

го, хронического тиреоидита и тиреоидных кист. Это может быть отчасти связано с методическими трудностями при культивировании анаэробных микроорганизмов и с еще более сложным определением противоанаэробных антител.

Однако вполне логично предположить, что, как и при заболеваниях других органов и систем, бактериальная инфекция щитовидной железы в зависимости от вирулентности бактериальной инфекции (в том числе и неспорообразующей анаэробной) и резистентности макроорганизма может протекать остро, подостро и хронически.

Данные литературы и полученные нами результаты подтверждают возможную роль неспорообразующих анаэробов в этиологии и патогенезе тиреоидитов и кист щитовидной железы, доказательством чего является следующее:

1) исследование проводилось при строгом соблюдении правил асептики и антисептики;

2) при наличии внешнего «загрязнения» целесообразно ожидать в большей части случаев выявления аэробной бактериальной инфекции;

3) в аспирационном материале, взятом у больных диффузным зобом, базедовой болезнью и узловым зобом, не найдено никаких микроорганизмов;

4) четырехкратная повторяемость одного из результатов у пациентки с тиреоидной кистой;

5) обнаружение одного и того же анаэробного микроорганизма из находящихся в анатомическом единстве щитовидной железы и кисты тиреоидального тракта;

6) отличный терапевтический эффект от применения антианаэробных средств у больных ти-

реоидитом, у которых из аспирата щитовидной железы были изолированы анаэробные микроорганизмы.

За последние годы наблюдается известное отступление от существующего положения о роли только иммунных механизмов в этиологии и патогенезе заболеваний щитовидной железы. Некоторые авторы предполагают, что микроорганизмы (*Yersinia enterocolitica*) играют роль пускового механизма в становлении иммунных нарушений при хроническом лимфоцитарном тиреоидите, другие исследователи доказывают, что в 50 % случаев нет никаких иммунных сдвигов [7].

Обнаруженные нами микроорганизмы у многих больных тиреоидитами и с тиреоидными кистами свидетельствуют об их роли в этиологии и патогенезе данных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cheng A. F., Man D. W., French G. L. // J. Infect.—1988.— Vol. 16, N 12.— P. 181—185.
2. Gallant I. E., Enriques R. E., Cohen K. L., Hammers L. W. // Amer. J. Med.—1988.— Vol. 84, N 2.— P. 303—306.
3. Pertu G., Lind P., Ber O., Mose J. R. // Acta med. Austr.—1987.— Bd. 14, N 1.— Suppl.— S. 11—14.
4. Queen G. S., Clegg H. W., Council I. C., Morton D. // J. Pediat. Surg.—1988.— Vol. 23, N 4.— P. 359—361.
5. Szpron A. H., Tepper S., Watson C. W. // Acta cytol.—1985.— Vol. 29, N 3.— P. 449—453.
6. Vallonen V. V., Puntu P., Varis K. et al. // Acta med. scand.—1986.— Vol. 219, N 1.— P. 105—111.
7. Volpe R. // Arch. intern. Med.—1988.— Vol. 148, N 9.— P. 1907—1908.

Поступила 12.12.91

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 612.433.65:577.175.322].014.46.08

Л. М. Берштейн, В. Б. Гамаюнова, Т. Е. Порошина, Н. Н. Симонов, А. В. Гуляев, А. Д. Леончук, В. М. Дильман

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА РЕГУЛЯЦИЮ СЕКРЕЦИИ ГОРМОНА РОСТА

Лаборатория эндокринологии (зав.— проф. В. М. Дильман) НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова (и. о. дир.— член-корр. РАМН Р. И. Вагнер) Минздрава Российской Федерации, Санкт-Петербург

Снижение концентрации гормона роста (ГР) в крови и снижение чувствительности (повышение порога) гипоталамических центров, регулирующих секрецию ГР, к ингибирующему эффекту глюкозы относится к числу наиболее частых изменений в состоянии эндокринной системы при старении [2, 20]. Причины подобных изменений могут быть сведены в обобщенной форме к двум взаимозависимым типам: нейральному, обусловленному в первую очередь нарушением синтеза и обмена нейромедиаторов в головном мозге, и метаболическому, связанному с изменением физико-химических свойств (в частности, липидного состава) и рецепторной функции мембран ГР-секретирующих клеток, а также с особенностями воздействия на эти клетки энергетических субстратов (прежде всего свободных жирных кислот и глюкозы) и ионов кальция [2, 10, 12, 13]. Отмеченное возрастное снижение продукции ГР, присутствующее также истинному ожирению, в свою очередь может быть, как полагают, одной из причин угне-

тения клеточного иммунитета [2, 17], характеризующего состояние метаболической иммунодепрессии [2]. С другой стороны, у части онкологических больных с впервые выявленным заболеванием отмечается повышение уровня ГР в крови [8], что расценивается как стимул к усиленному клеточному делению. Понятно поэтому, что изучение механизмов и возможностей коррекции разнонаправленных изменений продукции ГР и гомеостатической регуляции его секреции при состояниях, не связанных с органическим повреждением соматотрофов, представляет несомненную практическую важность. Настоящее исследование посвящено выяснению этих вопросов.

Материалы и методы

Обследованы больные фиброаденоматозом молочных желез и раком толстой кишки, эндометрия и молочной железы в состоянии клинической ремиссии. Возраст больных, как правило, превышал 50 лет ($55,2 \pm 1,2$ года). Интервал между предшествовавшей операцией или каким-либо другим лечением

и моментом начала обследования составлял не менее 6—12 мес. Обследование проводили в три этапа. На первом из них больным проводилась проба на толерантность к глюкозе (из расчета 40 г глюкозы на 1 м² поверхности), при этом определяли содержание ГР (с помощью радиоиммунологических наборов фирмы «Cea-Sen-Sorin» и ИБОХ АН Беларуси) и глюкозы (о-толуидиновым методом) в крови натощак и через 60 и 120 мин после нагрузки. После назначения лекарственных препаратов в среднем через 2—3 мес от начала их приема упомянутое обследование повторялось. Всего было проведено 72 подобных курса: у 69 больных, получавших лекарственные препараты, и у 3 — из группы «плацебо» (больные обследовались с интервалом 2—3 мес, в течение которых не получали лекарственных средств). Выбор препаратов определялся сложившимся в лаборатории и оправдавшим себя (в том числе при проведении метаболической реабилитации онкологических больных [2, 6]) интересом к ряду фармакологических средств, а также сведениями, имеющимися в литературе [7, 12, 18], и представлениями о нейтральной и метаболической регуляции секреции ГР.

Подбор препаратов осуществлялся таким образом, чтобы устранить имевшиеся у больных гормонально-метаболические нарушения в периферическом звене эндокринной системы и в то же время вызвать благоприятные изменения в гипоталамической регуляции секреции тропных гормонов. Поэтому среди выбранных препаратов были такие, основной эффект которых реализуется через центральные нейрорегуляторные пути [агонист α_2 -адренорецепторов клофелин — 0,15—0,23 мг/сут, антагонист дофамина метоклопромид (церукал) — 30—40 мг/сут и наком — 1—2 таблетки в сутки, сочетающий в себе агонист дофамина — левопу и ингибитор декарбоксилирования последней — карбидопу], и такие, влияние которых обусловлено вмешательством в жируглеводный обмен и в процессы передачи внутриклеточного сигнала [бигуаниды — адебит — 100—150 мг/сут и диформин — 1,5 г/сут, гиполипидемическое средство мисклерон — 1,5 г/сут, антиоксиданты — витамины Е и С — соответственно по 100 и 200 мг/сут, ингибитор биосинтеза простагландин метиндол (индометацин) — 50—75 мг/сут, трентал (пентоксифиллин), угнетающий активность фосфодиэстеразы циклического АМФ, — 0,2—0,3 г/сут и кальциевый блокатор изоптин (верапамил) — 80—120 мг/сут].

На втором этапе работы (28 больных) оценивался эффект пяти комбинаций лекарственных препаратов: бигуанида диформина с агонистами дофамина: парлоделом (2,5—5 мг/сут) или L-ДОФА (0,5 г/сут) и с клофелином, а также антидиабетического производного сульфанилмочевины — бутамида (по 0,125 г 4 раза в день за 30 мин до еды) с клофелином и накомом. При комбинировании с диформином препараты назначались одновременно с ним в течение 2—2,5 мес, а при комбинировании с бутамидом — в течение 2 последних недель 1,5—2-месячного курса. До начала лечения и по его завершению проводился вышеупомянутый комплекс обследования с некоторой модификацией, заключавшейся в том, что больным в локтевую вену вводился постоянный катетер и кровь для исследования брали в сроки за 15 мин до пероральной глюкозной нагрузки и в процессе ее — 0, 30, 60 и 120 мин. У больных, получавших комбинацию бутамида с накомом и клофелином, наряду с другими показателями исследовали также состояние клеточного иммунитета (по реакции бласттрансформации лимфоцитов — РБТЛ) и функцию макрофагов (методы см. в [5]).

На заключительном этапе исследования у 28 больных, упоминавшихся во второй части работы, оценивали особенности секреции гормона до и после лечения в зависимости от топографии жира в теле и типа ожирения — андронидный (верхний) и гиноидный (нижний) [19]. При этом обследуемые с величиной отношения окружность талии/окружность бедер $\geq 0,85$ были отнесены к группе с первым (андронидным) вариантом, а с величиной этого отношения $\leq 0,84$ — к группе со вторым (гиноидным) вариантом. Статистическая обработка результатов осуществлялась общепринятыми методами на основании расчета коэффициентов t и p по Стьюденту.

Результаты и их обсуждение

Данные о динамике концентрации ГР у обследуемых лиц при приеме выбранных фармакологических препаратов представлены на рис. 1 и 2. Наиболее заметного повышения базального уровня ГР по средним данным удается добиться при

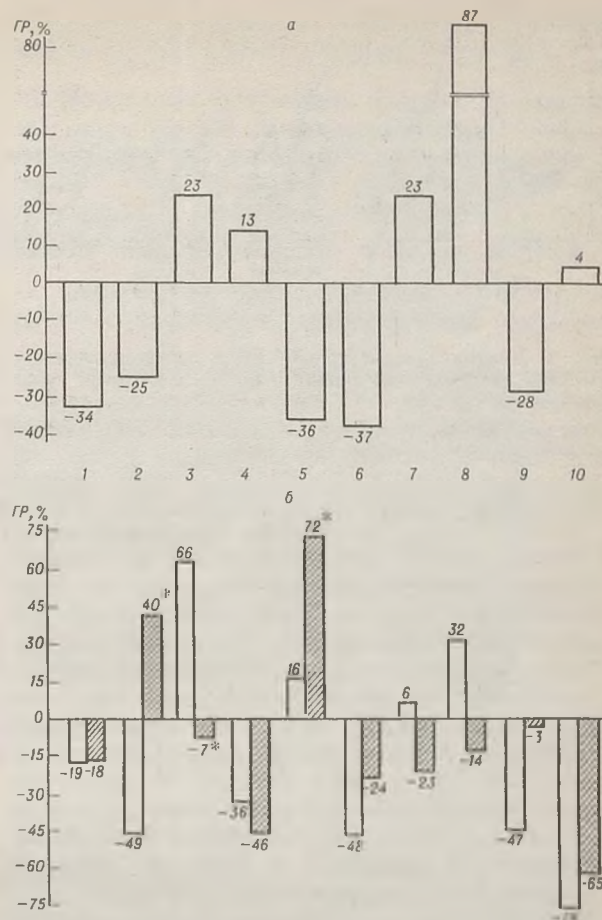


Рис. 1. Динамика базальной концентрации ГР в крови и реакции ГР на глюкозу в процессе лечения.

а — изменение базальной концентрации ГР к концу лечебного курса по отношению к исходному уровню (в %); б — реакция ГР на глюкозу (через 60 мин после ее перорального введения) до (светлые столбики) и после (за штрихованные столбики) лечения; результаты представлены в % по отношению к базальной концентрации ГР 1 — бигуаниды; 2 — мисклерон; 3 — антимины Е+С; 4 — метиндол; 5 — изоптин; 6 — трентал; 7 — наком; 8 — клофелин; 9 — метоклопромид (церукал); 10 — плацебо. Звездочкой обозначено достоверное изменение показателя после лечения в сравнении с исходным уровнем ($p < 0,05$).

приеме клофелина и комбинации бутамида с накомом, а снижения — при назначении бигуанидов, трентала, изоптина и комбинации диформин+парлодел. Тем не менее ни в одной из названных групп отмеченные различия не достигали уровня статистической значимости. Порог чувствительности центров, регулирующих секрецию ГР, к гомеостатическому торможению глюкозой понижают комбинации витаминами Е и С ($p < 0,05$), наком и клофелин (тенденция), а повышают — мисклерон и трентал (в обоих случаях $p < 0,05$). Использование комбинаций с бутамидом сопровождалось некоторым повышением иммунологической реактивности, причем если усиление РБТЛ в группах бутамид+клофелин и бутамид+наком было примерно одинаковым (соответственно +65 % и +54,7 %), то стимуляция активности макрофагов была выражена в большей степени в группе бутамид+наком (+88,6 % против +39,0 % в группе бутамид+клофелин). У больных с отклонением избытка массы тела по сравнению с идеальным значением более чем на 20 % базальная концентрация ГР в крови ($1,65 \pm 0,35$ нг/мл) и реакция на глюкозу к 60 мин ($-12,7$ %) были более низкими, чем у больных с избытком массы

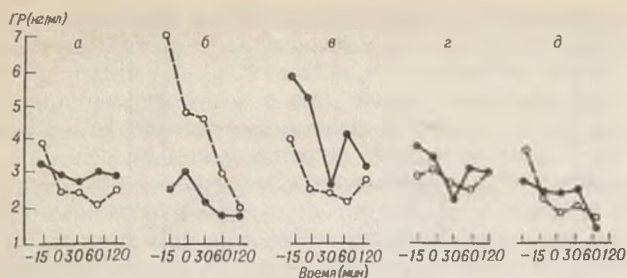


Рис. 2. Динамика концентрации ГР в процессе глюкозной нагрузки до (сплошная линия) и после (штриховая линия) лечения.

а — бутамид+клофелин; б — бутамид+наком; в — диформин+парлодел; г — диформин+L-ДОФА; д — диформин+клофелин.

менее 20 % (соответственно $2,45 \pm 0,57$ нг/мл и $-47,3$ %). С другой стороны, как независимо от величины избытка массы тела, так и при одинаковой ее величине и одинаковом возрасте обследуемых при отношении окружность талии/окружность бедер $\geq 0,85$ уровень базальной секреции ГР и ее чувствительность к тормозящему эффекту глюкозы были ниже, чем у женщин с величиной этого отношения $\leq 0,84$. Подобная закономерность сохранялась и после приема фармакологических препаратов, чего нельзя сказать об уровне инсулинемии, динамика которой в ответ на лечение (особенно, к 120 мин после глюкозной нагрузки) у больных с «верхней» и «нижней» формами ожирения была различной (см. таблицу).

Как полагают, гипоталамический контроль секреции ГР опосредован двумя основными факторами: стимулирующим, или ГР-рилизинг-гормоном (ГРРГ), и ингибирующим, или соматостатином (СТ) [7, 18]. Взаимодействие ГРРГ и СТ на уровне соматотрофов реализуется при участии уже упоминавшихся регуляторных механизмов — нейрального и метаболического. В зависимости

от природы внешнего или эндогенного стимула в усиление продукции ГР могут вовлекаться различные нейромедиаторные пути [13]. С другой стороны, как по мере старения, так и в ночные часы во время сна повышается порог чувствительности ГР-регулирующих центров к гомеостатическому торможению глюкозой¹, но сохраняется или даже усиливается реакция этих центров на ингибирующий эффект свободных жирных кислот [2, 10, 11, 14]. Кроме того, при старении и ожирении способность некоторых фармакологических препаратов (например, клофелина) модулировать секрецию ГР ослабевает [9], хотя сам ГР даже у лиц в возрасте 60 лет и старше сохраняет свое влияние на состав массы тела (увеличивая в нем, в частности, долю «тощей» массы) и на некоторые другие процессы [16].

С учетом всего вышесказанного в полученных в настоящей работе результатах обращают на себя внимание три момента: 1) особенности динамики уровня ГР на фоне применения изучавшихся лекарственных средств; 2) изменение состояния клеточного иммунитета и функции макрофагов в результате подобной терапии; 3) устойчивая связь характера секреции ГР в базальных условиях и при нагрузке глюкозой с типом жировотложения. Среди исследованных нами препаратов наиболее подробная информация о способности модифицировать продукцию ГР при достаточной длительности лечебного курса имеется, пожалуй, лишь в отношении клофелина, но и то, главным образом, в случае использования его у низкорослых детей [15]. Поэтому данные об эффекте клофелина и других лекарственных средств, полученные при обследовании не страдающих ор-

¹ Поскольку днем у молодых людей эта чувствительность восстанавливается, такой процесс может быть обозначен как «челночный (shuttle) механизм».

Особенности продукции ГР и инсулина и толерантность к глюкозе в процессе лечения у людей с различным типом жировотложения

Показатель, ср.знач. изме- нения	А. Нижний (гиноидный) тип Т/Б≤0,84 (m=0,8)±0,07)				Б. Верхний (андроидный) тип Т/Б≥0,85 (m=0,90±0,14)			
	время пробы с нагрузкой глюкозой							
	0 мин	30 мин	60 мин	120 мин	0 мин	30 мин	60 мин	120 мин
ГР, нг/мл:								
до лечения	3,5±0,8	2,3±0,3 (—34,2)	2,9±0,7 (—17,1)	—	2,6±0,8	2,6±0,7 (0)	4,1±1,0 (+57,7)	—
после лече- ния	4,8±1,4	2,8±0,4 (—41,9)	2,5±0,9 (—47,9)	—	2,6±0,7	2,6±0,6 (0)	3,3±1,0 (+26,9)	—
Инсулин, мкЕД/мл:								
до лечения	10,0±2,1	43,0±8,4 (+330)	44,5±14,4 (+345)	52,2±8,7 (+422)	16,9±4,1	78,7±26,4 (336)	96,9±22,5 (+473)	102,0±26,3 (+504)
после лече- ния	12,1±1,9	48,4±10,4 (+300)	69,0±16,8 (+470)	84,4±26,7 (+598)	14,0±3,4	77,4±18,2 (+452)	84,7±22,9 (+505)	66,3±13,0 (+374)
Глюкоза, мг%:								
до лечения	95,6±3,9	136,0±6,3 (+41,6)	144,8±12,0 (+51,5)	139,6±8,3 (+46,0)	92,9±6,4	138,6±14,2 (+49,1)	158,9±16,4 (+66,0)	146,3±12,7 (+57,5)
после лече- ния	80,6±5,6	117,4±9,3 (+45,6)	131,1±8,9 (+62,6)	120,7±6,9 (+40,1)	75,4±2,0	116,8±8,4 (+54,9)	143,6±10,6 (+90,4)	127,1±15,4 (+68,6)

Примечание. Средний возраст больных в группе А $54,1 \pm 1,9$ года, избыток массы тела $+28,3 \pm 3,3$ %; в группе Б — соответственно $54,5 \pm 2,0$ года и $+27,0 \pm 3,6$ %. Т/Б — отношение окружность талии/окружность бедра. В скобках — процент изменения.

ганическим повреждением соматотрофов женщин в возрасте старше 50 лет, вряд ли могут быть сопоставлены с материалами, содержащимися в литературе и характеризующими другие клинические ситуации. Еще в большей степени это касается результатов фармакологического воздействия на порог чувствительности ГР-регулирующих гипоталамических центров к гомеостатическому торможению глюкозой, так как, насколько нам известно, подобные исследования у людей, длительно получавших лекарственные средства, ранее не проводились.

Хотя, по нашим данным, препараты, отнесенные к группе нейтральных (в частности, клофелин и наком), по своему влиянию на базальную секрецию ГР и на чувствительность к глюкозе отличались от большинства препаратов метаболической группы (см. рис. 1), не исключено (и это также подтверждается рис. 1, б), что реакция на лечение определяется и исходным состоянием соматотропной функции. В то же время в случае бигуанидов, где в силу их антилипидического действия можно было ожидать стимулирующего влияния на секрецию ГР, а был получен противоположный результат (см. также [1]), следует, по-видимому, принимать во внимание и другие «точки приложения» действия препаратов этой группы (вплоть до их возможного влияния на секрецию ГРРГ и СТ), что нуждается в дальнейшем изучении. Равным образом, хотя при использовании комбинации бутамида+наком стимулирующее влияние на функцию макрофагов было большим, чем при лечении комбинацией бутамида+клофелин, и это соответствовало различиям во влиянии перечисленных лекарственных комбинаций на секрецию ГР (см. рис. 2), нельзя исключить вероятность и прямого воздействия использованных нейтральных препаратов на систему иммунокомпетентных клеток, примеры чего можно найти в литературе [4].

Наиболее значимыми на этом фоне представляются данные о стабильно выявляемом различии в особенностях секреции ГР и ее регуляции глюкозой у лиц с «верхним» (андроидным) и «нижним» (гиноидным) типами отложения жира в теле (см. таблицу). Несмотря на то что такого рода наблюдения описаны впервые, они соответствуют более частому обнаружению гормонально-метаболических нарушений по типу синдрома канкрофилии при андроидном ожирении и представлению о роли гипоталамических возрастных изменений в развитии подобных нарушений [2, 3]. С другой стороны, тот факт, что применявшиеся фармакологические воздействия (в том числе бигуаниды) не смогли существенным образом повлиять на сцепленный с определенным типом жировоголожения характер секреции ГР, указывает на желательность использования в целях коррекции соматотропной функции подходов, связанных не только с уменьшением содержания жира в теле, но и с перераспределением (изменением топографии) жировых депо.

Выводы

1. При 1,5—2,5-месячной длительности лечебного курса повышению базального уровня ГР в крови способствуют клофелин и комбинация бута-

мид+наком, а снижению — бигуаниды, трентал, изоптин и комбинация диформин+парлодел.

2. Порог чувствительности центров, регулирующих секрецию ГР, к гомеостатическому торможению глюкозой понижают комбинация витаминов Е и С ($p < 0,05$), наком и клофелин (тенденция), а повышают — мисклерон и трентал (в обоих случаях $p < 0,05$).

3. Реакция на лечение отчасти определяется исходным состоянием соматотропной функции.

4. Использование комбинаций бутамида+наком и бутамида+клофелин вызывает стимуляцию клеточного иммунитета и функции макрофагов, причем, хотя в первом случае это сочетается с усилением секреции ГР, не исключено и непосредственное влияние нейтральных препаратов на иммунокомпетентные клетки.

5. При «верхнем» (андроидном) типе жировоголожения уровень базальной секреции ГР и ее чувствительность к тормозящему эффекту глюкозы более низки, чем при «нижнем» (гиноидном) типе, причем подобная закономерность сохраняется и после завершения приема фармакологических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васюкова Е. А., Зефирова Г. С., Касаткин Ю. Н. и др. // III Всесоюзный съезд эндокринологов. — М., 1972. — С. 322.
2. Дильман В. М. Четыре модели медицины. — Л., 1987.
3. Дильман В. М., Берштейн Л. М., Цырлина Е. В., Ревской С. Ю. // Гормоны в экспериментальной и клинической онкологии. — М., 1990.
4. Корнева Е. А., Шхинец Э. К. Гормоны и иммунная система. — Л., 1988.
5. Порошина Т. Е., Ревской С. Ю., Дильман В. М. // Лабораторная диагностика в клинической практике. — Л., 1982. — С. 402—407.
6. Dilman V. M., Berstein L. M., Yevlushenko T. P. et al. // Arch. Geschwulstforsch. — 1988. — Bd 58, N 3. — S. 175—183.
7. Diquez C., Page M. D., Scanlon M. F. // Clin. Endocr. — 1988. — Vol. 28, N 1. — P. 109—143.
8. Emerman J. T., Leahy M., Gout P. W., Bruchowsky N. // Horm. Metab. Res. — 1985. — Vol. 17, N 4. — P. 421—425.
9. Gil-Ad I., Gurewitz R., Marcovici O. et al. // Mech. Ageing Develop. — 1984. — Vol. 27, N 1. — P. 97—100.
10. Imaki T., Shibasaki T., Shizume K. et al. // J. clin. Endocr. Metab. — 1985. — Vol. 60, N 2. — P. 290—293.
11. Lucke C., Adelman N., Glick S. M. // Ibid. — 1972. — Vol. 35, N 3. — P. 407—412.
12. Maestri E., Gamellini L., Rossi G. et al. // Horm. Metab. Res. — 1985. — Vol. 17, N 5. — P. 482—488.
13. Mendelson W. B., Jacobs L. S., Gillin J. C., Wyatt R. J. // Psychoneuroendocrinology. — 1979. — Vol. 4, N 4. — P. 341—349.
14. Parker D. C., Rossman L. G. // J. clin. Endocr. — 1971. — Vol. 32, N 1. — P. 65—68.
15. Pintor C., Celia S. G., Loche S. et al. // Lancet. — 1987. — Vol. 1. — P. 1226—1229.
16. Rudman D., Feller A. G., Nagraj H. C. et al. // New Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 323, N 1. — P. 1—6.
17. Schimpff R. M., Repellin A. M., Bozolla M. // C. R. Acad. Sci. Paris Ser. III. — 1989. — Vol. 309, N 1. — P. 29—34.
18. Tuomisto J., Mannisto P. // Pharmacol. Rev. — 1985. — Vol. 37, N 3. — P. 249—332.
19. Vague P., Vague Ph., Jubelin J., Barre A. // Fat Distribution During Growth and Later Health Outcomes. — New York, 1988. — P. 9—41.
20. Zadik Z., Challu S. A., McCarter R. J. et al. // J. clin. Endocr. Metab. — 1985. — Vol. 60, N 3. — P. 513—516.

Summary. The authors have assessed the effects of 7 metabolic and 5 neutral drugs and their combinations on the basal blood concentration of the growth hormone (GH) and on the sensitivity of GH-regulating centers to homeostatic glucose inhibition. No significant changes in GH basal level were

revealed. Nacom and a combination of vitamins E and C reduced the threshold sensitivity to glucose inhibition of the GH, whereas miscleron and trental elevated this threshold sensitivity. A combination of butamid and nacom had the highest stimulatory effect on the cellular immunity and macrophagal function, that may be mediated by enhanced GH secretion. In subjects with the 'superior' (android) type of obesity GH basal concentration and its sensitivity to glucose inhibition were lower than in those with the 'inferior' (gynoid) type, this being true after the drug discontinuation.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 612.433.664-055.1:612.661.08

Е. Е. Губернаторов, Г. А. Герасимов, В. П. Бершинский, С. А. Пивоваров, К. В. Орлов

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕКРЕЦИИ ПРОЛАКТИНА У МУЖЧИН

Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Секреция пролактина (ПРЛ) находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют различные по своей природе факторы: нейромедиаторы [5], биологически активные нейропептиды [6], а также гормоны периферических эндокринных желез [17]. Однако доминирующая роль в регуляции секреции ПРЛ принадлежит дофамину (ДА), который является наиболее важным из эндогенных ПРЛ-ингибирующих субстанций [5, 17]. Источником происхождения ДА является тубероинфундибулярная дофаминергическая система гипоталамуса (ТИДА-система), представляющая собой часть сложной нейроэндокринной системы регуляции секреции ПРЛ [7]. Нарушения функциональной активности ТИДА-системы вовлечены в патогенез избыточной секреции ПРЛ. Если характер дофаминергической регуляции секреции ПРЛ у взрослых как в норме, так и при ряде патологических состояний достаточно хорошо исследован [1, 15, 16], то вопросы формирования нейроэндокринных механизмов регуляции секреции ПРЛ в онтогенезе человека остаются практически неизученными. Вместе с тем исследование данной проблемы представляется необходимым для понимания механизмов полового созревания.

Целью исследования явились изучение возрастной динамики секреции ПРЛ и анализ возрастных особенностей дофаминергической регуляции секреции ПРЛ у мальчиков от 3 до 15 лет.

Материалы и методы

Базальный уровень ПРЛ изучали у 161 испытуемого в возрасте от 3 до 25 лет. Испытуемые были представлены 7 возрастными группами: 1-я — 3—4 года (22 человека), 2-я — 5—6 лет (21), 3-я — 7—8 лет (25), 4-я — 9—11 лет (25), 5-я — 12—13 лет (22), 6-я — 14—15 лет (28), 7-я — 20—25 лет (18).

Для оценки характера дофаминергической регуляции секреции ПРЛ был использован фармакологический тест с применением препарата антагониста ДА метоклопрамида (церукала). Количество обследованных с помощью этого теста в каждой возрастной группе варьировало от 8 до 18. В динамике пробы определялась базальная концентрация ПРЛ в плазме, а также его уровень через 1 ч после введения препарата. Препарат вводили из расчета 0,1 мг на 1 кг массы. Метоклопрамид назначался по медицинским показаниям: в ходе подготовки к операции грыжесечения. Концентрацию ПРЛ определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов фирмы "Farmos Diagnostica" (Фин-

ляндия). Результаты исследования обрабатывались методом вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение

На рис. 1 представлена возрастная динамика секреции ПРЛ у мальчиков от 3 до 15 лет. Показано, что у мальчиков в возрастном диапазоне от 3 до 15 лет происходило статистически значимое снижение концентрации ПРЛ в плазме крови. Если у 3—4-летних детей концентрация ПРЛ составила $197,74 \pm 19,42$ мкЕД/мл, то у 14—15-летних подростков — $111,20 \pm 10,84$ мкЕД/мл ($p < 0,05$). У мальчиков в возрасте от 3 до 8 лет выявлен относительно высокий уровень ПРЛ, а в 9—11 лет происходило значительное снижение концентрации данного гормона по сравнению с предыдущими возрастными группами. В дальнейшем концентрация ПРЛ достоверно не изменялась.

Возрастная динамика изменения концентрации ПРЛ в ответ на введение метоклопрамида в виде величины абсолютного прироста уровня ПРЛ у мальчиков от 3 до 15 лет и у взрослых мужчин представлена на рис. 2. Показано, что через 1 ч после введения метоклопрамида концентрация ПРЛ статистически значимо увеличивалась по сравнению с исходным уровнем во всех исследованных возрастных группах, однако степень выра-

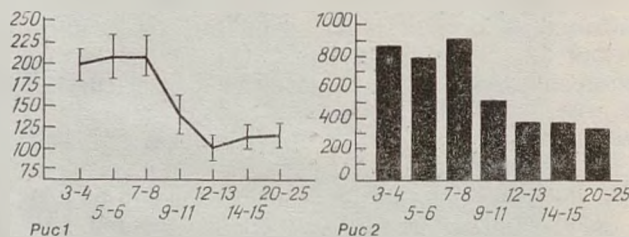


Рис. 1. Возрастная динамика уровня ПРЛ в крови у мальчиков в возрасте от 3 до 15 лет и взрослых мужчин (20—25 лет).

По оси ординат — концентрация ПРЛ (в мкЕД/мл); по оси абсцисс — возраст, в годах.

Рис. 2. Динамика абсолютного прироста концентрации ПРЛ в ответ на стимуляцию метоклопрамидом у мальчиков в возрасте от 3 до 15 лет и взрослых мужчин (20—25 лет).

По вертикали и горизонтально та же, что по осям ординат и абсцисс на рис. 1.