3. *Волкова О. В., Елецкий Ю. К.* Основы гистологии и гистологической техники.— М., 1982.— С. 292.
4. *Гульянц Э. С.* // Пробл. эндокринол.— 1975.— № 3.— С. 110.
5. *Коровкин Б. Ф.* // Вестн. АМН СССР.— 1982.— № 9.— С. 69.
6. *Поленов А. Л.* Гипоталамическая нейросекреция.— Л., 1971.— С. 89.
7. *Покровский А. А., Тутельян В. А.* Лизосомы.— М., 1976.— С. 13.
8. *Хусинов А. А., Курамбаев Я. К., Зинева Д. Х.* // Нарушение механизмов регуляции и их коррекция.— М., 1989.— Т. 1.— С. 217.
9. *Burston M. S.* Enzyme Histochemistry and its Application in the Study of Neoplasm.— New York, 1962.
10. *Eranko O.* // Acta physiol. scand.— 1951.— Vol. 24, N 1.— P. 6

Поступила 26.03.92

N. K. Shamsiyeva, A. A. Khusinov — ACTIVITIES OF THE ANTERIOR HYPOTHALAMUS NEUROSECRETORY NUCLEAR ENZYMES IN EXPOSURE TO ORGANOPHOSPHORUS COMPOUNDS

Summary. Under study were activities of glycolysis enzymes: LDH, Crebs' cycle — SDH, those of electron transport system — NAD and NADP-diaphorase, and of the hydrolytic enzymes, acid and alkaline phosphatases in the hypothalamus, as were morphofunctional shifts in these enzymes' activities in poisoning with organophosphorus compounds. The experiments were carried out in 72 white male outbread rats weighing 180-200 g, that were administered PHOS antio (an organophosphorus compound) in a daily dose of 0.1 LD_{50} for 30 days. Early dates of poisoning were associated with an essential rise of the redox enzymes and a lowering of the hydrolytic enzymes levels, this being parallelled by morphologic signs of activation of the neurosecretory cells. Later high levels of neurosecretory material in the neurosecretory nuclei and reduced counts of neurosecretory cells were coupled with almost all the enzymes' activities lowering. This permits a conclusion that changed activities of the enzymic systems may be one of the pathogenetic mechanisms and possible causes of neurosecretory cell dysfunction in pesticide poisonings.

ОБЗОРЫ

© В. Н. БАБИЧЕВ, Т. В. ЕЛЬЦЕВА, 1993

УДК 618.179-02:615.356]-07

В. Н. Бабичев, Т. В. Ельцева

ВИТАМИНЫ И ИХ РОЛЬ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Лаборатория физиологии эндокринной системы (руководитель — проф. В. Н. Бабичев) Эндокринологического научного центра (дир — член-корр. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Необходимость анализа данных литературы о роли витаминов в нормальном функционировании репродуктивной системы логически вытекает из общей постановки вопроса о механизмах ее центральной регуляции. Витамины, как и гормоны, являются высокоактивными соединениями, причастными к работе всех звеньев регуляции гонадотропной функции гипофиза на уровне как гипоталамуса, так и гипофиза и половых желез. Такой витамин, как D_3 с его общегенерализованным действием, может быть рассмотрен как аналог гормонов, принимающих участие в реализации гормональных эффектов на всех уровнях. Большой интерес у эндокринологов-клиницистов проявляется и к другим жирорастворимым витаминам, какими являются витамины А и Е.

Исходя из вышеизложенного, нами была предпринята попытка описать существующие концепции относительно роли витаминов в нормальном функционировании репродуктивной системы, механизмах их действия и значимости использования их в терапевтических целях.

Витамин D_3. Максимальный интерес у исследователей в плане изучения роли витаминов в системе репродукции вызывает витамин D_3. Витамин D_3, совместно с кальцитонином и тиреоидными гормонами, необходим для сохранения гомеостаза кальция и фосфора. К настоящему времени известно, что витамин D_3 влияет на процессы ионного транспорта в таких органах-мишенях его действия, как кишечник, почки и костная ткань [56]. Механизм действия одного из производных витамина D_3, а именно $1,25(OH)_2D_3$, являющегося наиболее биологически активным, аналогичен действию стероидных гормонов [22]. Инициация его действия внутри клетки начинается со связывания его со специфическим цитоплазматическим рецептором. Такие рецепторы обнаружены в кишечнике и других тканях [55].

Исследования последних лет, проведенные на органах и тканях млекопитающих, выявили рецепторы к $1,25(OH)_2D_3$ в костной ткани [14], почках [18], околощитовидных железах [37], гипофизе [35], молочных железах и коже [19], половых железах [36], а также в некоторых опухолевых клеточных линиях, в частности в остеогенной саркоме [49], и MCF-7, клетках опухоли молочной железы [25].

Хотя функции $1,25\ (OH)_2D_3$ еще до конца не раскрыты, наличие рецепторов к нему во многих тканях и органах, не связанных непосредственно с регуляцией метаболизма кальция и фосфора, ставит перед исследователями вопрос о специфическом значении данного соединения в регуляции различных системных реакций организма, и в частности в контроле репродукции.

В опубликованной в последние годы литературе, посвященной проблеме влияния витамина D_3 на репродуктивную функцию, нам представляется целесообразным выделить и рассмотреть ряд аспектов, в которых обмен витамина D_3 в организме и его действие на органы-мишени связаны с регуляцией репродукции самым непосредственным образом. К таковым можно отнести модуляцию активности гидроксилаз витамина D_3 эстрогенами, его роль в процессах роста и дифференцировки клеток, а также витамин D_3 — как гормональный мессенджер солнечного света.

Чтобы приобрести биологическую активность витамин D_3 должен дважды гидроксилироваться, сначала в печени 25-гидроксилазой, а затем в почках 1α-гидроксилазой, в результате чего образуется активный метаболит витамина — $1,25\ (OH)_2D_3$ [23].

Активность 1α-гидроксилазы, как было показано в ряде исследований, находится под контролем многих факторов, в том числе и гормонов. Основным эндокринным модулятором синтеза $1,25\ (OH)_2D_3$ являются паратгормон [59] и эстрогены [66]. Эти данные представляются весьма существенными для понимания патофизиологических процессов при нарушении функции почек, гипопаратиреозе, постменопаузальном остеопорозе.

Имеется весьма значительное число данных, подтверждающих, что одной из причин вышеперечисленных заболеваний является нарушение процессов активного захвата кальция из просвета кишечника [24]. Эстрогены и прогестерон стимулируют 1α-гидроксилазу почек курицы, обеспечивая высокий уровень $1,25\ (OH)_2D_3$ в крови, что в свою очередь приводит к улучшению утилизации кальция и способствует образованию яичной скорлупы [12]. Заметное повышение активности почечной 1α гидроксилазы наблюдается у цыплят и петушков при инъекции им эстрогенов и гестагенов [66]. Что касается человека, то исследования, проведенные у женщин, страдаю-

щих постменопаузальным остеопорозом, показали, что только препараты эстрогенов в комбинации с гестагенами восстанавливали процессы всасывания кальция в кишечнике, в то время как плацебо было неэффективно [8]. Так как всасывание кальция находится под контролем 1,25 $(OH)_2D_3$, то можно предполагать, что увеличение поглощения кальция под влиянием гормональных препаратов является следствием повышения продукции 1,25 $(OH)_2D_3$. Действительно, недавно было обнаружено прямое действие эстрогенов на синтез 1,25 $(OH)_2D_3$ в почке человека [17]. Эти факты позволяют сделать вывод о том, что снижение продукции биологически активного производного витамина D_3 как следствие снижения эстрогенной активности яичников является основной причиной развития постменопаузального остеопороза. Однако применение эстрогенных препаратов для лечения данного заболевания ограничено их побочными эффектами [62]. В связи с этим большое значение имеет использование 1,25 $(OH)_2D_3$, который в количестве 1 мкг в день является эффективным и хорошо переносимым средством терапии данного заболевания [9]. Положительный прогноз для применения этого метода лечения постменопаузального остеопороза дают результаты исследования, показавшего повышение в крови уровня остеокальцитонина (белка, связывающего кальций) у престарелых людей после терапии витамином D_3 [31].

Однако еще более важен витамин D_3 для развивающегося организма. Одной из лучших моделей для понимания эффектов 1,25 $(OH)_2D_3$ на геномном уровне являются исследования молекулярных процессов экспрессии витамин D-зависимых кальцийсвязывающих белков ($КСБ_{9Да}$ или $КСБ_{28Да}$), которые являются наиболее изученными маркерами активности 1,25 $(OH)_2D_3$ [26]. Эти протеины экспрессируются в различных тканях организма с разной степенью специфичности, например, у цыплят экспрессия $КСБ_{28Да}$ в кишечнике полностью зависит от присутствия 1,25 $(OH)_2D_3$, но эта зависимость гораздо менее выражена в почках и совершенно отсутствует в мозге [40]. Таким же образом 1,25 $(OH)_2D_3$ регулирует экспрессию $КСБ_{9Да}$ в кишечнике и почках крыс, но не влияет на таковую в плаценте и мозге [67].

При изучении чувствительности к двум основным метаболитам витамина D_3 — 1,25 $(OH)_2D_3$ и 24,25 $(OH)_2D_3$ — в эмбриональном и неонатальном периодах развития в некоторых тканях организма крысы установлено, что хондробласты, клетки почек, мозжечка и гипофиза сначала чувствительны к 24,25 $(OH)_2D_3$, а впоследствии — к 1,25 $(OH)_2D_3$ [63]. Эти данные позволяют предположить, что 24,25 $(OH)_2D_3$ действует как фактор созревания в периоде эмбриогенеза, возможно, индуцируя синтез рецепторов к 1,25 $(OH)_2D_3$ и одновременно способствуя ингибированию синтеза своих собственных рецепторов [63].

К настоящему времени установлено, что 1,25 $(OH)_2D_3$ участвует в регуляции экспрессии большого числа генов как связанных, так и не связанных с поддержанием гомеостаза кальция [36]. Эти факты значительно расширяют границы изучения 1,25 $(OH)_2D_3$ в эндокринологии. Эффекты этого кальциотропного гормона, а точнее многофункционального стероидного гормона, включают регуляцию клеточного роста, пролиферации и дифференцировки многих тканей. В этом плане следует упомянуть взаимодействие 1,25 $(OH)_2D_3$ и иммунной системы. Ранее считалось, что синтез 1,25 $(OH)_2D_3$ осуществляется только в почках и плаценте [71]. В последнее время показано, что активированные моноциты и макрофаги также способны синтезировать 1,25 $(OH)_2D_3$ [60]. Более того, моноциты и лимфоциты имеют рецепторы к 1,25 $(OH)_2D_3$, который влияет на процессы дифференцировки этих клеточных линий [50]. В связи с тем что между эндокринной и иммунной системами организма имеются тесные взаимоотношения, можно сделать вывод о важном значении витамина D_3 в терапии многих заболеваний. Особенно следует подчеркнуть его ингибиторное влияние на рост опухолевых клеток молочной железы. Ряд данных подтверждает концепцию опосредования ростингибирующего эффекта витамина D_3 через рецепторный механизм [54]. Также показано, что 1,25 $(OH)_2D_3$ способен модулировать процессы роста опухолевых клеток молочной железы в зависимости от действия половых стероидов [16].

Клетки опухоли гипофиза (GH_3), которые спонтанно синтезируют и секретируют пролактин и гормон роста, в свою очередь являются подходящей моделью для изучения механизма действия 1,25 $(OH)_2D_3$. Обнаружение рецепторов к 1,25 $(OH)_2D_3$ в ткани GH_3 подтверждает предположение о существовании петли обратной связи между почками и аденогипофизом в контроле секреции пролактина [34]. Влияние 1,25 $(OH)_2D_3$ на секрецию пролактина и гормона роста в свою очередь находится под контролем тиролиберина и соматостатина, двух важных регуляторов секреции пролактина, причем для проведения эффекта 1,25 $(OH)_2D_3$ необходим экстраклеточный кальций [53].

Известно, что увеличение концентрации экстраклеточного кальция специфически повышает синтез пролактин-мРНК и пролактина в GH_3-клетках, содержащихся в бескальциевой среде [72]. Кроме того, есть данные, что 1,25 $(OH)_2D_3$ усиливает действие Ca^{2+} на синтез пролактин-мРНК [70]. Суммируя результаты этих исследований, можно сделать вывод, что действие 1,25 $(OH)_2D_3$ заключается в том, что, облегчая транспорт экстраклеточного кальция внутрь клетки, он тем самым оказывает влияние на транскрипцию гена пролактина и/или стабильность мРНК. Проводя аналогию между индукцией синтеза белков, связывающих кальций, в клетках слизистой кишечника под влиянием 1,25 $(OH)_2D_3$ и действием витамина на GH_3-клетки, можно предположить, что индуктивный эффект 1,25 $(OH)_2D_3$ в отношении Ca^{2+}-связывающих белков является общим свойством, присущим данному витамину, посредством которого он влияет на активность самых разнообразных клеток [34].

В связи с этим следует упомянуть, что Ca^{2+}-зависимые механизмы участвуют в модуляции активности ферментов метаболизма циклических нуклеотидов, фосфорилировании белков, регуляции секреторной функции клетки, мышечном сокращении, сборке микротубул, метаболизме гликогена, транспорте ионов. Также Ca^{2+}-зависимый механизм необходим для биосинтеза стероидов в семенниках и надпочечниках [42], для стимулируемой ЛГ секреции как тестостерона клетками Лейдига [41], так и эстрогенов овариальными клетками [69], для гонадотропин-рилизинг-гормонстимулируемого освобождения ЛГ из клеток гипофиза.

Нам представляется весьма интересной гипотеза W. Stumpf, M. Denny [65], согласно которой 1,25 $(OH)_2D_3$ можно рассматривать как «гелиогенный гормон», обеспечивающий совместно со своим антагонистом «гормоном темноты» — мелатонином адекватную реакцию организма к условиям окружающей среды. Синтез и действие 1,25 $(OH)_2D_3$ зависят от количества света, проникающего в кожу и регулирующего метаболизм витамина в печени, почках и коже. Авторадиографическими методами исследования показано, что мишенями 1,25 $(OH)_2D_3$ являются мозг, гипофиз, щитовидная железа и паращитовидная железа, тимус, плацента, молочные железы, поджелудочная железа, надпочечники, половые железы, почки, кишечник [65]. Действие 1,25 $(OH)_2D_3$ на клетки-мишени организма модулируется рядом факторов: продукцией в печени специфических белков, связывающих 1,25 $(OH)_2D_3$, уровнем мелатонина в крови, степенью пигментации кожи, нейроэндокринным эффектом видимого света и температурой. Таким образом, влияние света как фактора внешней среды на процессы репродукции опосредуется не только визуальным освещением, но и коротковолновым, через синтез 1,25 $(OH)_2D_3$ в коже и его действие в организме. Связывание 1,25 $(OH)_2D_3$ в ядре клеток ряда органов и действие данного соединения на уровень гормонов в крови показывают, что 1,25 $(OH)_2D_3$ следует рассматривать не только как регулятор метаболизма кальция, но и как соматотропный активатор с выраженным действием на рост, развитие и репродукцию [65] Этот вывод подтверждают данные о кооперативном действии 1,25 $(OH)_2D_3$ и эстрогенов в регуляции репродуктивной функции, синхронном изменении уровня 1,25 $(OH)_2D_3$ и эстрогенов в крови во время менструального цикла, полового созревания, лактации, беременности [65]. По аналогии с организующим и активационным эффектами действия половых стероидов на систему регуляции гонадотропной функции гипофиза и полового поведения таковые предполагаются и для стероидного гелиогенного гормона 1,25 $(OH)_2D_3$ [65]. Так, 1α-гидроксилирование 25 (OH)-холекальциферола было обнаружено в плаценте и почках плода у многих видов млекопитающих. Результаты авторадиографических исследований показали, что 1,25 $(OH)_2D_3$ легко проникает через плаценту, после чего его можно обнаружить в таких органах плода, как почки, панкреатическая железа, кожа, кости скелета, зубы.

Предполагается, что с изменением в крови уровня 1,25 $(OH)_2D_3$ связаны видоспецифичность биологических ритмов плода, возраст наступления менархе, регуляция овуляции и фертильности, что обеспечивает подготовленность организма к репродукции и рождению потомства [65].

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные о взаимодействии витамина D_3 с репродуктивной функцией, его влиянии на многие жизненно важные процессы открывают перед исследователями и врачами-клиницистами широкие перспективы. Сейчас ученые исследуют аналоги витамина D_3, применение которых позволит устранить такой нежелательный побочный эффект, как гипокальциемия, и обеспечит возможность более полного изучения роли 1,25 $(OH)_2D_3$ в

пролиферации и дифференцировке клеток, а также использование данного соединения для практической медицины [7].

Витамин Е

Существование в пище факторов, которые могут влиять на репродукцию, впервые было установлено в 1922 г. [27]. Особое внимание исследователей привлекли к себе производные бензпирена, в совокупности названные токоферолами, или витамином Е.

Витамин Е необходим для сперматогенеза у ряда животных, включая млекопитающих, птиц, рыб и насекомых [4, 45, 47]. При отсутствии в пище витамина Е у цыплят, крыс, хомяков, кроликов, морских свинок, собак, кошек, свиней и обезьян наблюдается дегенерация сперматогенных клеток [43—45]. У самцов крыс исключение из пищи витамина Е в первую очередь затрагивает сперматогенез, но не влияет на функцию клеток Лейдига [43—45]. Известно, что нарушение сперматогенной функции семенников можно предотвратить, если проводить терапию витамином Е не позже 20-го дня после его исключения из пищи, в более поздние сроки повреждение дифференцировки сперматогенных клеток становится необратимым [43—45]. Этот факт свидетельствует о том, что витамин Е-зависимые процессы на определенных стадиях сперматогенеза запрограммированы в препубертатном периоде развития. Гистологические изменения в строении семенников у самцов крыс, лишенных витамина Е, можно наблюдать только по достижении ими возраста 2,5—3 мес. [43]. Таким образом, дегенеративные процессы, характеризующие нарушение сперматогенеза, а именно: неподвижность сперматозоидов, ядерный хромолиз сперматид и вторичных сперматоцитов, слущивание и расплавление стволовых клеток, требуют для своего завершения 2—3 нед. Однако в течение этого периода и до 14-недельного возраста не наблюдается различий между опытной и контрольной группами самцов крыс в содержании тестостерона в плазме крови, в размерах семенных пузырьков, а также их способности синтезировать цитрат, который является основным источником энергии для сперматозоидов, а также в уровне фолликулостимулирующего гормона в плазме крови, который в обеих группах синхронно повышается и достигает пиковых величин к 5—6-месячному возрасту, а затем постепенно снижается. В этот период не нарушается синтез ингибина в клетках Сертоли [20]. На основании этих данных был сделан вывод, что нейроэндокринная регуляция гонадотропной функции гипофиза по механизму отрицательной обратной связи (между продукцией фолликулостимулирующего гормона и ингибина) не нарушена при лишении животных витамина Е и что нарушение сперматогенеза не может быть связано с ослаблением функциональных связей между гипоталамусом, гипофизом и семенниками [20]. Таким образом, можно предположить, что роль витамина Е в развитии сперматогенной функции семенников является уникальной и специфичной.

Связь между концентрацией гонадотропных и половых гормонов в плазме крови и сперматогенной функцией семенников была изучена на многих экспериментальных моделях; результаты проведенных исследований сравнивались с данными, полученными в опытах на животных, лишенных витамина Е. Дегенерация герминального эпителия семенников наблюдается при их трансплантации в брюшную полость [51], облучении [61], введении ряда онкогенных и антиспермatогенных специфических препаратов [5, 29, 30, 48], общем дефиците специфических нутриентов, таких, как тиамин [21], витамин А [68], жирные кислоты [57], цинк [2]. Однако в большинстве этих моделей нарушению сперматогенеза сопутствует повышение уровня фолликулостимулирующего гормона в крови, что свидетельствует об осуществлении эффекта витамина Е на уровне гонад и его направленности на интратестикулярные факторы регуляции сперматогенеза [20].

Известно, что α-токоферол является активным антиоксидантом, угнетающим свободнорадикальные реакции и защищающим ненасыщенные жирные кислоты в липидах от пероксидации, а следовательно, клеточные и субклеточные мембраны от повреждения; внедряясь в фосфатидный слой мембраны, витамин Е влияет на ее физические свойства. Здесь следует отметить, что семенники имеют высокую концентрацию ненасыщенных жирных кислот, уязвимых к повреждениям оксидантами [10]. Однако значение витамина Е в регуляции метаболизма липидов и поддержании целостности мембран может быть шире его антиоксидантной роли. Например, витамин Е контролирует активность фосфолипазы A_2, играющей роль в метаболизме арахидоновой кислоты, предшественницы всех простагландинов [58]. Известно, что клетки Сертоли под действием фолликулостимулирующего гормона секретируют протеин, который регулирует интратестикулярный уровень тестостерона и митогенных пептидов [28]. Показано, что витамин Е стимулирует рост клеток Сертоли в культуре тканей и [46]. В связи с этими фактами можно предположить, что витамин Е влияет на процессы сперматогенеза посредством действия на определенные этапы функционирования клеток Сертоли [20].

Необходимы дальнейшие исследования специфичности действия витамина Е на интертестикулярную регуляцию определенных стадий развития зачаточных клеток сперматогенного эпителия.

У самок крыс дефицит в рационе витамина Е вызывает внутриутробную гибель плода, дегенеративные изменения в матке, дегенерацию эмбриональной сосудистой системы, анемию эмбриона [38].

Имеются данные о возможном участии продуктов свободнорадикального окисления липидов в нарушении репродуктивной функции у самца крысы [1]. Комплекс антиоксидантов, который включал ацетат токоферола, тиоловый антиоксидант и индуктор пероксидаз, аскорбат и рутин, давал выраженный защитный эффект на состояние репродуктивной системы у самца крысы. Полученные данные позволили авторам высказать предположение, что наличие эффективной системы антиоксидантной защиты сперматогенного эпителия от воздействия продуктов избыточного свободнорадикального окисления липидов является весьма важным условием передачи интактного наследственного материала, а также, что использование препаратов антиоксидантов в качестве средств, нормализующих репродуктивную функцию в период низкого поступления и повышенного расхода алиментарных антиоксидантов (зимне-весенний период, ситуации стресса, ограничение физической активности, повышение радиоактивного фона и др.), имеет большое значение.

В связи с этим следует подчеркнуть важность применения витамина Е в комплексе с прочими витаминами и минералами. Как пример можно привести исследование, в котором показан тонкий баланс между концентрациями в плазме крови витамина Е и цинка, что подтверждает кооперацию их действий в регуляции иммунных функций организма, ингибиции действия онкогенов, стабилизации мембран эритроцитов при действии пероксидаз при некоторых кожных заболеваниях [6].

Витамин А

Обсуждая действие витамина Е на сперматогенную функцию семенников, мы упоминали и витамин А, который также необходим для нормального сперматогенеза [68]. При дефиците в пище витамина А (ретинола) сперматогенез прекращается на стадии мейоза, т. е. значительно раньше, чем при дефиците витамина Е, причем это нарушение имеет обратимый характер [13] и не зависит от андрогенной функции семенников [3]. У животных, лишенных витамина А, уровень тестостерона в плазме крови почти не отличается от нормы, уровень фолликулостимулирующего гормона увеличивается до пороговых величин, но дальнейшего снижения не происходит и концентрация гонадотропина остается повышенной [3, 13].

После терапии витамином А сперматогенез у самцов крыс восстанавливается, но при этом наблюдается длительная гиперсекреция фолликулостимулирующего гормона [33].

В культуре ткани семенника с крипторхизмом мышей витамин А действует синергично с фолликулостимулирующим гормоном, индуцируя дифференцировку сперматогоний типа А [39]. Он также необходим для функционирования клеток Сертоли, оказывая на функцию этих клеток прямое действие [11]. Имеются данные, что не только сам ретинол, но и его метаболит — ретиноевая кислота — в свою очередь принимает участие в регуляции репродукции, способствуя стероидогенной функции семенников [52].

Молекулярные основы действия витамина А на функцию многих органов и тканей изучены достаточно полно. В цитозоле различных клеток организма обнаружены два типа белков, проявляющих витамин А-связывающую активность [57]. Первый тип является ретинолсвязывающим белком (РСБ), который к настоящему времени определен радиоиммунологическим методом почти во всех органах и тканях тела, выделен и очищен. Известно, что РСБ состоит из одной полипептидной цепи с мол. м. 14 600 дальтон, имеет одно место связывания более высокой степени специфичности по сравнению с РСБ крови [57].

Второй тип витамин А-связывающего белка, также широко распространенного в тканях тела,— клеточный белок, связывающий ретиноевую кислоту (РКСБ). Его главное отличие от РСБ заключается в связывании не ретинола, а ретиноевой кислоты, все остальные характеристики подобны РСБ [57].

В семенниках крыс методами иммуноцитохимии были выявлены оба белка — РСБ и РКСБ, но локализация их в клетках

семенника различна. РСБ находится в клетках Сертоли, выполняющих трофическую функцию для развивающихся клеток сперматогенного эпителия, в то время как РКСБ обнаруживается только в сперматогенных клетках, причем на поздних стадиях клеточной дифференцировки. При этом следует отметить, что ретиноевая кислота не способна поддерживать сперматогенез у млекопитающих, хотя у них обнаруживаются клетки Сертоли, незначительное число сперматогоний и сперматоцитов, сперматиды у этих животных отсутствуют. Причина неспособности ретиноевой кислоты поддерживать сперматогенез может заключаться в природе контактов между клетками Сертоли, при которых обеспечивается строгое отграничение наружного и внутреннего отделов сперматогенного эпителия в стенке семявыносящего канальца. Комплекс ретино-РСБ находится в интерстиции семенных канальцев, и для обеспечения более поздних стадий сперматогенеза он проникает через интерстиций в клетки Сертоли, в то время как для комплекса ретиноевая кислота — РКСБ аналогичного механизма не существует, ретиноевая кислота не может преодолеть гематотестикулярный барьер и попасть внутрь сперматогенных клеток на поздних стадиях дифференцировки, которые локализуются в алюминальной области эпителия канальца [57]. Скорее всего, ретиноевая кислота образуется из ретинола in situ, это объясняет данные исследований, в которых ретиноевая кислота, как содержащаяся в пище, так и при непосредственном введении в тестикулы, не могла способствовать поддержанию сперматогенеза [57].

В последнее время все больше внимания стало уделяться такому свойству витамина А и его натуральных и синтетических производных, как обеспечение нормальной дифференцировки эпителиальных тканей. Во многих экспериментальных системах ретиноиды проявляют тенденцию к подавлению митотической активности опухолевых клеток и препятствию трансформирующего эффекта канцерогенов [64]. Известно, что эпителиальная гиперплазия предстательной железы мышей, вызванная экспозицией к химическим канцерогенам или обработкой тестостероном, снижается до уровня у интактных животных добавлением в среду культуры клеток данного органа ретиноевой кислоты, при этом наблюдается снижение синтеза ДНК и скорости пролиферации клеток [15].

При изучении действия ретиноевой кислоты на метаболизм тестостерона в опухолевых клетках предстательной железы человека показано, что ретиноевая кислота дозозависимым образом ингибирует активность 5α-редуктазы, которая превращает тестостерон в его активный метаболит 5α-дигидротестостерон [32]. Это исследование дает возможность надеяться, что ретиноиды и их аналоги могут найти применение в лечении онкологических заболеваний.

В заключение хочется отметить следующее. Репродуктивная функция циклична по своей природе, и необходимость в витаминах может изменяться в зависимости от физиологического состояния организма, при половом созревании, беременности, лактации и пр. Как видно из приведенных нами данных, жирорастворимые витамины принимают непосредственное участие в функционировании репродуктивной системы. Информация о механизмах действия витаминов на всех уровнях регуляции репродукции имеет большое значение в развитии будущих подходов к оптимизации диеты при коррекции нарушений репродуктивной функции. Нам представляется, что без глубокого понимания роли витаминов в функционировании органов, тканей и клеток, обеспечивающих репродукцию, невозможен прогресс в области эндокринологии, нейроэндокринологии и связанных с ними областях медицины и биологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гайшенец В. Р., Бобырев В. Н., Воскресенская О. Н.* // Бюл. экспер. биол.— 1982.— Т. 107, № 9.— С. 229—231.
2. *Apgar J.* // Annu. Rev.— 1985.— Vol. 4, N 43.— AP. 43—45.
3. *Appling D. R., Chytil F.* // Endocrinology.— 1981.— Vol. 108, N 1.— P. 2120—2125.
4. *Arscott G. H., Packer J. E.* // J. Nutn.— 1976.— Vol. 91.— P. 219—223.
5. *Bieri J. G., Mason K. E., Prival E. L.* // Ibid.— 1982.— Vol. 97.— P. 162—172.
6. *Bunk M. J., Dinistran A. M., Schwartz M. K.* et al. // Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.).— 1989.— Vol. 190, N 4.— P. 320—323.
7. *CanCela L., Nemere I., Norman A.* // J. Steroid Biochem.— 1988.— Vol. 30, N 1.— P. 33—39.
8. *Canigga A., Gennari C., Borello G.* // Brit. med. J.— 1970.— Vol. 4.— P. 30—32.
9. *Canigga A., Lore A., de Cairano G.* et al. // J. Steroid Biochem.— 1987.— Vol. 27, N 4—6.— P. 815—824.
10. *Carpenter M. P.* // Biochim. biophys. Acta.— 1979.— Vol. 231, N 1.— P. 52—58.
11. *Carson D. D., Lennarz W. J.* // J. biol. Chem.— 1983.— Vol. 258.— P. 1632—1638.
12. *Castillo L., Tanaka Y., Wineland M. J.* et al. // Endocrinology.— 1979.— Vol. 104.— P. 1598—1601.
13. *Catignani G. L., Bier J. G.* // Nutr. Metab.— 1980.— Vol. 24.— P. 255—261.
14. *Chen T. L., Hirst M. A., Feldman D.* // J. biol. Chem.— 1979.— Vol. 254.— P. 7491—7494.
15. *Chopra D. P., Wilkoff L. J.* // Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.).— 1979.— Vol. 162.— P. 229—234.
16. *Chouvet C., Vicard E., Devonec M., Saez S.* // J. Steroid Biochem.— 1986.— Vol. 24, N 1.— P. 373—376.
17. *Christiansen C., Christensen M. S., Larsen N. E.* // J. clin. Endocr.— 1982.— Vol. 55.— P. 1124—1130.
18. *Colston K. W., Feldman D.* // Ibid.— 1979.— Vol. 49.— P. 798—800.
19. *Colston K. W., Hirst M. A., Feldman D.* // Endocrinology.— 1980.— Vol. 107.— P. 1916—1922.
20. *Cooper D. R., Kling O. R., Carpenter M. P.* // Ibid.— 1987.— Vol. 120, N 1.— P. 83—90.
21. *Delpost P., Terroine T.* // Arch. Sci. physiol.— 1966.— Vol. 20.— P. 65—70.
22. *De Luca H. F., Shoes H. K.* // Ann. Rev. Biochem.— 1946.— Vol. 34.— P. 631—666.
23. *De Luca H. F.* // Vitamin D: Basic and Clinical Aspects / Eds R. Kumar.— Boston, 1984.— P. 1—10.
24. *Dibble J. B., Sheridan P., Hampshire R.* et al. // Clin. Endocr.— 1981.— Vol. 15.— P. 373—383.
25. *Eisman J. A., Martin T. J., MacIntyre I.* // Biochem. biophys. Res. Commun.— 1980.— Vol. 93.— P. 9—16.
26. *Emtaga J. S., Lawson D. E. M., Kodicek E.* // Nature.— 1973.— Vol. 216.— P. 100—101.
27. *Evans H. M., Bishop K. S.* // J. metab. Res.— 1922.— Vol. 1.— P. 319—324.
28. *Fieg L. A., Bellve A. R., Horback-Erickson N.* et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA.— 1980.— Vol. 77.— P. 4774—4776.
29. *Gomes W. R., Hall R. W., Jain S. K.* et al. // Endocrinology.— 1973.— Vol. 93.— P. 800—804.
30. *Gomes W. R.* // The Testis / Ed. W. R. Gomes, A. D. Johnson.— New York, 1977.— Vol. 4.— P. 605—610.
31. *Gullemant S., Gullemant J., Feteanu D.* et al. // J. Steroid Biochem.— 1989.— Vol. 33, N 6.— P. 1156—1159.
32. *Halgunset J., Sunde A., Lundmo P. I.* // Ibid.— 1987.— Vol. 28, N 6.— P. 731—736.
33. *Haneji T., Mackawa M., Nishimune Y.* // Endocrinology.— 1989.— Vol. 114.— P. 801—805.
34. *Haug E., Bjoro T., Guulvik K. M.* // J. Steroid Biochem.— 1987.— Vol. 28, N 4.— P. 385—391.
35. *Haussler M. R., Manolagas S. C., Deftos L. J.* // J. biol. Chem.— 1980.— Vol. 255.— P. 5007—5010.
36. *Haussler M. R.* // Rev. Nutr.— 1986.— Vol. 6.— P. 527—562.
37. *Hughes M. R., Haussler M. R.* // J. biol. Chem.— 1978.— Vol. 253.— P. 1065—1073.
38. *Hurley W. L., Daane R. M.* // J. Dairy Sci.— 1989.— Vol. 9, N 3.— P. 784—804.
39. *Kata M., Sang W. K., Kato K.* et al. // Biol. Reprod.— 1985.— Vol. 32.— P. 173—177.
40. *King M. W., Norman A. W.* // Arch. Biochem.— 1986.— Vol. 248.— P. 612—619.
41. *Lin T.* // J. Androl.— 1984.— Vol. 5.— P. 193—196.
42. *Lin T.* // Endocrinology.— 1985.— Vol. 117.— P. 119—122.
43. *Mason K. E.* // J. exp. Zool.— 1926.— Vol. 45.— P. 159—162.
44. *Mason K. E.* // Amer. J. Physiol.— 1940.— Vol. 131.— P. 268—272.
45. *Mason K. E.* // The Vitamin / Eds W. H. Sebrell, R. S. Harris.— New York, 1954.— Vol. 3.— P. 514—519.
46. *Mather J. P.* // Biol. Reprod.— 1980.— Vol. 23.— P. 249.
47. *Meikle J. E., McFarlane J. E.* // Canad. J. Zool.— 1965.— Vol. 43.— P. 87.
48. *Mijaji T., Miyamato M., Veda Y.* // Acta path. Jap.— 1964.— Vol. 14.— P. 261.
49. *Monolagas S. C., Haussler M. R., Deftos L. J.* // J. biol. Chem.— 1980.— Vol. 255.— P. 4414—4417.
50. *Monolagas S. C., Provvedini D. M., Tsoukas C. D.* // Molec. cell. Endocr.— 1985.— Vol. 43.— P. 113—122.
51. *Moore C. K., Chase H. D.* // Anat. Rec.— 1923.— Vol. 26.— P. 344—347.
52. *Morita S., Fernandes-Mejia S., Molmed S.* // Endocrinology.— 1983.— Vol. 124, N 4.— P. 2053—2056.
53. *Murdoch G. H., Rosenfeld M. G.* // J. biol. Chem.— 1981.— Vol. 256.— P. 4050—4055.

54. *Niendore A., Arps H., Dietel M.* // J. Steroid Biochem.— 1987.— Vol. 27, N 4—6.— P. 825—828.
55. *Norman A. W., Wecksler W. R.* // Receptors and Hormone Action / Eds B. W. O'Malley, L. Birnbaumer.— New York, 1978.— P. 533—571.
56. *Norman A. W.* // The Calcium Homeostasis Steroid Hormone.— New York, 1979.— P. 490—498.
57. *Ong D. E.* // Nutr. Rev.— 1985.— Vol. 43, N 8.— P. 225—232.
58. *Pappu A. S., Fatterpaher P., Sreenivasan A.* // Wld Rev. Nutr. Duet.— 1978.— Vol. 31.— P. 190—200.
59. *Rasmussen H., Wong M., Blike D., Goodman D. P. P.* // J. clin. Invest.— 1972.— Vol. 51.— P. 2502—2504.
60. *Reichel H., Koeffer H. P., Norman A. W.* // J. biol. Chem.— 1987.— Vol. 262, N 10.— P. 931—937.
61. *Rich K. A., deKretser D. M.* // Endocrinology.— 1979.— Vol. 101 — P. 959—604.
62. *Shapiro S., Kelly J. P., Rosenberg L.* et al. // New Engl. J. Med.— 1985.— Vol. 313.— P. 969—972.
63. *Somjen D., Earon Y., Harell S.* et al. // J. Steroid Biochem.— 1987.— Vol. 27, N 4—6.— P. 807—813.
64. *Sporn M. B., Newton D. L.* // Fed. Proc.— 1979.— Vol. 3.— P. 2528—2534.
65. *Stumpf W. E., Denny M. E.* // Amer. J. Obstet. Gynec.— 1989.— Vol. 161, N 5.— P. 1375—1384.
66. *Tanaka Y., Castillo L., de Luka H. F.* // Proc. nat. Acad. Sci. USA.— 1976.— Vol. 73.— P. 2701—2705.
67. *Thomasset M., Parkes C. O., Cuisinier-Gleizes P.* // Amer. J. Physiol.— 1982.— Vol. 243.— P. E483—E488.
68. *Thompson J. W., Howell J., Pitt G. A. J.* // Proc. roy. Soc. B.— 1964.— Vol. 195.— P. 510.
69. *Veldhus J. D., Klase P. A.* // Endocrinology.— 1982 — Vol. 111.— P. 1—7.
70. *Wark J. D., Tashjian A. H. Jr.* // J. biol. Chem.— 1983.— Vol. 258.— P. 12118—12121.
71. *Weisman Y., Harell A., Edelstein S.* et al. // Nature.— 1979.— Vol. 281.— P. 317—319.
72. *White B. A., Bauerle L. R., Bancroft F. C.* // J. biol. Shem.— 1981.— Vol. 256.— P. 5942—5945.

Поступила 30.01.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.154:577.175.62]-008.61-085.357:577.175.62].015.23

Д. Е. Шилин, И. И. Дедов, Е. А. Григорьева

ЛЕЧЕБНЫЙ ЭФФЕКТ СПИРОНОЛАКТОНА ПРИ СИНДРОМЕ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

Кафедра эндокринологии (зав.— член-корр. РАМН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

Синдром гиперандрогении (СГА), основными проявлениями которого являются патологический гирсутизм, акне, жирная себорея, андрогенная алопеция, сопровождает широкий круг заболеваний женской репродуктивной системы, проявляющихся разнообразными нарушениями менструальной функции и бесплодием. Естественно, что терапии гиперандрогенных проявлений придается большое значение. Серьезной проблемой в психологическом и косметическом плане является также изолированный гирсутизм, тем более что избыточное оволосение наблюдается практически у каждой десятой женщины репродуктивного возраста [8]. Для избавления от «лишних» волос женщины используют различные методы. Но применение пинцета или бритвы малоэффективно, так как помогает лишь на короткое время и, кроме того, усиливает и ускоряет последующий рост волос. Применение химических паст и кремов-депиляторов имеет в основном те же проблемы, а электроэпиляция достаточно дорога, болезненна и практически сложно осуществима при значительном оволосении. Поэтому при выраженных проявлениях гиперандрогении или в случае тяжелого и среднетяжелого гирсутизма целесообразно применение системной антиандрогенной терапии.

Блокировать андрогенное действие в организме возможно несколькими путями: 1) торможением биосинтеза и секреции гормонов в железах; 2) увеличением концентрации тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина (ТЭСГ) в плазме крови (что приводит к снижению биологической активности мужских половых гормонов в коже); 3) торможением образования в тканях-мишенях 5α-дигидротестостерона (ДГТ) за счет угнетения активности фермента 5α-редуктазы; 4) блокированием андрогенных рецепторов в реагирующих клетках с изменением внутриклеточного транспорта гормон-рецепторного комплекса к ядру; 5) ускорением метаболической инактивации и выведения андрогенов из организма [4]. В последнее время экспериментальная и клиническая эндокринология накопила много данных о том, что в основе ряда форм эндокринных и неэндокринных заболеваний, в том числе СГА, может лежать не столько нарушение деятельности той или иной железы внутренней секреции, гормонального транспорта или метаболизма гормонов, сколько нарушение чувствительности клеток к гормонам. Патология гормональной рецепции, а именно: повышение чувствительности рецепторов к андрогенам, играет определенную роль в патогенезе идиопатического гирсутизма (ИГ) [4]. На основании этого уделяется все больше внимания созданию и практическому использованию фармакологических средств, способных блокировать физиологическое и патологическое действие стероидов в андрогенчувствительных тканях на уровне взаимодействия мужских половых гормонов с клеточными рецепторами. Эти средства, называемые антиандрогенами (АА),— антагонисты мужских половых гормонов — вытесняют андрогены за счет специфического связывания с рецепторами и выключения их из внутриклеточного цикла. По классическому определению R. Dorfman [25], «АА — это вещества, которые препятствуют проявлению активности андрогенов в тканях-мишенях. Ингибиторное действие этих веществ нужно отличать от соединений, которые снижают синтез и/или выделение гормонов гипоталамуса (рилизинг-факторов) и передней доли гипофиза (гонадотропинов, в частности ЛГ), и от веществ, действующих непосредственно на половые железы, ингибируя биосинтез и/или секрецию андрогенов» [2]. В настоящее время термин «антиандрогены» в основном употребляется как синоним «блокаторов циторецепторов мужских половых гормонов» [4]. За последние 10—15 лет произошел существенный прогресс в исследовании АА, внедрении их в практику. Определились показания к применению. В конце 70-х годов осуществились первые попытки по использованию спиронолактона (СЛ) как АА в лечении женщин с гирсутизмом [12, 45, 49]. В настоящее время накопилось много сведений как о механизме действия, так и об опыте применения препарата.

В нашей стране каких-либо эффективных лекарственных средств, обладающих антиандрогенной активностью, попросту не было. Так, широко применяемый за рубежом ципротеронацетат (ЦПА) использовался только в отдельных клиниках и начал закупаться лишь недавно в виде комбинированного препарата «Диане-35» (ЦПА+этинилэстрадиол) [7]; использование циметидина в качестве АА только начинается [8], а изучение синтезированного в Киевском НИИЭиОВ ципротолида остается на фазе клинических испытаний [4]. Ввиду того что результаты применения традиционных АА не удовлетворяли ни врачей, ни пациентов как из-за недостаточной эффективности, так и из-за побочных эффектов, продолжается поиск новых препаратов этого ряда.

Таким образом, применение с антиандрогенной целью СЛ (верошпирон), закупаемого в Венгрии и имеющегося в настоящее время на советском рынке, было бы удачно и в чисто практическом плане. СЛ является, по классификации А. Г. Резникова и С. В. Варги [4], представителем группы «чистых» блокаторов андрогенных рецепторов стероидного химического строения.

СЛ был синтезирован в 50-х годах (рис. 1), введен в практику с 1960 г. [1] как конкурентный антагонист альдостерона в отношении действия на дистальные отделы почечных канальцев. Используется при первичном гиперальдостеронизме (с низким содержанием ренина и сопутствующей гипокалиемией): при альдостероме — в качестве предоперационной подготовки, при идиопатической гиперплазии коры надпочечников — средство выбора хронической терапии; в комбинированной терапии при гипертонической болезни; при кардиальных