

Кроме того, снижается тревожность, связанная с "иррациональным" отношением к ЗГТ, за счет адекватной концептуализации своего состояния. Образовательная программа инициирует также ряд психологически позитивных процессов, способствующих повышению самоуважения и опосредуемых механизмами полоролевой и возрастной идентификации.

Таким образом, высокая эффективность такого комплексного подхода к лечению и профилактике менопаузальных расстройств позволяет искать пути внедрения программы обучения женщин перименопаузального возраста в практическое здравоохранение.

Выводы

1. Внедрение структурированной программы обучения женщин перименопаузального возраста способствует снятию напряженности в связи с острой переживаемой стресса "перехода в критический возраст" и осознанию роли собственных усилий для изменения качества жизни, что позволяет повысить комплаентность с ЗГТ.

2. Увеличение уровня знаний у пациенток по данной проблеме, изменение качества жалоб, уменьшение депрессивных проявлений, снижение склонности к соматизации и фиксированности на собственном здоровье снижают количество незапланированных визитов и повышают эффективность повторных визитов к врачу, а также делают пациенток более социально включенными и эмоционально доступными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beardon P. H. G., McGilchrist M. M., McKendrick A. D. et al. // Brit. med. J. — 1993. — Vol. 307. — P. 846–848.
2. Coope J., Mash J. // Maturitas. — 1992. — Vol. 15. — P. 151–158.
3. Mattsson L. A. // Orgyn. — 1998. — Vol. 3. — P. 2–5.
4. Oddens B. J., Boulet M. J., Leheret P. et al. // Maturitas. — 1992. — Vol. 15. — P. 171–181.
5. Ravnkar V. A. // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1987. — Vol. 156. — P. 1332–1334.
6. Schneider H. P. G. // European Congress on Menopause, 4-th / Eds M. H. Birkhauser, H. Rozenbaum. — Vienna, 1998. — P. 105–110.
7. Spector T. D. // Brit. med. J. — 1989. — Vol. 299. — P. 1434–1435.

Поступила 05.05.99

◆ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© А. А. Булатов, 2000

УДК 616.432-006.092

А. А. Булатов

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПАТОГЕНЕЗА ОПУХОЛЕЙ ГИПОФИЗА

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

Опухоли гипофиза представляют собой довольно распространенный и нередко весьма тяжелый вид нейроэндокринной патологии. Они составляют около 10% всех внутричерепных опухолей, выявляемых в клинической практике. Их находят при аутопсии в 10–20% случаев. Поэтому выяснение фундаментальных механизмов патогенеза различных типов опухолей гипофиза, особенностей их клеточной биологии и разработка на этой основе эффективных подходов к их диагностике, мониторингу и лечению являются одним из приоритетов в эндокринологии.

В последние годы получен значительный объем новой важной информации о клеточной и молекулярной биологии опухолей гипофиза человека, в том числе о роли генетических нарушений в гипофизарном туморогенезе. В настоящей статье проведен анализ этой новой информации, которая позволяет сформулировать современную концепцию патогенеза опухолей гипофиза, предполагающую его мультифакторный, многоступенчатый характер и рассматривающую в качестве его инициирующего звена внутренний генетический дефект на уровне гипофизарной клетки.

Опухоли гипофиза являются, как правило, спорадическими и доброкачественными, растут сравнительно медленно. Время их удвоения в среднем составляет 100–700 дней. Злокачественные изме-

нения и метастазирование для них нехарактерны, встречаются редко. Вместе с тем опухоли гипофиза могут быть достаточно агрессивны и проникать в параселлярные структуры мозга, инфильтрируя и разрушая их. Они могут рецидивировать и прогрессивно расти, несмотря на интенсивную терапию. Метастазирование карцином гипофиза может быть как интракраниальным, так и в другие, дистантные органы и ткани.

Опухоли гипофиза могут формироваться из любой аденогипофизарной клетки и характеризуются большим морфофункциональным и клиническим разнообразием. Они классифицируются согласно клеточному составу и происхождению, дифференцировке клеток и их ультраструктуре, способности к гормональной секреции и секретируемым ими гормонам, размерам (микро- и макроаденомы) и степени инвазивности. Во многих случаях избыточная секреция аденомой гипофиза того или иного гормона в кровь приводит к развитию соответствующего клинического синдрома. Однако около 25% аденом гипофиза являются клинически нефункционирующими, т. е. не проявляют себя избыточной гормональной секрецией, что весьма затрудняет их раннюю диагностику.

Изучение клеточной и молекулярной биологии опухолей гипофиза человека существенно осложнено отсутствием соответствующих клеточных ли-

ний. Препятствием к их получению является слабая пролиферативная активность клеток этих опухолей *in vitro*. Вместе с тем ценные сведения о биологии клеток гипофизарных опухолей удается получить в экспериментах на первичных клеточных культурах. Такие работы проведены в Эндокринологическом научном центре РАМН на первичных культурах клеток соматотропином, пролактином, смешанных аденом, а также клинически нефункционирующих опухолей [1—6]. В результате этих и других подобных исследований установлено, что гормонопоз и его регуляторные механизмы в опухолевых клетках могут отличаться от таковых в нормальных клетках гипофиза. Клетки опухолей гипофиза могут давать парадоксальные реакции на физиологические стимуляторы, утрачивать характерную для нормальных клеток способность к десенситизации по отношению к гормонам гипоталамуса, обладать определенными дефектами со стороны рецепторов гипоталамических пептидов и соответствующих пострецепторных биохимических механизмов.

Наши опыты на культурах клеток опухолей, секретирующих гормон роста (ГР) и/или пролактин, показали, что эти клетки способны секретировать наряду с нормальными молекулярными формами ГР или пролактина аномальные формы, которые могут представлять собой незрелые продукты биосинтеза или фрагменты гормонов [2]. Кроме того, опухолевые клетки могут секретировать в заметном количестве гормоны, их субъединицы и другие белки, не свойственные данному типу нормальных гипофизарных клеток. Например, клетки соматотропином или пролактином нередко способны к экспрессии гена α -субъединицы гликопротеиновых гормонов и ее секретируют в свободном виде, что может приводить к повышению уровня α -субъединицы в циркулирующей крови [3]. Клетки некоторых из этих или клинически неактивных опухолей могут секретировать также свободные β -субъединицы гонадотропинов, в том числе хорионического гонадотропина.

В опытах на первичных культурах клеток клинически нефункционирующих аденом гипофиза обнаружено, что они могут обладать мультигормональной секреторной активностью, т. е. освобождать в среду небольшое количество нескольких гормонов или их субъединиц в различном сочетании [5]. Наиболее частыми для клеток клинически нефункционирующих опухолей секреторными продуктами являются гонадотропины и их свободные субъединицы. Мультигормональный характер секреторной активности клеток данного типа опухолей позволяет предположить, что они происходят из достаточно мало дифференцированных клеток-предшественников. Другая возможность состоит в том, что клетки в результате опухолевой трансформации могут подвергаться частичной дедифференцировке. О слабой дифференцировке клеток клинически неактивных аденом гипофиза свидетельствует также неспецифический характер их реакции на гипоталамические гормоны. Обнаружено, например, что эти клетки под влиянием тиролиберина способны неспецифически усиливать секрецию сразу нескольких гормонов, включая гонадолиберины и их свободные субъединицы. Повышение уровня гонадолиберинов или их субъединиц в крови в ответ на введение тиролиберина может служить одним из

диагностических признаков клинически нефункционирующей опухоли гипофиза.

Наличие тесных функциональных связей между гипофизом и гипоталамусом позволяет предполагать, что развитие опухоли в гипофизе может быть обусловлено в первую очередь нарушением этих связей в результате гипоталамической дисфункции. О возможности непосредственного участия в гипофизарном туморогенезе гипоталамических гормонов свидетельствует их способность оказывать влияние не только на продукцию и секрецию гипофизарных гормонов, но и на процессы пролиферации клеток гипофиза. Установлено, например, что гипоталамический гормон соматолиберин (ГР-рилизинг-гормон — ГРРГ) индуцирует пролиферацию соматотрофов гипофиза. В экспериментах на трансгенных мышях также найдены подтверждения того, что избыточная секреция гипоталамических гормонов может приводить к формированию опухоли гипофиза.

Согласно клиническим наблюдениям, эктопические опухоли, секретирующие ГРРГ (мелкоклеточная карцинома легкого, бронхиальный карциноид, опухоль панкреатических островков), или ГРРГ-продуцирующие опухоли гипоталамуса (гамартома, ганглиоцитома), как правило, сопровождаются стимуляцией соматотрофов, их гиперплазией и последующей гиперсекрецией ГР. Тем не менее у большинства таких пациентов истинная соматотрофная аденома не развивается. Сходным образом у больных с синдромом Кушинга в результате эктопической секреции большого количества кортикотропин-рилизинг-гормона из интраселлярной ганглиоцитомы или карциномы предстательной железы кортикотрофная аденома не развивается, несмотря на явную гиперплазию кортикотрофов. Более того, гистологическое исследование аденом гипофиза обнаруживает четкую границу опухоли и не выявляет вокруг нее признаков гиперплазии. Таким образом, достоверного подтверждения того, что опухоли гипофиза являются вторичным проявлением гиперсекреции гипоталамических нейропептидов, в клинической практике не получено.

Необходимость пересмотра существовавшего в течение длительного времени представления о первичной роли гипоталамической гиперсекреции в патогенезе опухолей гипофиза стала особенно очевидной после того, как с помощью молекулярно-биологических подходов была доказана моноклональная природа подавляющего большинства гипофизарных опухолей, как активно секретирующих гормоны, так и клинически нефункционирующих. Эти данные, полученные путем анализа Х-хромосомной инактивации, имеют самое принципиальное значение в выработке современной концепции патогенеза опухолей гипофиза. Они четко свидетельствуют о том, что опухоли гипофиза есть результат моноклональной экспансии единственной трансформированной клетки в этой железе вследствие некоего внутреннего генетического дефекта.

Доказательство ключевой роли генетического дефекта на уровне клетки гипофиза в возникновении его опухоли стимулировало исследователей к интенсивному поиску такого дефекта. Молекулярному скринингу опухолей гипофиза на возможные генетические нарушения посвящено значительное число работ, опубликованных в самое последнее

время. Результатами этих работ принципиальная возможность генетических нарушений в клетках опухолей гипофиза человека считается вполне доказанной. Следует заметить, однако, что все описанные к настоящему времени генетические дефекты встречаются лишь в сравнительно небольшой части опухолей гипофиза. Это означает, что наиболее важные генетические нарушения, с которыми связано развитие опухолевого процесса в гипофизе, еще предстоит установить.

Как известно, в контроль нормального клеточного цикла вовлекается 2 типа генов — протоонкогены, белковые продукты которых являются сигналами для деления клетки, и тумор-супрессорные гены, продукты которых подавляют клеточную пролиферацию. Неоплазия может быть обусловлена, с одной стороны, активирующими мутациями тех или иных протоонкогенов и превращением их таким образом в активные онкогены, продукты которых могут избирательно стимулировать клеточную пролиферацию. С другой стороны, развитие опухоли может быть обусловлено дефектом со стороны тумор-супрессорных генов с утратой их функции.

Наиболее четким результатом в поиске генетических дефектов в опухолях гипофиза человека представляется выявление так называемого онкогена *gsp* [12]. Хорошо известно, что передача сигнала от гипоталамических гормонов в клетку гипофиза осуществляется путем их связывания со специфическими рецепторами плазматических мембран, сопряженными с G-белками. В результате этого связывания в гипофизарной клетке запускается целый каскад биохимических событий, приводящих к экспрессии гена соответствующего гипофизарного гормона и его секреции. G-белки, вовлекающиеся в трансмембранную передачу регуляторных сигналов, представляют собой GTP-связывающие белки и состоят из трех субъединиц — α , β и γ . α -Субъединица стимуляторного G-белка ($G_s\text{-}\alpha$) содержит высокоаффинный GDP-GTP-связывающий сайт и обладает внутренней GTPазной активностью. Она у разных G-белков различна и обеспечивает функциональную специфичность конкретного G-белка. После связывания GTP α -субъединица подвергается конформационным изменениям, которые приводят к образованию свободных β - γ -димера и активного комплекса $G_s\text{-}\alpha$ -GTP. α -Субъединица, связанная с GTP, активирует аденилатциклазу, что приводит к образованию циклического АМР из АТР. Циклический АМР в свою очередь стимулирует посредством пока еще не совсем ясных механизмов секреторную активность клеток гипофиза. Реакция прекращается, когда вследствие внутренней GTPазной активности $G_s\text{-}\alpha$ и действия пептидов с GTPазной активностью происходит диссоциация комплекса $G_s\text{-}\alpha$ — GTP. Поскольку описанная система сигнальной трансдукции опосредует не только экспрессию генов гормонов, но и деление и рост клеток гипофиза, нарушение в любом ее звене может predisполагать к формированию опухоли. Веским подтверждением этого явилось выявление в 30—40% опухолей гипофиза, секретирующих ГР, гетерозиготных активирующих соматических точечных мутаций в гене α -субъединицы G_s -белка (мутации *gsp*). Замены в результате этих мутаций в полипептидной цепи $G_s\text{-}\alpha$ аргинина в 201-м положении на цистеин или гистидин ли-

бо глутамина в 227-м положении на аргинин или лейцин приводят к тому, что $G_s\text{-}\alpha$ постоянно находится в активированном состоянии. Это в свою очередь влечет за собой постоянно активное состояние аденилатциклазы и высокий внутриклеточный уровень циклического АМР. Замена аминокислотных остатков 201 и 227, критически важных для связывания и гидролиза GTP, подавляет внутреннюю GTPазную активность α -субъединицы G_s -белка, таким образом переводя этот белок в постоянно активное состояние и превращая его в онкоген (*gsp*). Соматотропиномы, в которых экспрессируется мутантный ген *gsp*, по сравнению с немутантными опухолями имеют более высокий уровень циклического АМР, слабо реагируют на ГРПГ и очень чувствительны к ингибиторному действию соматостатина. По сравнению с соматотропиномами в опухолях другого типа активирующие мутации *gsp* выявляются значительно реже. Среди клинически неактивных опухолей гипофиза такие мутации находят менее чем в 10% случаев.

В опухолях гипофиза пока, кроме онкогена *gsp*, не найдено никаких других сравнительно часто встречающихся активирующих мутаций в известных протоонкогенах. Это не вызывает удивления. Большинство онкогенов ассоциируется чаще с карциномами, чем с аденомами. Скрининг большого количества опухолей гипофиза на присутствие *ras*-онкогена, идентифицированного в других доброкачественных и злокачественных опухолях человека, в том числе эндокринных, показал, что данный онкоген, по-видимому, не играет ключевой роли в инициации большинства первичных гипофизарных опухолей. Точечные мутации *H-ras*-протоонкогена обнаружены лишь в агрессивной пролактиноме, а также в нескольких метастатических карциномах гипофиза. Не исключено, что с *H-ras*-мутациями связаны инвазивность опухолей гипофиза и их злокачественные изменения.

В последнее время внимание исследователей все больше привлекает потенциальная роль в возникновении опухолей гипофиза известных или предполагаемых тумор-супрессорных генов [8]. Эти гены в отличие от доминантных протоонкогенов способны подавлять клеточную пролиферацию, когда присутствуют в виде двух нормальных аллелей. Они иницируют опухолевый рост клеток в случае, если оба рецессивных аллеля утрачены или изменены.

Небольшое число опухолей гипофиза возникает как проявление аутосомальной доминантной наследственной патологии — синдрома множественной эндокринной неоплазии типа 1 (МЭН-1), затрагивающей паращитовидные железы, аденогипофиз, панкреатические островки и значительно реже — другие эндокринные железы. Доказана прямая связь этого синдрома с рецессивными изменениями в локализуемом на хромосоме 11q13 тумор-супрессорном гене, который был недавно клонирован. Утрата генетического материала на хромосоме 11q13, локусе гена МЭН-1, обнаружена примерно в 20% всех исследованных аденом гипофиза различного типа. Это позволяет предположить, что инактивация тумор-супрессорного гена в данном локусе может быть существенной для развития не только синдрома МЭН-1, но и спорадических опухолей гипофиза.

Одним из известных тумор-супрессорных генов, мутации которого доказаны при спорадических ре-

тинобластомах и некоторых других злокачественных опухолях человека, является ген ретинобластомы (Rb). Исследования различных аденом гипофиза, секретирующих гормоны или клинически нефункционирующих, не выявили делеций или мутаций в гене Rb. Однако мутации этого гена найдены в гипофизарных карциномах, что может свидетельствовать о возможной роли его инактивации в малигнизации опухолей гипофиза. Изучение потенциального значения в возникновении аденом гипофиза ряда других известных тумор-супрессорных генов, в том числе гена p53, гена p16, генов p16 и p27 ингибиторов циклинзависимых киназ, достоверных положительных результатов не принесло.

Значительный интерес в плане выяснения молекулярно-генетических механизмов патогенеза опухолей гипофиза представляет недавнее выделение из секретирующих ГР опухолей гипофиза крыс трансформирующего гена PTTG (pituitary tumor-transforming gene), кодирующего не известный ранее белок из 199 аминокислотных остатков [12]. Ген PTTG не экспрессируется в нормальной ткани гипофиза и сильный трансформирующий эффект как *in vitro*, так и *in vivo*. Введение трансфицированных этим геном фибробластов 3Т3 линейным мышам приводит к формированию у них опухоли уже через 3 нед. Экспрессия этого гена может, по-видимому, происходить в аденомах гипофиза не только крыс, но и человека.

Молекулярно-генетические исследования, принятые в направлении выявления в опухолях гипофиза человека возможных дефектов клеточных рецепторов гипоталамических пептидов и дофамина, пока не дали каких-либо подтверждений реальности их значения в гипофизарном туморогенезе.

Многими исследованиями показано, что клетки гипофиза в дополнение к классическим гормонам продуцируют некоторое количество полипептидных ростовых факторов, цитокинов, вазогенных субстанций и нейропептидов. Экспрессия на гипофизарных клетках соответствующих рецепторов указывает на возможность локального влияния этих факторов аутокринным или паракринным путем на процессы роста, дифференцировки и функционирования клеток гипофиза. Межклеточные взаимодействия в гипофизе с помощью локальных биорегуляторов могут быть важны для пре- и постнатальной дифференцировки клеток гипофиза, для регуляции клеточного состава железы путем поддержания баланса между митозом и апоптозом и контроля ангиогенеза, для адаптации функции гипофиза к различным изменениям физиологических условий. Как установлено, в клетках опухолей гипофиза могут довольно активно происходить продукция и секреция гипоталамических пептидов, ряда ростовых факторов, в том числе фактора роста фибробластов, трансформирующего ростового фактора α , инсулиноподобного ростового фактора-1, а также субстанции P, вазоактивного кишечного полипептида, галанина, интерлейкина-6, белка, родственного паратормону, и, возможно, других биорегуляторов. Получены данные о различии экспрессии некоторых из указанных факторов в опухолевой и нормальной ткани гипофиза и реакций на эти факторы в обеих тканях. В связи с этим выяснение возможности участия по крайней мере некоторых из локальных факторов и ауто-/паракринных механизмов в патогенезе опухолей гипо-

физа составляет предмет специального поиска [11]. Уже сейчас имеются экспериментальные основания предполагать, что трансформирующий ростовой фактор α и фактор-4 роста фибробластов играют важную роль в патогенезе пролактином, а фактор-2 роста фибробластов может способствовать развитию опухоли гипофиза при синдроме МЭН-1. Одним из факторов, вовлекающихся в туморогенез в гипофизе, может быть фактор роста эндотелия сосудов — гепаринсвязывающий гликопротеин, который вырабатывается мезенхимальными фолликулозвездчатыми клетками аденогипофиза и может способствовать развитию опухоли путем усиления ангиогенеза.

Каким же образом представляются на сегодняшний день на основе всего изложенного материала патогенез опухолей гипофиза, его ключевые звенья? Совершенно очевидно, что он является многоступенчатым процессом, в котором участвуют многие факторы. Обязательное, инициирующее событие в нем — это хромосомные мутации в гипофизарной клетке и, по-видимому, экспрессия специфичных для гипофиза онкогенов и/или инактивация туморсупрессорных генов. Однако генетический дефект клетки гипофиза хотя и необходим, но сам по себе недостаточен для развития опухоли гипофиза. Последующая клональная экспансия трансформированной клетки происходит под влиянием целого спектра перmissive факторов. Весьма вероятно, что в этом спектре наиболее важная роль принадлежит нарушению нейроэндокринных гипоталамо-гипофизарных связей, гиперсекреции гормонов гипоталамуса, поломке механизмов трансдукции регуляторного сигнала от гипоталамического гормона внутрь клетки и его внутриклеточной реализации. Имеющийся клинический опыт вполне подтверждает важнейшее значение гипоталамических и периферических гормонов в патомеханизмах опухолей гипофиза. Демонстрацией этого может быть уменьшение размеров опухоли в ответ на введение агонистов дофамина в случае пролактином или в ответ на введение аналогов соматостатина в случае соматотрофных аденом, а также увеличение размеров кортикотропином после двусторонней адреналэктомии. Другими важными факторами в патогенезе опухолей гипофиза являются паракринные и аутокринные взаимодействия в гипофизе, влияние локальных ростовых факторов, цитокинов и других биорегуляторов, нарушение регуляции клеточного цикла. Этот каскад событий приводит к неумеренной транскрипции и секреции гормонов и клеточной пролиферации, т. е. к формированию аденомы гипофиза.

В заключение следует признать, что, несмотря на существенный прогресс, достигнутый в исследовании различных, в первую очередь молекулярно-генетических аспектов патогенеза опухолей гипофиза, ключевой "обязательный" клеточный дефект (или дефекты) в каскаде внутриклеточных событий, ведущих к формированию гипофизарной опухоли, остается гипотетическим. Практически не изучены молекулярно-биологические основы инвазивности опухолей гипофиза. Остаются открытыми для научного поиска проблемы специфических биохимических маркеров опухолей гипофиза различного типа, их рецидивирования и ряд других важных вопросов. Нет сомнений в том, что углубленное изучение молекулярно-генетических,

биохимических, клеточных, паракринных и нейроэндокринных патомеханизмов возникновения, развития и роста опухолей гипофиза является необходимой теоретической основой создания принципиально новых эффективных подходов к их наиболее раннему выявлению, лечению и профилактике.

Дополнительную детальную информацию об успехах в изучении механизмов патогенеза опухолей гипофиза можно найти в ряде опубликованных в последнее время специальных обзорах [7–12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Булатов А. А., Кололов И. С., Смирнова Н. Б. и др. // Бюл. экспер. биол. — 1992. — Т. 113, № 4. — С. 406–409.
2. Булатов А. А., Мартынов А. В., Григорьян А. Л. и др. // Биохимия. — 1995. — Т. 60, Вып. 10. — С. 1637–1646.

3. Булатов А. А., Киселева А. Г., Горникова Т. В. и др. // Вопр. мед. химии. — 1995. — Т. 41, № 5. — С. 19–24.
4. Булатов А. А., Осипова Т. А., Кололов И. С. и др. // Бюл. экспер. биол. — 1998. — Т. 125, № 2. — С. 207–212.
5. Булатов А. А., Макаровская Е. Е., Смирнова Н. Б. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1999. — Т. 45, № 1. — С. 40–43.
6. Кололов И. С., Булатов А. А., Осипова Т. А. и др. // Бюл. экспер. биол. — 1997. — Т. 123, № 3. — С. 323–326.
7. Asa S. L., Ezzart S. // Endocr. Rev. — 1998. — Vol. 19. — P. 798–827.
8. Clayton R. N., Boggild M., Bates A. S. et al. // Hormone Res. — 1997. — Vol. 47. — P. 185–193.
9. Furrel W. E., Clayton R. N. // Ann. Med. — 1998. — Vol. 30. — P. 192–198.
10. Gittoes N. J. L. // J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 157. — P. 177–186.
11. Renner U., Pagotto U., Arzt E., Stalla G. K. // Eur. J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 135. — P. 515–532.
12. Shimon I., Melmed S. // J. clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 82. — P. 1675–1681.

Поступила 25.03.99

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2000

УДК 618.2:613.863]-092.9

А. Г. Резников, Н. Д. Носенко, Л. В. Тарасенко, П. В. Синицын, Л. И. Полякова

РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА У САМЦОВ И САМОК КРЫС¹

Отдел эндокринологии репродукции и адаптации (зав. — член-корр. НАН и АМН Украины А. Г. Резников)
Института эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины

Исследовано влияние стресса материнского организма, или так называемого пренатального стресса (ПС), на нейроэндокринную регуляцию репродукции и стресс-реактивности потомства крыс. ПС препятствовал формированию полового диморфизма содержания катехоламинов и активности ароматазы и 5 α -редуктазы андрогенов в преоптической области мозга и медиобазальном гипоталамусе 10-дневных крыс. Морфологическим эквивалентом функциональных нарушений, индуцированных ПС, явилось нивелирование половых различий объема ядер нейроцитов в супрахиазматическом ядре. У половозрелых пренатально стрессированных самцов и самок изменяется стресс- и адренергическая реактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Отдаленные эффекты ПС рассматриваются как проявление нарушений гормон-нейротрансмиттерного импринтинга нейроэндокринной системы.

The effect of maternal stress or so-called prenatal stress (PS) on the neuroendocrine regulation of reproduction and stress reactivity of the progeny was studied. Prenatal stress prevented the formation of sex dimorphism of catecholamine content and aromatase and androgen 5 α -reductase activities in the preoptic region of the brain and mediobasal hypothalamus of 10-day-old rats. Leveling of sex-specific differences in the size of the neurocyte nuclei in the suprachiasmatic nucleus was the morphological equivalent of functional disorders induced by PS. Stress and adrenergic reactivity of the hypothalamo-pituitary-adrenal system was changed in prenatally stressed males and females. Remote effects of PS are regarded as a manifestation of disorders in the hormone neurotransmitter imprinting of the neuroendocrine system.

Ранние стрессовые воздействия, а также гормонально-нейротрансмиттерный дисбаланс вызывают необратимые отдаленные изменения нейроэндокринной регуляции поведения, репродукции и эндокринной адаптации. Стрессирование самок крыс в течение последней недели беременности способно индуцировать у взрослых потомков мужского пола усиление агрессивного поведения, били или гомосексуальное поведение, а также измене-

ние аденокортикальной реакции на острый стресс [16–18]. У плодов женского пола развивающийся мозг менее чувствителен к стрессу материнского организма. Тем не менее у взрослых самок также отмечены некоторые изменения, которые выражаются в усилении агрессивного поведения и нарушении половой цикличности [8].

По данным литературы, морфологическим и биохимическим проявлением модифицированной нейроэндокринной регуляции репродукции и гормональной адаптации у взрослых пренатально стрессированных самцов является изменение плотности распределения глюкокортикоидных рецеп-

¹Работа выполнена при поддержке Международного научного фонда Дж. Сороса (гранты UAP000 и UAP200).