

цией. Так, у женщин группы А (см. таблицу) с наибольшим дефицитом ИСЙ цитоморфологически установлена классическая картина АТ по М. Э. Бронштейн [1, 2], у лиц группы Б с концентрацией йода 100 ± 10 мкг/г констатирован лимфоматозный вариант АТ. Полученные результаты можно объяснить тем, что при классическом варианте названного заболевания основной аккумулятор гормонального ИСЙ — коллоид — отсутствует или количество его незначительно, в связи с чем у всех этих больных имеются признаки АТ при УЗИ вследствие снижения отражения эхо-сигнала. При лимфоматозном варианте АТ (группа Б) ткань ЩЖ более сохранна, в связи с чем уровень ИСЙ составляет 110 ± 10 мкг/г, а признаки АТ при УЗИ отмечаются у 50% больных.

Самым сложным для диагностики является редкий вариант — АТ на фоне диффузного нетоксического зоба [1, 2]. Нами установлено, что эта форма заболевания при АТ встречается в 3% случаев или менее чем в 0,4% случаев среди 100 случайно обследованных женщин в Москве. При этом варианте, как и при всех вышеназванных вариантах АТ, в крови имеются АТГ и АТП, однако в связи с зобными изменениями и наличием коллоида признаки АТ при УЗИ не выявляются ни у одного больного. Концентрация же ИСЙ достоверно не отличается от таковой в контрольной группе и составляет 470 ± 50 мкг/г (см. таблицу; группа В).

Таким образом, представленные результаты дают основание сделать заключение о том, что неинвазивное определение концентрации ИСЙ с использованием рентгенофлюоресцентной технологии позволяет диагностировать АТ с чувствительностью и точностью не менее 97%. Низкая специфичность этой методики не дает возможности проводить дифференциальную диагностику заболеваний, сопровождающихся дефицитом йода, таких как АТ, диффузный токсический зоб, зоб Риделя, гипотрофия ЩЖ.

Мы установили, что ошибка предположения диагноза АТ по дефициту концентрации ИСЙ, составляющему 100 мкг/г и ниже, равна 3%. Это обстоятельство позволяет рекомендовать рентге-

нофлюоресцентную технологию для скрининг-диагностики АТ.

Вывод

Неинвазивная рентгенофлюоресцентная технология определения дефицита ИСЙ позволяет распознавать АТ с чувствительностью и точностью не менее 97%, но с низкой специфичностью, что позволяет рекомендовать ее для скрининг-диагностики этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронштейн М. Э. // Пробл. эндокринологии. — 1991. — № 2. — С. 6—10.
2. Бронштейн М. Э. // Там же. — 1997. — № 3. — С. 30—38.
3. Кандрор В. И., Крюкова И. В., Крайнова С. И. и др. // Там же. — С. 25—30.
4. Тамашевский И. О. // Там же. — 1996. — № 3. — С. 29—32.
5. Шилин Д. Е., Касаткина Э. П., Пыков М. И. и др. // Актуальные проблемы эндокринологии: Тезисы докладов 3-го Всероссийского съезда эндокринологов. — М., 1996. — С. 173.
6. Alos N., Huot C., Lambert R. et al. // J. Pediatr. — 1995. — Vol. 127, N 6. — P. 951—953.
7. Centani J. // Thyroid International / Eds G. Hennemann, E. Krennin. — 1995. — N 5/6. — P. 5.
8. Drexhage H. A. // Thyroid International / Eds G. Hennemann, E. Krennin. — 1994. — N 4. — P. 3—15.
9. Drexhage H. A. // Thyroid International / Eds G. Hennemann, E. Krennin. — 1995. — N 5/6. — P. 5.
10. Hoffer P. B., Bernastein J., Gottschalk A. // Semin. Nucl. Med. — 1971. — Vol. 1, N 3. — P. 379—389.
11. Huan D. // Thyroid International / Eds G. Hennemann, E. Krennin. — 1995. — N 5/6. — P. 5.
12. Imanishi Y., Ehara N., Mori J. et al. // J. Comput. Assist. Tomogr. — 1991. — Vol. 15, N 2. — P. 287—290.
13. Jonckheer M. H., Vanhaelst L., Deconinck F. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1981. — Vol. 53, N 3. — P. 476—479.
14. Kasagi I. // Thyroid International / Eds G. Hennemann, E. Krennin. — 1995. — N 5/6. — P. 4.
15. Kobe I. // Ibid. — P. 4.
16. Lazarus J. H. // Thyroid International / Eds G. Hennemann, E. Krennin. — 1996. — N 5. — P. 3—12.
17. Mann K., Saller B., Hoermann R. // Thyroid International / Eds G. Hennemann, E. Krennin. — 1997. — N 2. — P. 8.
18. Tunbridge M. // Ibid. — N 4. — P. 27.
19. X-ray Fluorescent Scanning of the Thyroid / Eds M. H. Jonckheer, F. Deconinck. — Boston, 1983.
20. Zubashev I. // Thyroid International / Eds G. Hennemann, E. Krennin. — 1995. — N 5/6. — P. 3.

Поступила 24.08.98

♦ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© LINDA C. GIUDICE, 1999

УДК 612.613.1

Linda C. Giudice (Линда С. Гьюдайс)

ИМПЛАНТИРУЮЩАЯСЯ ОПЛОДОТВОРЕННАЯ ЯЙЦЕКЛЕТКА И МАТЕРИНСКИЙ ОРГАНИЗМ¹

Отдел репродуктивной эндокринологии и бесплодия Медицинского центра Стенфордского университета, Стенфорд, США (зав. Linda C. Giudice)

Симбиотические взаимоотношения между матерью и оплодотворенной яйцеклеткой представляют собой непрерывную связь, от которой зависит продолжение вида. Самой главной целью им-

плантирующегося эмбриона является прикрепление к материнскому эндометрию и последующее внедрение в него. Таким образом он обеспечивает для себя безопасное место на последующие 9 мес и доступ к питательным веществам, необходимым для его существования и продолжения роста.

Последние данные свидетельствуют о том, что материнский эндометрий избирателен. Представ-

¹ Сокращенный перевод из журнала "Orgyn" (1997. — № 3. — С. 48—51) представлен фирмой "Organon" (Нидерланды).

ляется, что он "восприимчив" к имплантирующейся бластоцисте только в пределах ограниченного по времени и пространству "окна имплантации". Новые исследования также подтверждают активную роль эндометрия в питании оплодотворенной яйцеклетки, защите ее от материнской системы иммунного контроля и предотвращения ее слишком усердного внедрения. Вероятно, во время процесса имплантации контакт между матерью и плодом характеризуется интенсивными молекулярными взаимодействиями между клетками и тканями.

Менструальный цикл

Во время менструального цикла в результате колебаний уровней циркулирующих, вырабатываемых в яичниках стероидных гормонов — эстрадиола (E_2) и прогестерона — и их местно вырабатываемых медиаторов, включая факторы роста (ФР) и цитокины, эндометрий подвергается динамическим изменениям.

В течение 1-й половины менструального цикла — "пролиферативной фазы", или фазы преобладания эстрогенов — клеточные компоненты эндометрия подвергаются интенсивной пролиферации. Напротив, в течение 2-й половины менструального цикла — "секреторной" фазы, или фазы преобладания прогестерона — клеточные компоненты подвергаются дифференциации. Кроме того, во время обеих фаз в результате неоваскуляризации происходят активное развитие сетей кровеносных сосудов и митоз сосудистых компонентов, включая гладкомышечные клетки и эндотелий. ФР и цитокины представляют собой семейства пептидов и белков, которые посредством паракринных механизмов действуют на соседние клетки или посредством аутокринных механизмов — на клетки, в которых они вырабатываются. Они способны вызвать клеточную реакцию с помощью связывания со специфическими рецепторами клеточной поверхности. Ввиду их известных митотических характеристик и свойств дифференциации эти эффекторные молекулы хорошо подходят для участия в циклических процессах в эндометрии. Хотя такие факторы экспрессированы в большинстве тканей, спецификой ФР, цитокинов, их рецепторов и связывающих их белков эндометрия является их циклическая зависимость, которая свидетельствует о том, что они опосредуют влияние E_2 и прогестерона в эндометрии.

Пролиферативная фаза

Непосредственно после менструации эндометрий очень тонок (около 2 мм), затем приблизительно в течение 10 дней его толщина увеличивается до 12 мм. Считается, что несколько ФР и цитокинов, специфически экспрессированных во время пролиферативной фазы цикла, играют основную роль в пролиферации клеточных компонентов эндометрия. Во время пролиферативной фазы наблюдается интенсивная митотическая активность железистого эпителия эндометрия, стромы, а также гладкой мускулатуры и эндотелия сосудов. Стимулы для этой митотической активности опосредуются специфическими ФР, в частно-

сти эпидермальным ФР (ЭФР), инсулиноподобным ФР (ИФР), фибробластным ФР (ФФР) и ФР сосудистого эндотелия (ФРСЭ).

"Семейство" ЭФР включает ЭФР, трансформирующий фактор роста α , ЭФР-подобный гепаринсвязывающий фактор роста (ГС-ЭФР), амфирегулин и β -целлюлин. Максимальная концентрация рецепторов для этого семейства ФР наблюдается в конце пролиферативной фазы, непосредственно перед овуляцией, и после этого резко снижается до самых низких уровней, наблюдаемых перед следующей менструацией.

Считается, что ИФР-I и ИФР-II стимулируют митоз и дифференциацию клеток эндометрия в течение менструального цикла и на ранней стадии беременности. ИФР-I и ИФР-II митогенны для клеток стромы эндометрия и железистого эпителия. Рецептор ИФР I типа экспрессирован в первую очередь в железистом эпителии с меньшими количествами в строме. Поскольку пептиды ИФР экспрессируются стромой, считается, что они участвуют и в пролиферации стромы (посредством аутокринных механизмов), и в пролиферации эпителия (посредством паракринных механизмов).

Основной ФФР представляет собой ангиогенный белок, который является высокомитогенным для эндотелиальных клеток капилляров *in vitro* и может вызвать ангиогенез *in vivo*. Он в высоких концентрациях присутствует в эндометрии женщин с нормальным менструальным циклом, и хотя его экспрессия не зависит от цикла, он, вероятно, играет роль в интенсивном ангиогенезе, который происходит во время нормального менструального цикла. Имеется мало информации о рецепторах ФФР в эндометрии, хотя ФФР стимулирует митоз стромы эндометрия. ФФР может быть одним из нескольких ФР, действующих посредством аутокринных механизмов на строму и(или) посредством паракринных механизмов на железистый эпителий, строму и сосудистый эндотелий.

Клеточный ФРСЭ представляет собой ангиогенный фактор, который также является мощным митогеном для эндотелиальных клеток *in vitro*. Он экспрессируется железами и клетками стромы эндометрия. E_2 стимулирует выработку ФРСЭ в нормальных клетках эндометрия и в клетках аденокарциномы эндометрия в культуре. Эти данные привели к появлению гипотезы, согласно которой вырабатываемые в яичниках стероиды регулируют ФРСЭ в неэндотелиальных клетках эндометрия, который затем может действовать на эндотелиальные клетки в этой ткани посредством паракринных механизмов. Это может обеспечить механизм, с помощью которого образование новых сосудов в эндометрии регулируется паракринными взаимодействиями с постоянной клеточной популяцией эндометрия.

Секреторная фаза и имплантация

После овуляции толщина эндометрия существенно не увеличивается. Скорее, железистые компоненты начинают секретировать сахара и белки, а клетки стромы дифференцируются в предцидуальные клетки, которые синтезируют специфические белки, характерные для ткани эндометрия во время секреторной фазы цикла. Другой набор ФР и цитокинов появляется во время секреторной

фазы и, вероятно, участвует в поддержании дифференцированного состояния эндометрия. Многие из этих факторов продолжают экспрессироваться в эндометрии во время беременности, свидетельствуя о том, что они участвуют в "диалоге" между материнским организмом и оплодотворенной яйцеклеткой. Эти эффекторные молекулы включают в себя членов семейства ЭФР; фактор, подавляющий лейкоз (ФПЛ); интерлейкин-1 (ИЛ-1); трансформирующий фактор роста β (ТФР- β) и связывающий ИФР белок-1 (СИФРБ-1).

Ранние взаимодействия между маткой и зародышем

Мышиные модели позволили постичь сущность механизмов, происходящих на ранних стадиях имплантации, и обнаружить, что вновь открытый член семейства ЭФР ГС-ЭФР, вероятно, играет существенную роль во взаимодействии между зародышем и маткой. Ген ГС-ЭФР экспрессирован в эпителии просвета матки мыши, окружающем бластоцисту непосредственно перед имплантацией. Кроме того, ГС-ЭФР способствует росту бластоцисты, выходящей из прозрачной зоны, и разрастанию трофобластов *in vitro*. Эти данные свидетельствуют о важной роли ГС-ЭФР на ранних стадиях имплантации. Экспрессия и роль ГС-ЭФР и других вновь открытых членов семейства ЭФР, таких как амфирегулин и бетацеллюлин, в репродуктивном тракте мышей и людей во время имплантации требуют дальнейшего исследования.

Аппозиция и прикрепление

Во время фаз аппозиции и прикрепления играет роль ФПЛ. Он представляет собой белок, который первоначально был выявлен по его свойству подавлять дифференциацию линии клеток миелолейкоза. Он является плейотропным цитокином, оказывая и пролиферативное, и дифференцирующее влияние на множество клеток *in vitro*, включая линии эмбриональных, гематопатических, остеобластических и эндотелиальных клеток. В наше понимание роли ФПЛ во время имплантации существенный вклад внесли экспериментальные модели. Например, во время беременности ФПЛ экспрессирован в мышинном эндометрии на 4-й день, в начале окна имплантации у этого вида.

Мышиные модели "выключения", в которых происходит функциональная делеция изучаемого гена, дали удивительную информацию о необходимости определенных генов для роста, развития и имплантации. Роль ФПЛ в имплантации была однозначно показана на трансгенной мыши с "выключенным" геном ФПЛ. Спаривание самок с "выключенным ФПЛ" с нормальными самцами давало нормальные бластоциты, которые можно было выделять из матки на 4-й день. Кроме того, подсадка этих эмбрионов к нормальным самкам с ложной беременностью привела к имплантации и беременности. Эти удивительные наблюдения

обеспечивают возможность первоначального проникновения в сущность "диалога" между матерью и зародышем, хотя точные механизмы, лежащие в основе экспрессии ФПЛ материнского эндометрия и имплантации эмбриона, требуют дальнейшего исследования. ФПЛ экспрессирован в человеческом эндометрии, и его экспрессия зависит от цикла. Однако точная роль этого цитокина в имплантации у людей не установлена.

Семейство ИЛ-1 включает в себя ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , антагонист рецептора ИЛ-1 (арИЛ-1) и 2 рецептора ИЛ-1. ИЛ-1 α и ИЛ-1 β представляют собой гомологичные пептиды, которые связываются с одним и тем же рецептором и опосредуют одинаковые действия. С другой стороны, арИЛ-1, хотя и имеющий структуру, аналогичную структуре ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , подавляет их действие на клеточном уровне. ИЛ-1 β может также участвовать в имплантации (Саймон и соавт., 1994).

Внедрение

Во время имплантационной фазы внедрения в определенных типах клеток и в определенное время внутри матки экспрессируются различные изоформы ТФР- β , свидетельствуя о том, что эти ФР играют специфическую роль в течение периода, связанного с имплантацией. Предполагают, что ТФР- β децидуального материнского происхождения может подавлять внедрение трофобласта, поскольку он способствует дифференциации цитотрофобластов человека в неинвазивный фенотип. Было высказано мнение, что ТФР- β может контролировать внедрение трофобласта с помощью регулирования протеаз и их ингибиторов в эмбрионе и децидуальном слое эндометрия матери.

СИФРБ-1 в больших количествах вырабатывается в строме эндометрия во время секреторной фазы и во время беременности. Будучи связывающим ИФР белком, он или стимулирует, или подавляет действие ИФР. Он также оказывает независимое от ИФР действие на связывание с клеточными поверхностями. Последние данные свидетельствуют о том, что СИФРБ-1, имеющийся в избытке во время контакта между матерью и плодом, действует в качестве материнского "ограничивающего белка", вероятно, обеспечивая один из нескольких путей защиты матери против излишне активного внедрения трофобласта в материнский отсек.

Будущее

Мы только начинаем понимать экспрессию, регуляцию и механизм действия нескольких ФР, цитокинов и родственных им белков в материнском эндометрии во время имплантации. По мере углубления наших представлений в течение нескольких последующих лет мы, вероятно, сможем внедрить это представление в практику для способствования оплодотворению, равно как и для его предотвращения.