

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. // *Pediatr. 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. Reymond 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 I., 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 гиперандрогенемии 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 адrenoкортикальной 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-

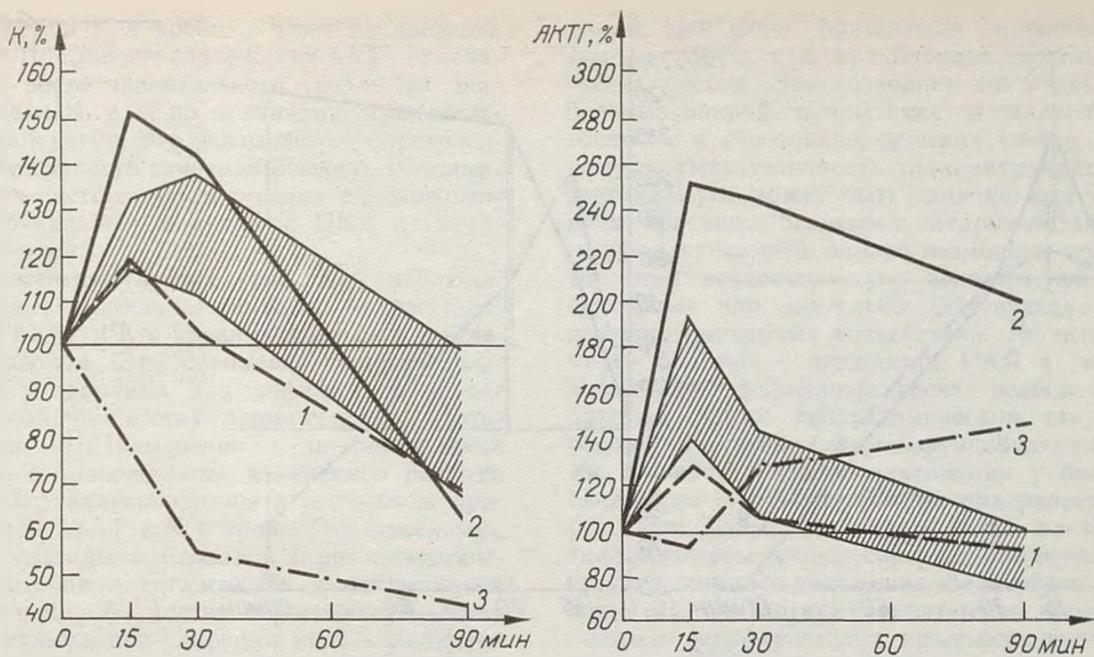


Рис. 1. Динамика содержания К и АКТГ в крови (в % к исходному уровню) во время пробы с этимизолом у больных с обычной формой ПКЯ (1), ПКЯ с надпочечниковым компонентом гиперандрогемии (2), ПКЯ с гиперпролактинемией (3) и у здоровых женщин контрольной группы (заштрихованная область; $M \pm m$).

звуковым методом определялись увеличенные и поликистозно-измененные яичники. Экскреция 17-КС с мочой составляла $57,0 \pm 3,4$ мкмоль/сут и достоверно превышала соответствующий показатель в контрольной группе ($36,1 \pm 6,9$ мкмоль/сут).

Содержание Т в крови $2,75 \pm 0,61$ нмоль/л достоверно ($p < 0,02$) превышало показатель в контрольной группе ($1,42 \pm 0,15$ нмоль/л), а снижение его при пробе с дексаметазоном достигало лишь $86,7 \pm 5,3$ % от исходного уровня. Содержание ПРЛ в крови у больных этой группы составляло $269,5 \pm 49,5$ мМЕ/л и соответствовало нормальным величинам ($376,7 \pm 31,1$ мМЕ/л). У 8 больных синдром ПКЯ сочетался с функциональной гиперпролактинемией, достигавшей в среднем уровня $1006,0 \pm 191,8$ мМЕ/л. Экскреция 17-КС с мочой ($50,9 \pm 9,2$ мкмоль/сут) и содержание Т в крови ($2,89 \pm 0,47$ нмоль/л) у больных этой группы достоверно не отличались от соответствующих показателей в группе больных с обычной формой синдрома ПКЯ. У 13 больных синдром ПКЯ сочетался с надпочечниковым компонентом гиперандрогемии. Экскреция 17-КС с мочой у больных этой группы составляла $94,8 \pm 12,9$ мкмоль/сут и достоверно превышала показатель в контрольной группе ($p < 0,01$) и в группе больных с обычной формой ПКЯ ($p < 0,01$). Содержание Т в крови ($2,00 \pm 0,25$ нмоль/л) не отличалось от уровня в контрольной группе, а подавление его дексаметазоном достигало $57,4 \pm 9,7$ % от исходного уровня, что достоверно ($p < 0,02$) превышало степень подавления в группе больных с обычной формой ПКЯ. Содержание ПРЛ в крови у больных этой группы ($290,5 \pm 48,4$ мМЕ/л) достоверно не отличалось от показателя в контрольной группе.

Результаты пробы с этимизолом у больных с гиперандрогемией и у здоровых женщин представлены на рис. 1. Как видно, введение этими-

зола вызывает у здоровых лиц кратковременное повышение уровня АКТГ и К в крови, после чего он постепенно снижается до исходных величин и ниже. У больных с обычной формой синдрома ПКЯ реакция АКТГ и К на введение этимизола не отличалась от реакции в контрольной группе. У больных с синдромом ПКЯ и сопутствующей надпочечниковой гиперандрогемией в ответ на введение этимизола отмечался достоверно более высокий прирост содержания АКТГ и К в крови по сравнению с реакцией в контрольной группе и в группе больных с обычной формой синдрома ПКЯ. Поскольку этимизол потенцирует использование собственных эндогенных резервов моноаминов, можно полагать, что у больных с ПКЯ и сопутствующей надпочечниковой гиперандрогемией исходно повышена функциональная активность гипоталамических трансмиссерных систем, регулирующих функцию коры надпочечников. В отличие от контрольной группы содержание АКТГ в крови у больных с ПКЯ и надпочечниковой гиперандрогемией оставалось повышенным до конца пробы, что не может рассматриваться как следствие воздействия этимизола, так как содержание К в крови начинает снижаться после 30 мин пробы. Длительно сохраняющийся повышенный уровень АКТГ в крови в этих условиях является результатом стимулирующего воздействия снижающимся уровнем К по механизму отрицательной обратной связи — его компонента, чувствительного к скорости изменения содержания К в крови. Этот компонент обратной связи опосредуется выделением кортиколиберина из центров гипоталамуса [8]. Высокая чувствительность этого механизма, по-видимому, является специфической особенностью больных с надпочечниковой гиперандрогемией.

У больных с синдромом ПКЯ и сопутствующей гиперпролактинемией не наблюдалось увеличения

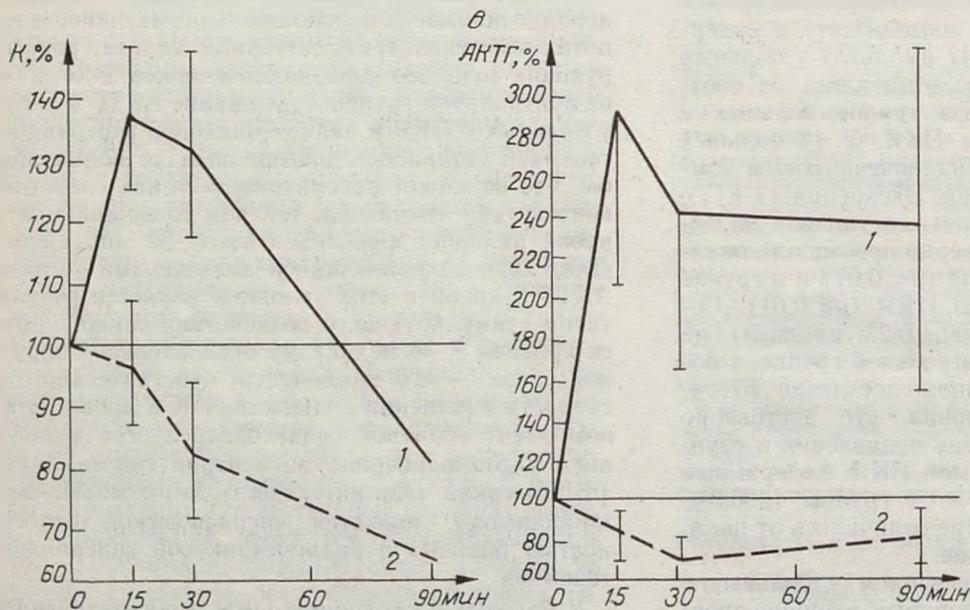
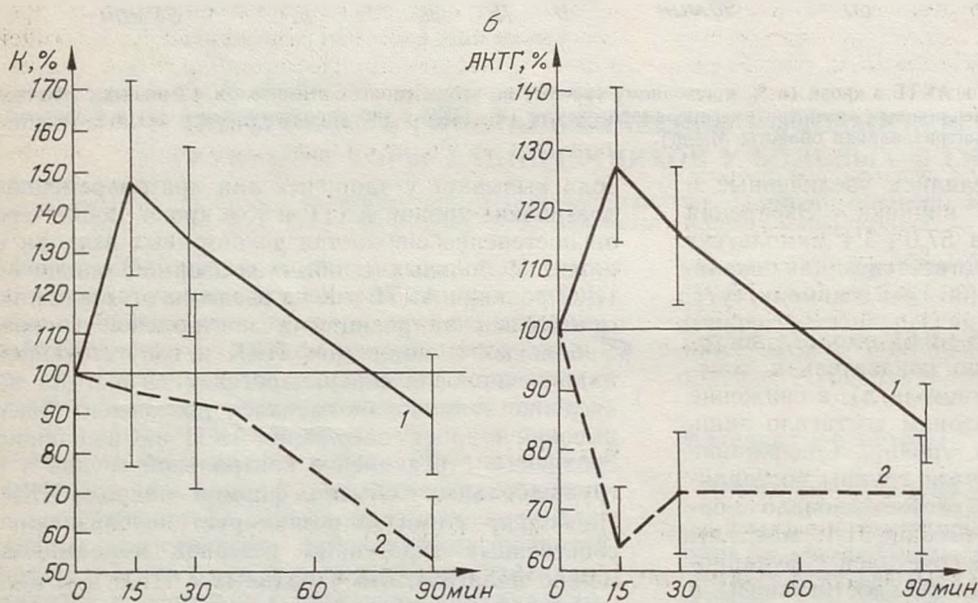
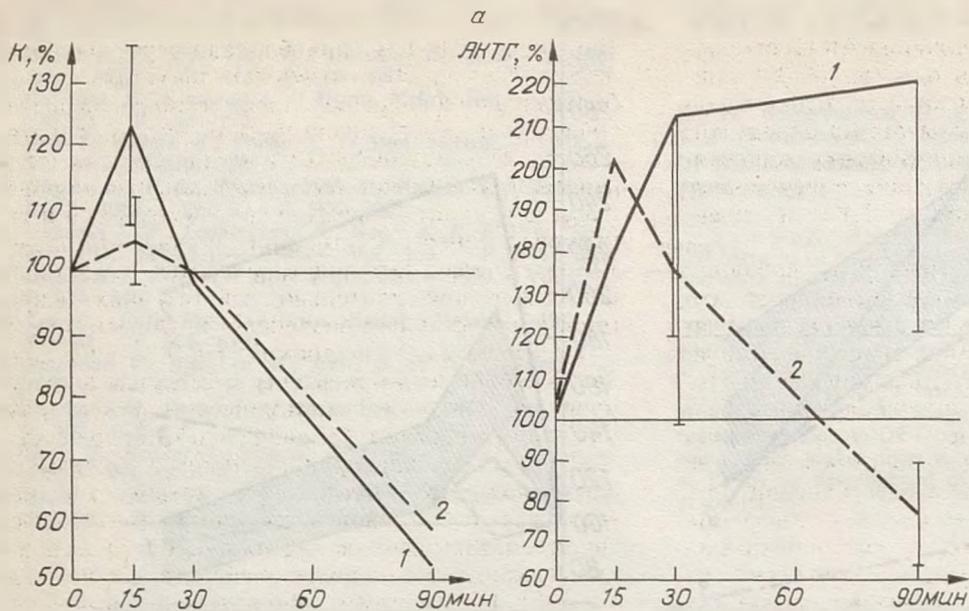


Рис. 2. Динамика содержания К и АКТГ в крови (в % к исходному уровню) во время пробы с этимизолом у больных с ПКЯ до (1) и на фоне приема (2) левопра (а), ципрогептадина (б), метоклопрамида (в).

уровня АКТГ и К в крови в ответ на введение этимизола. Повышение содержания АКТГ отмечалось лишь после значительного (на 50 %) снижения уровня К, т. е. по механизму отрицательной обратной связи. Это указывает на определенную недостаточность гипоталамических моноаминергических систем, регулирующих аденокортикальную функцию у больных с ПКЯ и гиперпролактинемией.

При применении левопы (рис. 2, а) наблюдается лишь незначительное снижение прироста содержания АКТГ и К в крови в ответ на стимуляцию этимизолом. Это совпадает с представлением, что у здоровых лиц дофамин не играет существенной роли в стимуляции секреции кортиколиберина. Применение ципрогептадина (рис. 2, б) сопровождалось изменением реакции на этимизол, заключающимся в устранении прироста уровня АКТГ и К в крови. Эти изменения, вероятно, связаны с блокадой серотонинергических рецепторов и согласуются с полученными ранее данными об участии серотонинергических систем в стимуляции секреции кортиколиберина [13]. Ципрогептадин оказывает ингибирующее действие на вызванное серотонином выделение кортиколиберина, но не влияет на стимулируемую кортиколиберинемией секрецию АКТГ гипофизом [12].

Итак, результаты пробы с этимизолом у больных с синдромом ПКЯ и надпочечниковой гиперандрогемией могут рассматриваться как проявления повышенной активности гипоталамических серотонинергических систем, регулирующих секрецию кортиколиберина, и, таким образом, гиперандрогемия у больных этой группы является следствием повышенной функциональной активности системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников.

Известно, что серотонинергические механизмы опосредуют стимулирующее влияние стрессорных воздействий, в частности инсулиновой гипогликемии, на секрецию ПРЛ. Поэтому возможно, что часто наблюдаемая гиперпролактинемия у больных с надпочечниковым компонентом гиперандрогемии является также следствием повышенной активности серотонинергических трансмиссивных систем гипоталамуса, регулирующих секрецию ПРЛ. Блокада дофаминергических рецепторов метоклопрамидом (рис. 2, в) сопровождалась устранением прироста уровня АКТГ и К в крови в ответ на введение этимизола. Имеются данные, что метоклопрамид при внутривенном введении оказывает стимулирующее действие на секрецию АКТГ и К, опосредуемое кортиколиберинемией [11]. Повторная стимуляция кортиколиберинемией секреции АКТГ сопровождается угнетением чувствительности кортикотрофов к повторному введению кортиколиберина [15]. По-видимому, сходный механизм наблюдается при применении метоклопрамида перед пробой с этимизолом. Аналогичный тип реакции на этимизол наблюдался у больных с синдромом ПКЯ и гиперпролактинемией (см. рис. 1), на основании чего можно считать, что у больных этой группы имеется недостаточность дофаминергических систем гипоталамуса. Однако тип реакции на этимизол у больных с синдромом ПКЯ и гиперпролактинемией также совпадает с типом реакции на этимизол, прово-

димой на фоне применения ципрогептадина (см. рис. 2, б), т. е. при блокаде серотонинергических систем. Это позволяет допустить, что у больных данной группы имеется также недостаточность и серотонинергических систем гипоталамуса. Недостаточность трансмиссивных систем гипоталамуса может быть изначальным нарушением, присущим больным с синдромом ПКЯ и гиперпролактинемией, однако возможно, что развитие этой недостаточности является следствием повторных или длительно действующих нейrogenных стрессорных воздействий. Не исключено, что у больных с синдромом ПКЯ и гиперпролактинемией дофаминергическая недостаточность присуща также гипоталамическим структурам, входящим в состав тубероинфундибулярной системы. Развитие гиперпролактинемии у больных с синдромом ПКЯ обычно рассматривается как результат избыточной стимуляции лактотрофов гипофиза повышенным содержанием эстрогенов в крови, однако это положение убедительно не доказано [2]. Отсутствуют наблюдения повышенной частоты периферических пролиферативных процессов у больных с ПКЯ при сопутствующей гиперпролактинемии. Несмотря на то что гиперэстрогемия характерна для большинства больных с синдромом ПКЯ, гиперпролактинемия развивается лишь приблизительно у $1/3$ больных. Полученные данные показывают, что развитие гиперпролактинемии у части больных с синдромом ПКЯ может быть опосредовано гипоталамической дофаминергической недостаточностью, снижением дофаминергического торможения лактотропной функции гипофиза и повышением чувствительности лактотрофов к циркулирующему уровню эстрогенов.

Выводы

1. У больных с обычной формой синдрома ПКЯ реакция АКТГ и К на введение этимизола не отличалась от типа реакции в контрольной группе.

2. У больных с синдромом ПКЯ и надпочечниковой гиперандрогемией наблюдается повышенная реакция АКТГ и К на введение этимизола, которая устраняется серотониновым антагонистом ципрогептадином. Это свидетельствует о том, что надпочечниковый компонент гиперандрогемии обусловлен повышенной активностью серотонинергических гипоталамических систем, регулирующих секрецию кортиколиберина, и, следовательно, гиперандрогемия является результатом повышенной функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

3. Наблюдаемая у больных с надпочечниковой гиперандрогемией гиперпролактинемия, возможно, обусловлена повышенной активностью гипоталамических серотонинергических систем, регулирующих секрецию ПРЛ, что подтверждается результатами функциональных проб.

4. У больных с синдромом ПКЯ и сопутствующей гиперпролактинемией реакция АКТГ и К на введение этимизола отсутствовала. Подобный тип реакции на введение этимизола наблюдался при блокаде серотониновой активности ципрогептадином и при блокаде дофаминергических рецепторов метоклопрамидом. Это свидетельствует о том, что у больных с синдромом ПКЯ и сопутствующей

гиперпролактинемией имеется недостаточность серотонинергических и дофаминергических трансмисмиттерных систем гипоталамуса.

15. Schopohl J., Hauer A., Kaliebe T. et al. // Acta endocr. (Kbh.).— 1986.— Vol. 112, N 2.— P. 157—165.

Поступила 01.04.91

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданова Е. А. // Акуш. и гин.— 1981.— № 7.— С. 6—8.
2. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Шилин Д. Е. // Пробл. эндокринол.— 1988.— № 2.— С. 75—83.
3. Комаров Е. К. // Латвийское науч. о-во эндокринологов: Симпозиум: Тезисы докладов.— Рига, 1988.— С. 101—102.
4. Коренева Г. П., Шикаева Ф. В., Ефименко Н. Ф. // Акуш. и гин.— 1982.— № 2.— С. 21—23.
5. Рыженков В. Е., Бехтерева Н. П., Сапронов Н. С. // Фармакол. и токсикол.— 1971.— № 2.— С. 189—191.
6. Сапронов Н. С. // Там же.— 1979.— № 3.— С. 216—221.
7. Cumming D. C., Reid R. L., Quigley M. E. et al. // Clin. Endocr.— 1984.— Vol. 20, N 6.— P. 643—648.
8. Jones M. T. (1978). Цит. по: Feek C. M., Marante D. J., Edwards C. R. W. // Clin. Endocr. Metab.— 1983.— Vol. 12, N 3.— P. 597—618.
9. Lobo R. A. // Obstet. Gynec. Clin. N. Amer.— 1987.— Vol. 14, N 4.— P. 955—977.
10. Maroulis G. B. // Fertil. and Steril.— 1981.— Vol. 36, N 3.— P. 273—305.
11. Nishida S., Matsuki M., Adachi N. et al. // J. clin. Endocr.— 1987.— Vol. 65, N 5.— P. 995—1001.
12. Peiletier G., Desy L. // Cell Tiss. Res.— 1979.— Vol. 196.— P. 525—528.
13. Petraglia F., Facchinetti E., Martignoni E. et al. // J. clin. Endocr.— 1984.— Vol. 59, N 6.— P. 1138—1142.
14. Quigley M. E., Rakoff J. S., Yen S. S. C. // Ibid.— 1981.— Vol. 52, N 2.— P. 231—234.

© А. Б. ОКУЛОВ, Б. Б. НЕГМАДЖАНОВ, 1993

УДК 616.697-089

А. Б. Окулов, Б. Б. Негмаджанов

СЕКСТРАНСФОРМАЦИОННЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ НАРУШЕНИИ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Отдел детской хирургии (зав.— доктор мед. наук А. Б. Окулов) Центрального института усовершенствования врачей, детская городская больница № 7, Москва

В проблеме репродукции человека тесно переплетаются биологические, медицинские, социальные и философские аспекты. Формирование на ее основе науки о поле, расширение и углубление исследований в этой области связано с неблагоприятной демографической ситуацией. По данным ВОЗ, частота бесплодных браков составляет 12—16% [2]. В нашей стране ежегодно регистрируется до 2 млн подобных пар [2]. Это не может не отражаться на демографии, на решении задач, стоящих перед ней. Эти задачи невозможно решать без проведения исследований в области регуляции рождаемости, контрацепции, изучения наследственных заболеваний, влияния внешних воздействий на потомство. Эпидемиологический анализ показывает, что одной из причин бесплодия, ограничивающего выполнение основной видовой функции человека, являются приобретенные, врожденные (чаще) и наследственно обусловленные поражения репродуктивной системы.

В организации помощи больным с этой патологией в ее изучении возникает сложное, но объяснимое положение. Дело в том, что в силу исторических обстоятельств у нас сложилась наука о репродуктивной системе женщины [2] со всеми вытекающими организационными решениями. Вместе с тем наука о поле, о продолжении рода не может быть не ущербной, если в медицинском отношении искусственно отдается предпочтение жен-

ской половине. Мужская часть населения, в том числе дети, лишены специализированной помощи, тогда как различные формы поражения репродуктивной системы у них встречаются, к сожалению, не реже, чем у девочек и женщин. К примеру, гипогонадизм в мужской популяции составляет 3%, крипторхизм у недоношенных — 30%, у доношенных — 4%, частота синдрома Клайнфельтера — 1 на 300—500 новорожденных, синдрома Шерешевского — Тернера — 1 на 500—20 000 новорожденных [2] и т. п. Большинство больных с теми или иными поражениями нуждаются в хирургическом лечении, постоянном медицинском наблюдении и помощи от рождения до окончания репродуктивного периода.

Анализ собственных наблюдений, а также данных литературы показывает, что повышение хирургической активности сопровождается заметным увеличением числа неудовлетворительных результатов. Так, почти у 90% больных, поступивших к нам из других лечебных учреждений, выявляются те или иные нарушения в результате лечебно-диагностических и тактических ошибок. Проявляются они зачастую не сразу, а по достижении больными репродуктивного периода и социальной активности.

Особо отметим заболевания, лечение которых сопровождается осложнениями и опосредованно ведет к ограничению фертильности. Прежде всего