

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 тубероинфундбулярная 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-

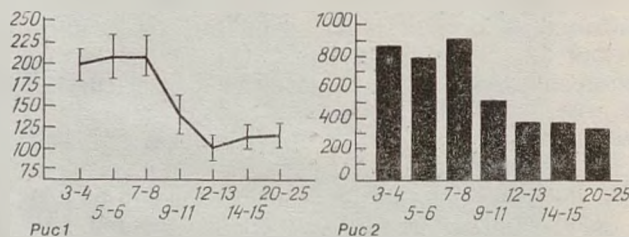


Рис. 1. Возрастная динамика уровня ПРЛ в крови у мальчиков в возрасте от 3 до 15 лет и взрослых мужчин (20—25 лет).

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.

женности реакции зависела от возраста. Так, у детей от 3 до 8 лет выявлена более активная секреция ПРЛ в ответ на введение метоклопрамида, что выражалось в высоком абсолютном приросте концентрации ПРЛ (см. рис. 2).

Если у детей 3—4-летнего возраста концентрация ПРЛ составила $855,72 \pm 124,85$ мкЕД/мл, то у подростков 14—15 лет данный показатель составил $374,91 \pm 53,91$ мкЕД/мл ($p < 0,05$). Переломным этапом секреции ПРЛ является возраст 9—11 лет. Если в 3-й возрастной группе (7—8 лет) концентрация ПРЛ составила $898,73 \pm 98,57$ мкЕД/мл, то у мальчиков 9—11 лет этот показатель равнялся $505,41 \pm 76,22$ мкЕД/мл ($p < 0,05$). Вместе с тем выраженность реакции ПРЛ на введение метоклопрамида у мальчиков 9—11 лет достоверно выше, чем у взрослых мужчин. Это свидетельствует о том, что на данном возрастном этапе реакция лактотрофов на рецепторный антагонист ДА еще сохраняет определенную «избыточность» и отличается от характера реакции, свойственной взрослым.

В ранее проведенных исследованиях [11, 12] показана относительная стабильность уровня ПРЛ в крови у мальчиков от 2 до 12 лет. В нашей работе выявлено, что с возрастом концентрации ПРЛ снижается, и минимальный уровень данного гормона отмечен у мальчиков на начальных этапах пубертата. Возрастное снижение уровня ПРЛ отражает, по нашему мнению, процесс становления дофаминергического регуляторного контроля секреции этого гормона гипофизом. Проведенный анализ возрастных особенностей формирования дофаминергической регуляции секреции ПРЛ у мальчиков от 3 до 15 лет дает основания полагать, что на данном этапе онтогенеза рецепторный дофаминергический аппарат лактотрофов аденогипофиза в функциональном отношении достаточно хорошо сформирован. Введение рецепторного антагониста (метоклопрамида), действующего на D2-рецепторы аденогипофиза и не влияющего на процессы центрального и периферического биосинтеза и обмен ДА, вызвало значимое увеличение концентрации ПРЛ во всех исследованных возрастных группах. Дофаминергический рецепторный аппарат лактотрофов человека формируется в пренатальный период. Это подтверждается результатами исследований [9], показавшими влияние ДА, тиролиберина и эстрогенов матери на секреции ПРЛ и рецепторные структуры лактотрофов аденогипофиза плодов человека, а также выраженную реакцию лактотрофов на инфузию ДА у недоношенных новорожденных [8].

Результаты настоящего исследования показали, что в процессе формирования дофаминергической регуляции секреции ПРЛ у мальчиков в возрасте от 3 до 15 лет можно выделить три основных этапа. Первый этап (от 3 до 8 лет) характеризуется относительно высоким базальным уровнем ПРЛ и выраженной реакцией на введение рецепторного антагониста ДА. На втором этапе (9—11 лет) происходит снижение базальной концентрации ПРЛ до уровня у взрослых и уменьшение выраженности реакции ПРЛ на блокаду D2-рецепторов. На третьем этапе (12—15 лет) формируется взрослый тип реакции секреции ПРЛ.

Важное место в регуляции центрального дофаминергического «тонуса» гипоталамуса отводится характеру активности ферментов биосинтеза ДА, прежде всего тирозингидроксилазы (ТГ) и ДОФА-декарбоксилазы (ДДК) [4, 13]. Возможно, что снижение базального уровня ПРЛ и реакции на метоклопрамид у мальчиков 9—11 лет по сравнению с предыдущими возрастными группами отражает более высокий уровень центрального дофаминергического ингибиторного контроля, определяющийся повышением активности ТГ, фермента, лимитирующего скорость биосинтеза ДА. В наших исследованиях [2] показано, что возраст 9—11 лет является важным онтогенетическим этапом в процессе становления дефинитивного уровня активности ТГ. На этом возрастном этапе активность данного фермента статистически значимо выше, чем у 7—8-летних детей. Начиная с 9—11-летнего возраста активность ТГ не изменяется как у подростков, так и у взрослых. Таким образом, снижение реакции на метоклопрамид может быть связано с увеличением продукции эндогенного ДА. Другим фактором, влияющим на характер секреции ПРЛ, является соотношение уровня половых стероидов эстрадиола и тестостерона в крови. Известно, что эстрогены выступают на гипоталамическом уровне в качестве «антидофаминергического» фактора, оказывающего стимулирующее (в противоположность ДА) влияние на процессы биосинтеза и секреции ПРЛ. В то же время тестостерон потенцирует эффекты ДА [10, 14]. В исследовании [3] показано, что в возрасте от 9 лет до 21 года у лиц мужского пола происходит значимое возрастание коэффициента тестостерон/эстрадиол за счет более выраженного нарастания в динамике пубертата уровня эндогенов по сравнению с уровнем эстрогенов. Полученные данные о характере дофаминергической регуляции секреции ПРЛ особенно в период полового созревания позволяют более точно определить причину некоторых форм задержки полового созревания, прежде всего тех, которые связаны с избыточной секрецией ПРЛ.

Выводы

1. У мальчиков в возрасте от 3 до 15 лет происходит достоверное снижение концентрации ПРЛ в плазме крови. Уровень данного гормона, характерный для взрослых мужчин, устанавливается в 9—11 лет.

2. В процессе полового созревания у мужчин происходит снижение реакции ПРЛ на блокаду D2-рецепторов (проба с метоклопрамидом), что отражает становление дофаминергической регуляции секреции ПРЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И., Герасимов А. Г., Магамедова З. Б. // Возможности медикаментозного регулирования нарушений гипоталамо-гипофизарной осн.— Базель, 1983.— С. 134—138.
2. Губернаторов Е. Е., Орлов К. В., Бершинский В. П. и др. // Нов. исслед. по возраст. психол. и физиол.— 1991.— № 2.— С. 83—86.
3. Половое созревание мальчиков / Под ред. Д. В. Колесова.— М., 1985.
4. Babu G. N., Vijayan E. // Brain Res. Bull.— 1984.— Vol. 12.— P. 555—558.

5. Ben-Jonathan N. // *Endocr. Rev.*— 1985.— Vol. 4.— P. 25—63.
6. Brunl J. F., Van Vigt D., Marshall S. et al. // *Life Sci.*— 1977.— Vol. 21.— P. 461—466.
7. Del Pozo E., Brownell J. // *Horm. Metab. Res.*— 1979.— Vol. 10.— P. 143—172.
8. Erle T., Sulyok E., Vargu L. // *Biol. Neonat.*— 1983.— Vol. 44.— P. 219—223.
9. Gluckmann P. D., Grumbach M. M., Kaplan S. // *Endocr. Rev.*— 1981.— Vol. 2.— P. 363—390.
10. Gummet J. W., Lookingland S., Moore K. K. // *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*— 1986.— Vol. 183.— P. 448—453.
11. Guyda H. J., Friesen H. G. // *Pediat. Res.*— 1973.— Vol. 2.— P. 534—540.
12. Lee P., Joffe R. // *J. clin. Endoc. Metab.*— 1974.— Vol. 39.— P. 664—672.
13. Raymond V., Beaulieu M., Labri F. et al. // *Science.*— 1978.— Vol. 200.— P. 1173—1175.
14. Raymond M., Porter J. // *Horm. Res.*— 1985.— Vol. 22.— P. 142—152.
15. Serri O., Kuchel O., Bau N. // *J. clin. Endoc. Metab.*— 1983.— Vol. 56.— P. 255—259.
16. Spitz L., Halperin Y., Shito S. et al. // *Ibid.*— 1981.— Vol. 52.— P. 289—293.

17. Tuomisto J., Mannisto P. // *Pharmacol. Rev.*— 1985.— Vol. 37.— P. 249—332.

Поступила 30.01.92

Ye. Ye. Gubernatorov, G. A. Gherasimov, V. P. Bershinsky, S. A. Pivovarov, K. V. Orlov — AGE-SPECIFIC FEATURES OF DOPAMINERGIC REGULATION OF PROLACTIN SECRETION IN MEN

Summary. Age-specific time course of prolactin secretion and features of dopaminergic regulation of this hormone secretion were studied in boys aged 3 to 15 and in adult men aged 20 to 25. Blood plasma prolactin concentration was found reduced in boys, and this hormone level, characteristic for adults, sets up at the age of 9-11. Dopaminergic regulation of prolactin secretion undergoes three stages in boys: Stage 1 — hyperreaction to introduction of a receptor antagonist at the age of 3 to 8, Stage 2 — at the age of 9 to 11 — reduced reaction to D2 receptor blocking, though this reaction being much higher than in adults, and Stage 3 (at the age of 12-15) — development of a normal reaction characteristic of adults.

© Е. К. КОМАРОВ, 1993

УДК 616.154:577.175.62]-008.61-07:616.453-008.6

Е. К. Комаров

ОСОБЕННОСТИ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ МОНОАМИНЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРАНДРОГЕНЕМИЕЙ

Отдел эндокринологии репродукции женщины (зав.— проф. В. В. Потин) НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта (дир.— проф. Э. К. Айламазян) РАМН, Санкт-Петербург

Повышенная секреция андрогенов надпочечниками является частой причиной гиперандрогении у женщин и встречается приблизительно у 50 % больных с синдромом поликистозных яичников [9]. Патогенез этого нарушения остается недостаточно ясным. Одним из возможных механизмов предполагалось повышение функциональной активности коры надпочечников [10] вследствие нарушения центральной регуляции адренокортикальной функции [3]. Такое предположение согласуется с клиническими наблюдениями развития гирсутизма, аменореи и поликистозных изменений яичников в сочетании с типичными гормональными нарушениями после воздействия стрессорных факторов [1]. Одним из центральных механизмов, осуществляющих запуск стресс-реакции, является активность гипоталамической адренергической системы. В ряде исследований приведены данные о нарушении моноаминергической регуляции у больных с поликистозом яичников. В частности, известны представления о недостаточной дофаминергической ингибиции гонадотропной функции гипофиза при поликистозе яичников [7, 14], о повышении серотониновой активности у больных с поликистозом яичников в сочетании с гиперфункцией надпочечников [4]. Особая трудность при изучении центральных нарушений обмена моноаминов состоит в том, что большинство из них не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому содержание моноаминов в периферической циркуляции не отражает их активность в мозговых структурах. Отечественный препарат этимизол, проникающий через гематоэнцефалический барьер, оказывает стимулирующее влияние на мозговые структуры, регулирующие функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [5], путем активации эндогенных норадреналина,

дофамина и серотонина [6]. Задачей настоящей работы явилось изучение гипоталамической моноаминергической регуляции функции коры надпочечников с помощью пробы с этимизолом у больных с гиперандрогенемией.

Материалы и методы

Обследована 31 больная в возрасте от 18 до 35 лет с гирсутизмом и различными нарушениями менструальной функции (аменорея — у 2 больных, олигоменорея — у 19, ановуляция или недостаточность лютеиновой фазы цикла — у 10). Бесплодие наблюдалось у 11 женщин. У 6 больных имелось ожирение I—II степени. Контрольную группу составили 10 женщин в возрасте 18—37 лет без признаков андрогенизации и нарушений менструальной и репродуктивной функций. Пробу с этимизолом проводили путем внутривенного введения 5 мл 1,5 % раствора непосредственно после взятия крови для гормональных исследований в базальных условиях. Повторное взятие крови производилось через 15, 30 и 90 мин после введения этимизола. Определяли содержание в крови пролактина (ПРЛ), кортикотропина (АКТГ) и кортизола (К) радиоиммунологическим методом. Для выяснения роли отдельных моноаминергических систем у 23 больных проба с этимизолом была проведена повторно через 1 нед на фоне предварительного применения в течение 3 сут блокатора серотониновых рецепторов ципрогептадина (перитол) по 4 мг каждые 6 ч (7 больных), блокатора дофаминергических рецепторов метоклопрамида по 10 мг 4 раза в сутки (9 больных) и предшественника дофамина левопа по 250 мг каждые 6 ч (7 больных). С интервалом не менее 1 нед от времени проведения пробы с этимизолом проводилась стандартная проба с 2 мг дексаметазона, во время которой исследовали содержание тестостерона (Т) в крови радиоиммунологическим методом. Всем больным проводилось ультразвуковое исследование матки и яичников. Полученные результаты обработаны статистически методом Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

У 10 больных при исследовании установлена обычная форма синдрома поликистозных яичников (ПКЯ). У всех больных этой группы ультра-