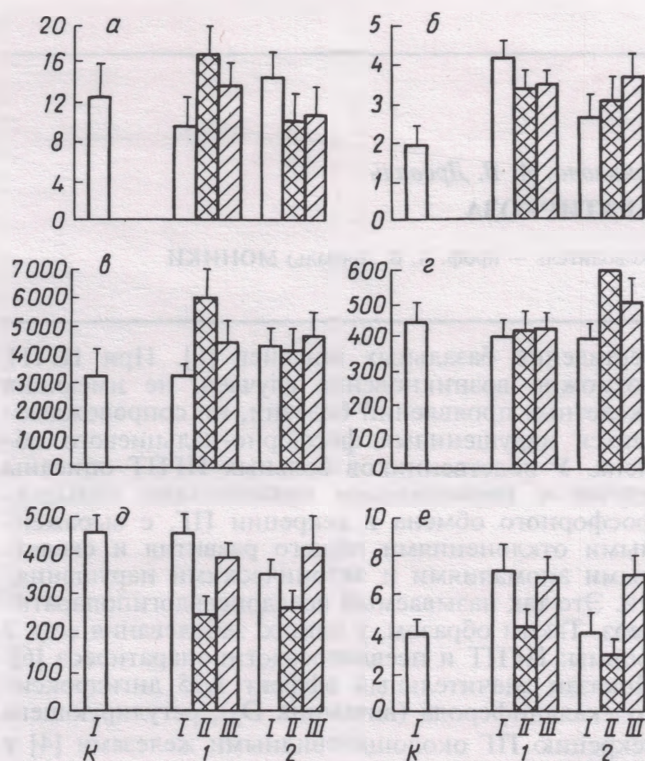


Рис. 3. Содержание стероидных гормонов (в нмоль/л) у здоровых женщин (К) и больных с СПЯ 1-й (I) и 2-й (II) групп при разном состоянии гонадотропной функции.

а — 17-ОН-Пр; б — Т; в — ДГА-С; г — F; д — E₂ (в пмоль/л); е — 17-ОН-П.

век), так и в каждой из групп. Для всех больных исходно мы выявили достоверную корреляционную связь между содержанием Т и БЛГ ($r = 0,56$; $p < 0,05$), ДГА-С и иЛГ ($r = 0,63$; $p < 0,02$), БЛГ и ДГА-С ($r = 0,60$; $p < 0,05$). Никаких других достоверных корреляционных связей в исходном состоянии в секрети стероидных и гонадотропных гормонов нами не выявлено. При восстановлении эндогенной гонадотропной секреции взаимоотношения между гонадотропными гормонами и стероидами изменились. Сохранилась корреляционная связь между секрецией Т и БЛГ с более высоким коэффициентом корреляции ($r = 0,76$; $p < 0,001$). Корреляционная связь между содержанием ЛГ и ДГА-С исчезла. В то же время выявлена достоверная связь между содержанием 17-ОН-Пр и иЛГ ($r = 0,65$; $p < 0,02$), БЛГ и 17-ОН-Пр ($r = 0,56$; $p < 0,05$), а также между 17-ОН-Пр и приростом БЛГ в ответ на ГнРГ ($r = 0,65$; $p < 0,1$).

Важно было также исследовать корреляционные связи между секрецией гонадотропных гормонов и стероидов у больных с СПЯ после разделения их по уровню ДГА-С на 2 группы. Во 2-й группе больных до приема препарата достоверных корреляционных связей в секрети гонадотропных и стероидных гормонов не выявлено. После восстановления эндогенной гонадотропной секреции появляется достоверная корреляционная связь между содержанием 17-ОН-Пр и иЛГ ($r = 0,86$; $p < 0,05$), 17-ОН-Пр и БЛГ ($r = 0,89$; $p < 0,02$).

В 1-й группе больных исходно (до приема бузерелина) выявлена достоверная корреляционная связь между ДГА-С и иЛГ ($r = 0,90$; $p < 0,01$). После восстановления эндогенной секреции ЛГ эта связь утрачивается.

Таким образом, в результате проведенных исследований показано, что у части больных с СПЯ существуют корреляционные взаимоотношения между секрецией ЛГ и уровнем надпочечниковых андрогенов, синтезируемых по $\Delta 5$ -пути. Чем обусловлена активация синтеза надпочечниковых андрогенов у обследованных больных с СПЯ при подавлении гонадотропной функции, объяснить трудно. Возможно, это обусловлено самим бузерелином, так как его биологическое действие может быть реализовано на уровне самого надпочечника. О возможности такого механизма свидетельствует наличие рецепторов в сетчатой зоне коры надпочечников к ГнРГ [5, 10, 11].

Выводы

1. В условиях подавления гонадотропной функции гипофиза бузерелином у больных с СПЯ секреция БЛГ, как и иЛГ, подавляется практически полностью, но соотношение БЛГ/иЛГ существенно не изменяется. В восстановительный период у 50% больных количественно доминирует БЛГ.

2. Длительное ингибирование гонадотропной секреции агонистом ГнРГ у больных с СПЯ не влияет на секрецию F, но у большей части больных сопровождается активацией синтеза андрогенов надпочечников по $\Delta 5$ -пути (17-ОН-Пр $\rightarrow$ ДГА $\rightarrow$ сульфат).

3. Через 3 мес после прекращения введения бузерелина стероидогенез в надпочечниках и уровни ЛГ и ФСГ возвращаются к исходному состоянию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anaplioton M. G. L., Syrigos K., Papanicolaou T. et al. // Int. J. Fertil. — 1990. — Vol. 35. — P. 230–239.
2. Carmina E., Lobo R. A. // Gynecol. Endocrinol. — 1990. — Vol. 4. — P. 225–232.
3. Chang R. J., Mandel F. P., Wolfsen A. R. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1982. — Vol. 54. — P. 1265–1267.
4. O'Connell Y., McKenna T. J. // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. — 1994. — Vol. 48. — P. 235–240.
5. Eidine K. A., Hendricks D. T., Millar R. P. // Endocrinology. — 1985. — Vol. 116. — P. 1792–1795.
6. Fruzzetti F., De Lorenzo D., Ricci C. et al. // Fertil. Steril. — 1995. — Vol. 63. — P. 734–741.
7. Heiser J. S., Greendal G. A., Kawakami A. K. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 3412–3418.
8. Kandeel F. R., London D. R., Butt W. R. et al. // Clin. Endocrinol. — 1980. — Vol. 13. — P. 601–612.
9. Lanzone A., Patraglia F., Fulghesu A. M. et al. // Fertil. Steril. — 1995. — Vol. 63. — P. 1195–1199.
10. Pabon J. F., Lee Z. M., Sanfilippo J. S. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 2397–2400.
11. Reznardo L. A., Petralli J. P., Weiss L. P. // J. Histochem. Cytochem. — 1978. — Vol. 26. — P. 613–617.
12. Rosienfield R. L., Barnes R. B., Ehrmann D. A. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 79. — P. 1686–1692.
13. Williams J. A., Shaw R. W., Burford G. // Clin. Endocrinol. — 1989. — Vol. 31. — P. 345–353.
14. Wilkings E. J., Gasi M. N., Nieshlag E. // J. Reprod. Fertil. — 1979. — Vol. 157. — P. 497–504.

Поступила 28.05.98