

116. Orsoni G., Nanni C. A., Lazzari E. et al. // *Minerva endocr.* — 1986. — Vol. 11, N 2 — P. 119—123.
117. Baekkeskov S., Aanstoot H. J., Christgau S. et al. // *Nature.* — 1990. — Vol. 347. — P. 151—156.
118. Spinc D. C., Porter T. G., Wu S. J., NMarlin D. L. // *Biochem. J.* — 1985. — Vol. 231. — P. 695—703.
119. Denner L. A., Wei S. C., Lin H. S. et al. // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* — 1987. — Vol. 84. — P. 668—672.
120. Gottlieb D. I., Chung Y. C., Schwob J. E. // *Ibid.* — 1986. — Vol. 83. — P. 8808—8812.
121. Chung Y. C., Gottlieb D. I. // *J. Neurosci.* — 1988. — Vol. 8, N 6. — P. 2123—2130.
122. Legay F., Pelhet S., Tappaz M. L. // *J. Neurochem.* — 1986. — Vol. 46, N 5. — P. 1478—1486.
123. Karlson A. E., Hagopian W. A., Grubin C. E. et al. // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* — 1991. — Vol. 88. — P. 8337.
124. Michelsen B. K., Petersen J. S., Boel E. et al. // *Ibid.* — P. 8754.
125. The 11-th International Immunology and Diabetes Workshop // *Diabet. Res. clin. Pract.* — 1991. — Vol. 14. — Suppl. 1.
126. Mori Y., Matsuda I., Tsuruoka A. et al. // *Endocr. Jap.* — 1985. — Vol. 32, N 4. — P. 497—504.
127. Signore A., Pozzili P., Gale E. A. M. et al. // *Diabetologia.* — 1989. — Vol. 32. — P. 282—289.

Поступила 02.04.92

© В. В. ПОТИН, О. А. ВОРОБЬЕВА, 1993

УДК 616.831.41+616.432+618.11]-008.6-07

В. В. Потин, О. А. Воробьева

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ФАКТОРОВ РОСТА В СИСТЕМЕ ВНУТРИТКАНЕВЫХ РЕГУЛЯТОРОВ РЕПРОДУКЦИИ

Отдел эндокринологии репродукции (руководитель — проф. В. В. Потин) и лаборатория раннего эмбриогенеза человека (руководитель — проф. А. И. Никитин) Института акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта (дир. — проф. Э. К. Айламазян) РАМН, Санкт-Петербург

В соответствии с принципом отрицательной обратной связи, определяющим взаимоотношения между периферическими эндокринными железами и гипофизом, уровень гонадотропинов в крови позволяет дифференцировать первично-яичниковые (гипергонадотропные) и центральные (гипогонадотропные) формы недостаточности яичников. Особенностью гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы является положительная обратная связь между гормонами яичников и гонадотропами гипофиза, необходимая для развития доминантного фолликула и последующей овуляции. Освещение перmissive роли цирхоральной секреции люлиберина гипоталамусом в циклической деятельности системы [5] подчеркивает значение яичниковых факторов в этом процессе, но не приближает к их пониманию. До настоящего времени нет удовлетворительного объяснения таким физиологическим явлениям, как инициация роста доминантного фолликула, атрезия фолликулов, лютеиновая трансформация гранулезных клеток и др. Модулирование преовуляторного подъема уровня эстрадиола у женщин с нормогонадотропной недостаточностью яичников приводит к адекватному повышению уровня гонадотропинов в крови и указывает на то, что в основе этой широко распространенной патологии лежат первично-яичниковые нарушения невыясненной природы [2, 4].

Представление о существовании внутритканевых (ауто- и паракринных) систем регуляции функции яичника, гипофиза и гипоталамуса возникло в последние годы в связи с развитием методов молекулярной и клеточной биологии, которые позволили доказать способность органов эндокринной системы к синтезу новых регуляторных молекул — факторов роста, а также наличие рецепторов к ним как на клетках-продуцентах, так и на контактирующих с ними клетках других типов.

Факторы роста первоначально определяли как специфические регуляторы пролиферации клеток, действующие как на клетку-продуцент, так и на соседние клетки (ауто- и паракринный механизм размножения). В дальнейшем оказалось, что эти полипептиды обладают широким спектром влияния на дифференцировку и метаболизм клеток — от стимуляции транспорта метаболитов и хемотаксиса до контроля синтеза простагландинов [1]. Выделяют следующие основные «семейства» факторов роста: инсулиноподобные (инсулин, проинсулин, инсулиноподобные факторы роста I и II, релаксин), интерфероны, интерлейкины, эпидермальные (фактор роста нервов, трансформирующий фактор типа α и эпидермальный), тромбоцитарные, трансформирующие типа β (активины, ингибины и др.) и гепаринсвязывающие (факторы роста фибробластов и эндотелиальных клеток) [3, 26].

В настоящей статье проанализированы новые экспериментальные данные о роли внутритканевых систем в регуляции функции яичников, гипофиза и гипоталамуса, а также возможном участии факторов роста в патогенезе нарушений репродуктивной функции.

Интерлейкины, фактор некроза опухолей (ФНО)

Экспериментальные данные, полученные в последние годы, свидетельствуют о существовании общих регуляторов иммунной и нейроэндокринной систем. АКТГ, пролактин и гормон роста модулируют реактивность иммунокомпетентных клеток. Макрофаги, моноциты и лимфоциты секретируют ряд факторов, обладающих способностью регулировать секрецию гормонов клетками гипофиза в культуре.

Интерлейкин-1 — одноцепочечный полипептид, состоящий из 153 аминокислот, является регулятором функции активированных макрофагов, индуцирующим процессы пролиферации и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов. Интерлейкин-1 является одним из возможных внутритканевых регуляторов функции клеток яичников, гипофиза и гипоталамуса.

Фолликулярная жидкость яичника содержит высокую концентрацию интерлейкина-1 [40]. Еще не совсем ясно, синтезируется ли он фолликулярными клетками яичника или макрофагами, которые составляют значительную часть интерстициальной ткани гонад и, как показано недавно, могут быть подвержены циклической регуляции гонадотропинами. Клетки гранулезы фолликулов имеют рецепторы к интерлейкину-1, введение которого в среду культивирования ингибирует процесс ФСГ-индуцированного образования рецепторов к ЛГ, а также блокирует активность ароматаз [23]. В текаинтерстициальных клетках яичника этот полипептид ингибирует ЛГ-стимулированный синтез андрогенов [34]. Учитывая эти факты, можно предположить, что внутри-яичниковое антигонадотропное действие интерлейкинов может проявляться в еще мало понятных процессах атрезии фолликулов и регрессии желтого тела.

Рецепторы к интерлейкину-1 обнаружены и в гипоталамусе. В культуре этот полипептид стимулирует секрецию соматотропина и соматостатина, активируя синтез простагландинов. При этом индукция секреции соматостатина более выражена, чем соматотропина, что, возможно, объясняет механизм замедления роста у детей с хроническими воспалительными заболеваниями [30].

В гипофизе наиболее вероятными продуцентами интерлейкина-1 являются тиреотропы. Этот полипептид стимулирует синтез интерлейкина-6 фолликулярно-звездчатыми клетками, в регуляции данного процесса принимает участие и вазоактивный интестинальный пептид, синтезируемый лакто-тропами [69]. Интерлейкин-6 стимулирует секрецию гонадотропинов и пролактина клетками гипофиза [68]. Таким образом, межклеточные взаимодействия тиреотропов, лакто-тропов и фолликулярно-звездчатых клеток, опосредованные синтезом специфических полипептидов, могут участвовать в регуляции секреции гормонов гипофиза.

ФНО продуцируется активированными макрофагами и моноцитами и обладает цитотоксичностью по отношению

к определенным типам опухолевых клеток. ФНО индуцирует синтез интерлейкина-1 и фактора роста тромбоцитов макрофагами и эндотелиальными клетками, а также стимулирует пролиферацию фибробластов и секрецию интерлейкина, поэтому он рассматривается как возможный паракринный регулятор нормального тканевого гомеостаза. Этот полипептид стимулирует синтез интерлейкина-6 клетками гипофиза в культуре, регулирующего в свою очередь синтез ЛГ, ФСГ, пролактина и АКТГ.

Клетки гранулы яичника способны к синтезу ФНО, который может модулировать стероидогенез в культуре этих клеток, ингибируя базальный и ФСГ-стимулированный синтез прогестерона. В клетках теки ФНО ускоряет процесс превращения холестерина в прегненолон [65]. Это дает основание считать его возможным паракринным регулятором функции клеток теки и аутокринным регулятором функции клеток гранулы.

Фактор роста фибробластов (ФРФ)

Выделены две основные формы ФРФ — кислая и основная. Хотя основной ФРФ биологически более активен, эти две формы имеют 55 % гомологичных последовательностей и общий рецептор. Основной ФРФ первоначально был выделен из гипофиза по признаку способности стимулировать пролиферацию фибробластов в культуре. ФРФ, видимо, является одним из ауто- и паракринных регуляторов процессов роста и дифференцировки клеток яичника и гипофиза.

Экспрессия гена ФРФ и секреция этого фактора роста показаны в культуре клеток гранулы яичника [59]. Введение полипептида в среду культивирования стимулирует рост клеток гранулы и модулирует синтез стероидных гормонов. Предполагается его участие в регуляции ангиогенеза в яичнике [41].

Роль ФРФ в регуляции функции гипофиза еще не совсем ясна. Максимальное содержание этого фактора роста наблюдается в гипофизе, где основным его продуцентом являются фолликулярно-звездчатые клетки, кратковременная инкубация которых с агрегатами клеток передней доли гипофиза приводит к ингибированию синтеза пролактина [22]. В культуре лактотропов гипофиза ФРФ ингибирует базальную и тиротропининдуцированную секрецию пролактина [47]. Фолликулярно-звездчатые клетки посылают отростки между секреторными клетками гипофиза, которые выделяют ФРФ в комплексе с компонентом внеклеточного матрикса гепаринсульфатом, а последующая активация этого фактора роста может быть результатом гидролиза протеазами. Таким образом, ФРФ может являться одним из паракринных регуляторов секреции пролактина.

Фактор роста нервов (ФРН)

Развитие и функционирование периферических симпатических нейронов зависит от синтеза ФРН иннервируемыми тканями. В яичнике неполовозрелых крыс показано наличие специфической мРНК этого фактора роста. Деиннервация яичника, введение гонадотропинов, пролактина и гормона роста не влияют на синтез мРНК. Однако деиннервация существенно увеличивает содержание полипептида в ткани яичника, что, видимо, связано с нарушением его транспорта симпатическими терминалями и накоплением в местах синтеза [45]. Введение неполовозрелым крысам антител к ФРН приводит к нарушению развития симпатических нейронов. В дальнейшем у этих животных наблюдаются нарушения фолликулогенеза и синтеза стероидов, задержка времени первой овуляции, нарушение цикла и фертильности [46]. Таким образом, развитие симпатической иннервации яичника является ФРН-зависимым процессом, в ходе которого этот полипептид, поддерживая дифференцировку нейронов, способствует становлению репродуктивной функции яичников.

Эпидермальный фактор роста (ЭФР) и трансформирующий фактор роста типа α (α -ТФР)

ЭФР-полипептид, состоящий из 53 аминокислот (мол. м. 6100 Д), первоначально был выделен из экстрактов подчелюстной железы мышей по признаку способности поддерживать рост нейронов и получил свое название благодаря свойству индуцировать рост базального слоя кожи. α -ТФР состоит из 50 аминокислот и имеет высокую степень гомологии с ЭФР. Оба полипептида секретируются в виде больших неактивных предшественников и приобретают биологическую активность после протеолитического расщепления. Хотя эти факторы роста являются продуктами различных

генов, они имеют общий рецептор и выявляют сходную биологическую активность.

Синтез α -ТФР и ЭФР-подобных белков обнаружен в культуре текинтерстициальных клеток яичника [67]. Рецепторы к ЭФР идентифицированы на клетках гранулы, количество их регулируется гонадотропинами [11]. Показана способность этих полипептидов ингибировать ФСГ-индуцированную ароматизацию андрогенов в эстрогены и образование рецепторов к ЛГ на клетках гранулы [32].

Содержание ЭФР в фолликулярной жидкости малых антральных фолликулов женщин существенно превышает его концентрацию в сыворотке крови. По мере роста фолликулов содержание ЭФР в них снижается [75]. Таким образом, ЭФР специфичен для малых антральных фолликулов, синтезируется в них и ускоряет рост клеток гранулы. Кроме того, этот полипептид ингибирует ФСГ-стимулированные процессы в малых фолликулах, что защищает их от действия высокой концентрации ФСГ, блокируя индукцию стероидогенеза во время овуляторного подъема уровня гонадотропинов. Фолликулы, достигая диаметра 5—6 мм, становятся гормонально-зависимыми, так как уровень ЭФР снижается и начинает проявляться действие ФСГ [52]. Эти данные позволяют предположить, что ЭФР играет специфическую роль в локальной регуляции роста и развития малых фолликулов яичников человека.

Механизм действия эстрогенов при стимуляции роста тканей-мишеней в настоящее время также связывают с локальной продукцией ауто- и паракринных факторов роста. Показано, что рост матки и влагалища, индуцированный эстрогенами, связан с синтезом ЭФР. Инъекция антител к этому фактору роста блокирует индуцированный эстрогенами рост этих органов. Введение ЭФР через «медленно-диффундирующие» капсулы овариэктомированным животным вызывает рост матки и влагалища, индуцирует его кератинизацию. Опыты на овари-, гипофиз- и адреналэктомированных животных показали, что это действие ЭФР не зависит от гормонов [58]. Таким образом, ЭФР обладает эстрогеноподобным действием, ускоряя рост органов репродуктивного тракта и, видимо, являясь медиатором действия этих стероидов в организме.

На клетках гипофиза идентифицированы рецепторы к ЭФР, введение которого животным увеличивает уровень секреции АКТГ, ЛГ, гормона роста и пролактина [12, 36, 55, 57].

Появились первые экспериментальные данные о возможной роли ЭФР и α -ТФР в регуляции функционального развития нейронов гипоталамуса. В культуре клеток было показано, что ЭФР стимулирует пролиферацию астроцитов, улучшает их функционирование и дифференцировку. Однако низкий уровень синтеза мРНК ЭФР в мозге дает основание считать, что ЭФР-подобное действие в организме осуществляет α -ТФР. В культуре ЭФР и α -ТФР увеличивают секрецию простагландина Е и люлиберина из срединного возвышения. Ингибирование механизма трансдукции рецепторов к ЭФР специфическим блокатором подавляло секрецию люлиберина и простагландина Е. Блокирование синтеза простагландина Е устраняло действие ЭФР и α -ТФР на секрецию люлиберина. Эти данные позволяют считать, что регуляция секреции люлиберина на клеточном уровне опосредована ЭФР/ α -ТФР рецепторами [17]. В центральной нервной системе большинство рецепторов к ЭФР расположено на глиальных клетках, поэтому можно предположить, что в срединном возвышении α -ТФР может участвовать во взаимодействии глиальных клеток и нейронов, в результате которого фактор роста стимулирует секрецию простагландина Е из клеток глии, что в дальнейшем вызывает освобождение люлиберина из нервных терминалей [74]. Повреждение гипоталамуса у крыс, ведущее к преждевременному половому созреванию, связано с активацией экспрессии гена α -ТФР, что приводит к стимуляции пролиферации астроцитов в районе нанесенной травмы. Инъекция препарата, инактивирующего рецепторы к ЭФР/ α -ТФР, предотвращает ускорение полового созревания [60]. Таким образом, в морфологическом и функциональном развитии нейрональной сети гипоталамуса, ведущем к инициации полового созревания, могут участвовать трофические факторы роста [37].

Трансформирующий фактор роста типа β (β -ТФР)

β -ТФР-полипептид (мол. м. 25 000 Д), состоящий из двух идентичных цепей, содержащих по 112 аминокислот. Он имеет ряд последовательностей, гомологичных α -цепи ингибина, и кодируется тем же семейством генов. β -ТФР обнаружен во многих тканях.

Экспрессия гена, кодирующего β -ТФР, показана в яичнике.

Клетки теки и гранулезы фолликулов яичников продуцируют этот фактор роста в среду культивирования [24]. β -ТФР усиливает ФСГ-индуцированный синтез эстрогенов и прогестерона клетками гранулезы, что дает основание считать его одним из ауто- и паракринных регуляторов секреции стероидов [6, 49, 77].

В культуре клеток гипофиза β -ТФР усиливает секрецию ФСГ. На клеточном уровне β -ТФР, видимо, опосредует лютеотропное действие пролактина в регуляции желтого тела у животных. К этому выводу привели следующие наблюдения. Известно, что пролактин поддерживает секрецию прогестерона желтого тела, ингибируя активность 20α -гидроксистероиддегидрогеназы (20α -ГСД). Макрофаги, присутствующие в желтом теле, вероятно, участвуют в регуляции стероидогенеза. Так, спленэктомия вызывает уменьшение периферического уровня прогестерона и повышение содержания 20α -ОН-прогестерона на фоне нормального содержания ЛГ и пролактина. Измененный характер синтеза прогестерона можно нормализовать имплантацией спленоцитов [66]. Эти наблюдения позволяют предположить, что спленоциты или макрофаги селезенки играют роль в усилении лютеотропного действия пролактина в репродуктивной системе. Цитологический механизм этого явления был исследован в культуре клеток. Введение макрофагов селезенки в культуру клеток желтого тела усиливало супрессирующее действие пролактина на активность 20α -ГСД. Макрофаги в культуре секретируют β -ТФР, который, как и пролактин, подавляет активность 20α -ГСД в культуре лютеальных клеток [8]. Введение антител к β -ТФР ингибирует действие пролактина [51]. Эти данные позволяют предположить, что действие пролактина на клетки желтого тела опосредовано β -ТФР.

Ингибины, активины, фоллистатины, фолликулярный регуляторный белок (ФРБ)

Ингибин, первоначально выделенный из фолликулярной жидкости яичника, регулирует секрецию ФСГ клетками гипофиза. Молекула ингибина построена из двух субъединиц, α и β , соединенных дисульфидными цистеиновыми связями. Идентифицирована одна форма α -субъединицы и две формы β (β_A и β_B). Первоначально считали, что синтез ингибина характерен лишь для ткани яичника. Однако, как оказалось, ген α -субъединицы ингибина экспрессируется в коре надпочечника, где синтез его регулируется АКТГ, а также в культуре клеток плаценты [42]. Кроме эндокринной роли ингибина, предполагается его функционирование в качестве трансмембранного медиатора нейронов, а также как пара- и аутокринного регулятора функции яичника.

Продуцентами ингибина в яичнике являются клетки гранулезы. ФСГ, инсулиноподобный фактор роста I и вазоактивный интестинальный пептид стимулируют, а ФРФ, ЭФР и люлиберин подавляют синтез ингибина [44].

В эмбриональный период и до наступления полового созревания секреция ФСГ автономна и не регулируется белками гонад. В культуре клеток гипофиза, выделенных от неполовозрелых крыс, ингибин не влияет на синтез ФСГ.

Уровень секреции ингибина в фолликулярной фазе у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы ниже нормы; это позволяет считать, что данная патология может быть связана с нарушением фолликулогенеза [42].

Из фолликулярной жидкости выделены также две формы нового белка — активин АВ ($\beta_A\beta_B$) и активин А ($\beta_A\beta_A$), которые являются димерами двух субъединиц β -ингибина и оказывают противоположное активизирующее воздействие на синтез ФСГ клетками гипофиза [72]. Активин А секретируется также одной из лейкемических клеточных линий и является стимулятором эритроидной дифференцировки. В первичной культуре клеток гипофиза этот полипептид увеличивает количество ФСГ-продуцирующих гонадотропов и ингибирует индуцированный соматотропином рост соматотропов [38]. мРНК (β_A и β_B) обнаружены в гонадотропах передней доли гипофиза, что указывает на возможную паракринную роль этого полипептида. Активин ингибирует базальную секрецию гормона роста, АКТГ и пролактина [10].

Введение recombinantного ингибина человека в яичник крыс приводит к индукции роста фолликулов в данном яичнике, а введение активина вызывает их атрезию [76]. Учитывая наличие рецепторов к этим полипептидам, а также возможность их синтеза клетками гранулезы, можно предположить, что они являются паракринными регуляторами фолликулогенеза, при этом ингибин действует как сигнал к его стимуляции, а активин как атрогенный стимул.

Из фолликулярной жидкости выделены также две формы одноцепочечного полипептида, ингибирующего секрецию ФСГ

и структурно отличающегося от ингибина — фоллистатина. В отличие от ингибина, который регулирует как секрецию, так и синтез ФСГ, фоллистатин влияет на секрецию этого гормона. Эти полипептиды являются ингибиторами синтеза эстрогенов в культуре клеток гранулезы. мРНК фоллистатина обнаружена в почке, яичнике и мозге [70].

Ингибиноподобной активностью обладает и белок, синтезирующийся клетками гранулезы — фолликулярный регуляторный белок. Инъекция этого белка животным ингибирует фолликулогенез. Основным источником ФРБ у женщин являются клетки желтого тела [39]. Предполагается регуляторная роль этого белка в индукции атрезии фолликулов, так как увеличение его синтеза ограничивает способность фолликулов реагировать на ФСГ, что приводит к ингибированию фолликулогенеза и синтеза эстрогенов. При ановуляции у женщин с нормальным уровнем ФСГ обнаружено повышенное содержание ФРБ в сыворотке крови, что обычно сопровождается отсутствием реакции на терапию кломифеном [48]. Видимо, нарушение функции яичников, проявляющееся клинически как ановуляция, в ряде случаев может быть результатом нарушения секреции белков гонадами.

Инсулиноподобные факторы роста (ИПФР)

Семейство ИПФР состоит из двух групп: ИПФР-I (соматомедин С) и ИПФР-II. ИПФР-I, видимо, функционирует как ауто- и паракринный гормон, при этом изменение содержания этого фактора роста в ткани может происходить без изменения его концентрации в крови. Действие ИПФР на ткань может модулироваться изменением в содержании ИПФР-связывающих белков. В культуре клеток гранулезы ФСГ и β -ТФР ингибируют синтез этих белков, усиливая таким образом локальное действие ИПФР. ЭФР усиливает секрецию ИПФР-связывающих белков [56].

ИПФР и ИПФР-связывающие белки продуцируются клетками гипофиза, синтез их регулируется гормоном роста [21]. Показано, что ИПФР-I ингибирует экспрессию гена пролактина. Секреция соматостатина уменьшается, а секреция соматотропина увеличивается в культуре после введения гормона роста. Этот эффект также опосредован ИПФР-I [14].

Данные о возможности синтеза этого фактора роста в фолликулах яичника человека противоречивы. Содержание ИПФР-I в фолликулярной жидкости доминантных фолликулов человека выше, чем его концентрация в малых фолликулах и в сыворотке крови, что дает основание предположить возможность его локального синтеза [17, 20, 25, 61]. Однако экспрессии гена ИПФР-I в клетках гранулезы яичника человека выявить не удалось [7]. Показано, что эти клетки синтезируют ИПФР-II, который не продуцируется клетками гранулезы крыс [73]. Таким образом, существует видоспецифичность в экспрессии различных групп ИПФР в яичниках млекопитающих.

Наиболее подробно изучено непосредственное действие ИПФР-I на культивируемых клетках гранулезы крыс. Рецепторы к этому фактору роста идентифицированы на клетках гранулезы и теки яичников. Синтез ИПФР-I клетками гранулезы в культуре стимулируется гонадотропинами и эстрогенами [31]. Этот фактор роста стимулирует стероидогенез, индуцированный ФСГ, и экспрессию рецепторов к ЛГ, стимулированную ФСГ на клетках гранулезы. В культуре клеток теки ИПФР-I и инсулин в синергизме с ЛГ стимулируют синтез андрогенов [13].

Роль ИПФР-I и гормона роста, основного регулятора синтеза ИПФР-I, в контроле фолликулогенеза человека еще мало понятна. Высказано предположение, что ИПФР не является необходимым компонентом в цепи регуляторов фолликулогенеза человека в связи с тем фактом, что врожденный дефицит его не препятствует нормальной стимуляции роста фолликулов в программе экстракорпорального оплодотворения [19]. На возможную роль гормона роста в контроле развития яичника указывают задержка наступления полового созревания у больных с дефицитом этого гормона, а также данные об усилении действия гонадотропинов в яичнике при введении гормона роста в схемы стимуляции фолликулогенеза [15].

Молекулярно-клеточный механизм действия гормона роста при стимуляции синтеза ИПФР-I еще не ясен. Специфические рецепторы к гормону роста выявлены на клетках гранулезы. Однако введение гормона роста не изменяло синтез прогестерона в культуре клеток гранулезы, выделенных из преовуляторных фолликулов человека [18, 54]. Среди инкубации гепатоцитов, индуцированных гормоном роста, при введении в культуру клеток гранулезы оказывала стимулирующее дей-

ствии на стероидогенез в сочетании с гормоном роста и ФСГ. Эти данные позволили предположить, что органом-мишенью гормона роста является печень [54]. Гормон роста стимулирует синтез ИПФР-I печенью, что в свою очередь усиливает действие гонадотропинов в яичнике. Однако на возможное действие гормона роста в яичнике указывают данные о его влиянии на стероидогенез лютеинизирующих клеток гранулезы человека в культуре [9, 43, 50].

У женщин, не реагирующих на обычную терапию гонадотропинами, комбинация ФСГ и соматотропина стимулирует фолликулогенез и овуляцию. Действие соматотропина, видимо, опосредовано стимуляцией секреции ИПФР-I и гормона роста, но наличие соматотропина и его рецепторов в яичнике дает основание считать, что он может действовать непосредственно на уровне гонад, стимулируя фолликулогенез [33].

Введение гормона роста в схемы стимуляции фолликулогенеза в программе экстракорпорального оплодотворения в сочетании с гонадотропинами оказалось эффективным в тех случаях, когда предшествующий ответ на введение гонадотропинов был понижен [15, 27, 28, 35, 63]. Применение подобной модификации схемы индукции роста фолликулов оказалось наиболее перспективно в случае поликистоза яичников [15, 69]. Одна инъекция гормона роста в I-й день терапии гонадотропинами эффективно увеличивает чувствительность яичников к их действию, что проявляется в уменьшении дозы и времени введения гормонов [27]. При этом отмечено увеличение содержания ИПФР-I в фолликулярной жидкости [27].

Показано соответствие между нарушением функции яичника, проявляющимся ановуляцией, и уменьшенной способностью к секреции гормона роста [62]. Доза гонадотропинов, необходимая для индукции овуляции, коррелирует с количеством гормона роста, секретируемого в пробе с клоидином [53].

При поликистозе яичников отмечено уменьшенное содержание гормона роста в сыворотке крови [9, 29]. Уровень ИПФР-связывающих белков понижен, что приводит к повышенному содержанию свободного фактора роста. Это в свою очередь может вызывать локальную гиперпродукцию андрогенов клетками теки яичников и понижать секрецию гормона роста [29, 71].

Предложена следующая гипотеза о возможной роли факторов роста в патогенезе синдрома поликистозных яичников: повышенный уровень общего и свободного ИПФР-I и увеличенная концентрация инсулина приводят к гиперстимуляции фолликулогенеза и к избыточному синтезу андрогенов, вызывающему атрезию фолликулов [71].

Заключение

В настоящее время основными экспериментальными данными, доказывающими существование пара- и аутокринных систем регуляции фолликулогенеза у млекопитающих, являются результаты работ по анализу действия факторов роста в культуре клеток. Следует отметить, что большинство работ такого рода выполнено в культуре клеток животных. В то же время показано, что регуляция созревания ооцитов человека и животных в культуре несколько различается. Существует, видимо, и специфичность в отношении типов факторов роста, синтезируемых соматическими клетками фолликулов яичников.

Возможность аспирации фолликулов человека в программе оплодотворения в культуре и переноса эмбрионов в матку позволяет проанализировать стадии развития ооцитов и их способность к развитию, состав фолликулярной жидкости и получить культуру лютеинизированных клеток человека. Однако в условиях гиперстимуляции яичников состав фолликулярной жидкости имеет свои особенности. Так содержание ИПФР-I в таких фолликулах ниже, чем в сыворотке крови [64]. При некоторых формах бесплодия аспирация фолликулов и оплодотворение ооцитов в культуре применяются с целью диагностики возможных нарушений процессов сперматогенеза и фолликулогенеза [16]. При этом исследование особенностей фолликулогенеза, видимо, целесообразно проводить в условиях естественного цикла. Дальнейшие исследования с применением комплекса методов: аспирации фолликулов, гормонального мониторинга, определения содержания факторов роста на различных стадиях фолликулогенеза в сыворотке крови и в фолликулярной жидкости, а также цитологического исследования стадии созревания ооцитов по их способности к оплодотворению и изучения особенностей дифференцировки гранулезы позволят более полно охарактеризовать особенности фолликулогенеза человека в норме и при патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьева О. А. // Цитология. — 1989. — Т. 31, № 10. — С. 1139—1157.
2. Воробьева О. А., Никитин А. И., Потин В. В., Свечникова Ф. А. // Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины. — Л., 1990. — С. 30.
3. Никольский Н. Н., Соркин А. Л., Сорокин А. Б. Эпидермальный фактор роста. — Л., 1987.
4. Потин В. В., Рулев В. В., Свечникова Ф. А. и др. // Пробл. эндокринол. — 1990. — Т. 36, № 4. — С. 83—87.
5. Сперанская Н. В., Фанченко Н. Д. // Акуш. и гин. — 1987. — № 5. — С. 12—17.
6. Adashi E. Y., Resnick C. E. // Endocrinology. — 1986. — Vol. 119, N 1. — P. 1879—1885.
7. Adashi E. Y., Resnick C. E., Hernandez E. R. et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1991. — Vol. 626. — P. 161—169.
8. Associan R. K., Fleudelys B. E., Stevenson H. C. et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1987. — Vol. 84, N 2. — P. 6020—6022.
9. Bergh C., Carlsson B., Olsson J.-H. et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1991. — Vol. 626. — P. 169—176.
10. Bilezikjian L. M., Corrigan A. Z., Vale W. // Endocrinology. — 1990. — Vol. 126, N 5. — P. 2369—2376.
11. Buck P. A., Schomberg D. W. // Ibid. — 1987. — Vol. 122, N 2. — P. 28—33.
12. Burman P., Richard M., Peillon J. Y. L. et al. // Clin. Endocr. Metab. — 1987. — Vol. 65, N 1. — P. 275—283.
13. Cara J. F., Rosenfield R. L. // Endocrinology. — 1988. — Vol. 123, N 2. — P. 733—739.
14. Cella S. G., Colonna D. G., Locatelli C. et al. // J. Endocr. — 1990. — Vol. 124, N 1. — P. 199—205.
15. Christman G. M., Halme J. K. // Fertil. and Steril. — 1992. — Vol. 57, N 1. — P. 12—14.
16. Curson R., Bolton V. N., Parsons J. H. // Human Reproduction. — 1991. — P. 296.
17. Davoren J. B., Hsueh A. J. W. // Endocrinology. — 1986. — Vol. 118, N 2. — P. 888—896.
18. Demoulin A., Pignon M. R., Dubois M. // Human Reproduction. — 1991. — P. 32.
19. Dor J., Ben-Shlomo I., Lunenfeld B. et al. // Ibid. — P. 34.
20. Eden J. A., Jones J., Carter G. D. et al. // Clin. Endocr. — 1988. — Vol. 29, N 67. — P. 327—331.
21. Fagin J. A., Brown A., Melmed S. // Endocrinology. — 1988. — Vol. 123, N 3. — P. 2204—2210.
22. Ferrara N., Schweigerer L., Neufeld G. et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1987. — Vol. 84, N 1. — P. 5773—5776.
23. Fukuoka M., Taii S., Yasuda K. et al. // Endocrinology. — 1989. — Vol. 125, N 1. — P. 136—143.
24. Gangrade B. K., May J. V. // Ibid. — 1990. — Vol. 127, N 2. — P. 2372—2380.
25. Hammond J. M., Baranano J. L. S., Skaleris D. et al. // Ibid. — 1985. — Vol. 117, N 1. — P. 2553—2558.
26. Hollenberg M. D. // Amer. J. med. Genet. — 1989. — Vol. 34, N 2. — P. 35—42.
27. Homburg R., West C., Toressani T. et al. // Fertil. and Steril. — 1990. — Vol. 53, N 2. — P. 254—250.
28. Homburg R., West C., Toressani T. et al. // Clin. Endocr. — 1990. — Vol. 32, N 2. — P. 781—785.
29. Homburg R., Pariente C., Lunenfeld B. et al. // Human Reproduction. — 1991. — P. 46.
30. Honneger J., Spagnoli A., D'Urso R. et al. // Endocrinology. — 1991. — Vol. 129, N 3. — P. 1275—1283.
31. Hsu A. J. W., Welsh T. H., Jones P. B. C. // Ibid. — 1981. — Vol. 1, № 2. — P. 2002—2004.
32. Hsu A. J. W., Hammond J. M. // Ibid. — 1987. — Vol. 120, N 2. — P. 198—207.
33. Hugues J. N., Toressani T., Herve F. et al. // Fertil. and Steril. — 1991. — Vol. 55, N 2. — P. 945—951.
34. Hurwitz A., Payne D. W., Packman J. N. et al. // Z. Endocr. — 1991. — Vol. 125, N 3. — P. 1250—1256.
35. Ibrahim Z. H. Z., Matson P. L., Buck P. et al. // Fertil. and Steril. — 1989. — Vol. 52, N 2. — P. 328—331.
36. Ikeda H., Mitsushi T., Kubota N. et al. // Endocrinology. — 1984. — Vol. 115, N 2. — P. 556—561.
37. Junier M. P., Costa M. E., Hoffman G. et al. // Neuroendocrinology. — 1990. — N 2. — P. 155.
38. Katayama T., Shiota K., Takahashi M. // Molec. cell. Endocr. — 1990. — Vol. 69, N 2. — P. 179—185.
39. Kalt E., Fujimori K., Janagihara D. et al. // J. clin. Endocr. — 1988. — Vol. 66, N 6. — P. 1213—1219.
40. Khah S. A., Schmidt K., Hallin P. et al. // Molec. cell. Endocr. — 1980. — Vol. 58, N 2. — P. 221—230.

41. Koos R. D. // Endocrinology.— 1987.— Vol. 119, N 2.— P. 481—486.
42. de Kretser D. M., Robertson D. M., Risbridger G. P. // J. endocr. Invest.— 1990.— Vol. 13, N 2.— P. 611—624.
43. Lanzzone A., Di Simone N., Castellani R. et al. // Fertil. and Steril.— 1992.— Vol. 57, N 2.— P. 92—96.
44. Laport P. S., Piquette G. N., Soto D. et al. // Endocrinology.— 1990.— Vol. 127, N 2.— P. 823—831.
45. Lara H. E., Hill D. F., Kats K. et al. // Ibid.— Vol. 126, N 2.— P. 357—363.
46. Lara H. E., McDonald J. K., Ojeda S. R. // Ibid.— P. 364—375.
47. Larson G. H., Koos R. D., Sortino M. A. et al. // Ibid.— P. 927—932.
48. Lew M. W., Katt E. L., Rodgers K. E. et al. // Obstet. and Gynec.— 1987.— Vol. 70, N 2.— P. 157—162.
49. Magoffin D. A., Gancedo B., Erickson G. F. // Endocrinology.— 1989.— Vol. 125, N 1.— P. 1951—1958.
50. Mason H. D., Martikainen H., Beard R. W. // J. Endocr.— 1990.— Vol. 126, N 2.— P. R1—4.
51. Matsuyama S., Shiota K., Takahashi M. // Endocrinology.— 1990.— Vol. 127, N 4.— P. 1561—1567.
52. McNatty K. P., Hiller S. G., van den Boogaard A. M. J. et al. // J. clin. Endocr.— 1983.— Vol. 56, N 2.— P. 1022—1028.
53. Menashe Y., Lunenfeld B., Pariente C. et al. // Fertil. and Steril.— 1990.— Vol. 58, N 3.— P. 432—435.
54. Miro F., Samparo M., Tarin J. J. et al. // Human Reproduction.— 1991.— P. 39.
55. Miyake A., Tusaka K., Otsuka S. et al. // Acta endocr. (Kbh.).— 1985.— Vol. 108, N 2.— P. 175—181.
56. Mondschein J. S., Smith S. A., Hammond J. M. // Endocrinology.— 1990.— Vol. 127, N 2.— P. 2298—2306.
57. Moore G. P. M., Panaretto B. A., Wallace A. L. C. // Acta endocr. (Kbh.).— 1984.— Vol. 105, N 1.— P. 558—562.
58. Nelson K. G., Takahashi T., Bossert N. L. et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA.— 1991.— Vol. 88, N 2.— P. 21—25.
59. Neufeld G., Ferrara N., Mitchell R. et al. // Endocrinology.— 1987.— Vol. 121, N 1.— P. 597—602.
60. Ojeda S. R., Urbanski H. F., Costa M. E. et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA.— 1990.— Vol. 87.— P. 9698—9702.
61. Oliver J. E., Aitman T. J., Powell J. F. et al. // Endocrinology.— 1989.— Vol. 124, N 6.— P. 2671—2679.
62. Oversen P., Moller J., Moller N. et al. // Fertil. and Steril.— 1992.— Vol. 57, N 1.— P. 97—101.
63. Owen E. Y., Shoham Z., Mason B. A. et al. // Ibid.— 1991.— Vol. 56, N 6.— P. 1104—1110.
64. Rabinovici J., Dandekar P., Angle M. J. et al. // Ibid.— 1990.— Vol. 54, N 4.— P. 428—432.
65. Roby K. F., Terranova P. F. // Endocrinology.— 1990.— Vol. 126, N 5.— P. 2711—2718.
66. Saito S., Matsuyama S., Shiota K. et al. // Endocr. Jap.— 1988.— Vol. 35, N 2.— P. 891—896.
67. Skinner M. K., Lobb D., Dorrington J. H. // Endocrinology.— 1987.— Vol. 121, N 2.— P. 1892—1899.
68. Spangelo B. L., Judd A. M., Isakson P. C. // Ibid.— 1989.— Vol. 125, N 1.— P. 575—577.
69. Spangelo B. L., Judd A. M., Isakson P. C. // Ibid.— 1991.— Vol. 128, N 2.— P. 2685—2692.
70. Suikkari A. M., Ruutiainen K., Erkkole R. et al. // Hum. Reprod.— 1989.— Vol. 4, N 2.— P. 136—139.
71. Urdl W., Desoye G., Schmon B. et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci.— 1991.— Vol. 626.— P. 177—183.
72. Vale W., Rivier C., Hsueh A. et al. // Recent Progr. Horm. Res.— 1988.— Vol. 44, N 2.— P. 1—12.
73. Voutilainen R., Miller W. M. // Proc. nat. Acad. Sci. USA.— 1987.— Vol. 84, N 4.— P. 1590—1584.
74. Wang S.-S., Schiverick K. T., Ogilvie S. et al. // Endocrinology.— 1989.— Vol. 124, N 1.— P. 240—247.
75. Westergaard L. G., Andersen C. Y., Byskov A. G. // J. Endocr.— 1990.— Vol. 127, N 2.— P. 363—367.
76. Woodruff T. K., Lyon R. J., Hansen S. E. et al. // Endocrinology.— 1990.— Vol. 127, N 6.— P. 3196—3205.
77. Ying S. Y., Becker A., Ling N. et al. // Biochem. biophys. Res. Commun.— 1986.— Vol. 136, N 3.— P. 969—973.

Поступила 17.11.92

◆ ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

УДК 616.43/.45:92 ШУРЫГИН

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА Д. Я. ШУРЫГИНА

В 1993 г. исполнилось бы 70 лет со дня рождения профессора Дорофея Яковлевича Шурыгина — одного из видных эндокринологов страны, заслуженного деятеля науки РСФСР. Д. Я. Шурыгин с 1962 г. возглавлял эндокринологическую службу в вооруженных силах СССР, с 1972 г. и до последних лет жизни — кафедру терапии № 1 для усовершенствования врачей Военно-медицинской академии; в 1975 г. Д. Я. Шурыгину присвоено воинское звание генерал-майора медицинской службы.

Д. Я. Шурыгин — автор более 200 научных работ, 4 монографий, 8 учебников, руководств и учебных пособий. Под его руководством выполнены 12 докторских и 27 кандидатских диссертаций. Общеизвестными трудами Дорофея Яковлевича являются его работы по оценке функционального состояния

эндокринной системы при системных заболеваниях крови, ожоговой и травматической болезнях, гипокинезии, гиперкинезии, при адаптации человека к условиям высоких широт, при воздействии химических профессиональных вредностей. Идеи Д. Я. Шурыгина, развиваемые его учениками и последователями, нашли реализацию в теоретической и практической медицине.

Д. Я. Шурыгин отличался высокой принципиальностью и благородством, он был гармонично развитым человеком, любил искусство, поэзию, музыку. Таким он остался в памяти его учеников, сослуживцев и всех знавших его людей.

Редакционная коллегия
Сотрудники Военно-медицинской академии