

то же время подтверждает наше предположение о реципрокности синтеза ПГ разного класса. Однако механизм такого действия работает не на уровне одной клетки, а на уровне популяций клеточного сообщества. Можно считать, что макрофаги, обладающие адгезивностью и продуцирующие преимущественно ПГЕ₂, сдерживают продукцию ПГФ_{2α} Т-лимфоцитами, с высоким уровнем которого связаны иммуностимулирующие эффекты женских половых гормонов. По-видимому, в период беременности половые стероиды активируют процессы продукции ПГФ_{2α} Т-лимфоцитами либо непосредственно, либо опосредованно, ингибируя активность макрофагов. Результатом этого действия является активация процессов антигеннезависимой дифференцировки клеток, формирующих гуморальный иммунный ответ.

Выводы

1. Е₂ в концентрации, характерной для I триместра (1 нг/мл), увеличивает продукцию ПГФ_{2α} интактными спленоцитами, а в концентрации 10 нг/мл (III триместр) одновременно с активацией синтеза ПГФ_{2α} статистически значимо увеличивает число АОК в селезенке.

2. P в концентрациях 20 или 100 нг/мл, которые отражают его уровень на период I и III триместров беременности соответственно, увеличивает количество АОК и уровень ПГФ_{2α}, продуцируемый иммуноцитами.

3. Продукция ПГФ_{2α} связана с Т-лимфоцитами. Адгезивные клетки сдерживают эту продукцию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громыкина Н. Ю., Козлов В. А. // Иммунология.— 1982.— № 5.— С. 11—15.
2. Дерфлинг П., Вишнер З. // Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля.— М., 1987.— С. 373—378.
3. Корнева Е. А. // Вестн. АМН СССР.— 1985.— № 3.— С. 63—73.
4. Шилов Ю. И. Влияние эстрадиола и прогестерона на отдельные этапы иммуногенеза: Дис. ... канд. мед. наук.— Пермь, 1984.

5. Cardoso E., Coumroglon M., Andrada E. C., Andrada J. A. // European Federation of Immunological Society: European Immunological Meeting, 11-th.— Helsinki, 1991.— P. 42—42.
6. Hill A., Wolff Sh. // Cancer Res.— 1983.— Vol. 43, N 9.— P. 4114—4118.
7. Jerne N. K., Nordin A. A. // Science.— 1963.— Vol. 140, N 3365.— P. 405—405.
8. Julius E. L., Simpson J., Herzenberg L. // Europ. J. Immunol.— 1973.— Vol. 3.— P. 646—648.
9. Kase N. G., Rejniak J. V. // Mount Sinai J. Med.— 1985.— Vol. 52, N 1.— P. 11—34.
10. Minakuchi R., Wacholtz M. C., Davis L. S., Lipsky P. E. // J. Immunol.— 1990.— Vol. 145, N 8.— P. 2616—2625.
11. Plaut M. // Ann. Rev. Immunol.— 1987.— Vol. 5.— P. 621—669.
12. Stein S. H., Phipps R. P. // Europ. J. Immunol.— 1991.— Vol. 21, N 2.— P. 313—318.
13. Szekeris-Bartho J., Hadnagy J., Paesa A. S. // J. Reprod. Immunol.— 1985.— Vol. 7, N 2.— P. 121—128.
14. Webb D. R., Osheroff P. L. // Proc. nat. Acad. Sci. USA.— 1976.— Vol. 73.— P. 1300—1304.
15. Webb D. R., Nowowiejski I. // Cell. Immunol.— 1977.— Vol. 33.— P. 1—10.

Поступила 07.09.93

S. V. Shirshv, Yu. I. Shilov, N. N. Keorkov — EFFECT OF FEMALE SEX STEROIDS ON SPLENCYTE ABILITY TO PRODUCE AN ADOPTIVE IMMUNE RESPONSE. ROLE OF PROSTAGLANDIN F_{2α} IN HORMONAL IMMUNOREGULATION MECHANISMS

Summary. Male CBA mice were used in experiments. Splenocytes were incubated for an hour in macrocultures with estradiol (E₂) or progesterone (P), then the cells were transferred (together with the antigen) to lethally irradiated syngeneic recipients, and on day 4 the count of antibody-producing cells (APC) was estimated. Prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) concentrations were radioimmunoassayed in cell culture supernatants. E₂ and P concentrations corresponded to these hormones levels in blood sera during pregnancy. E₂ and P in the tested concentrations were found to reliably stimulate the processes of APC formation, their effects being dose independent. Both E₂ and P statistically reliably increased PGF_{2α} level in splenocyte culture. Fractionation of splenocytes helped reveal the highest PGF_{2α} level in the cultures devoid of adhesive cells and rich for T lymphocytes. Hence, E₂ and P stimulated the processes of antigen-independent differentiation of splenocytes producing APC either by directly stimulating T lymphocytes or via macrophages by blocking their negative effects. Stimulation of adoptive immune response by sex steroids is closely connected with PGF_{2α} production by immunocompetent cells under the effects of these hormones.

◆ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.71-007.234-07:616.154(048.8)

О. К. Ширалиев, Т. Ф. Мамедов, Ж. И. Гагиева

ГОРМОНЫ И ОСТЕОПОРОЗ

Республиканский диагностический центр (дир.— доктор мед. наук О. К. Ширалиев) Минздрава Республики Азербайджан, Баку

Остеопороз и его осложнения — переломы костей — представляют значительную медико-социальную проблему. Ежегодно вследствие остеопороза возникают переломы костей у 1,3 млн американцев и у 40 тыс. канадцев [18, 37]. Во Франции каждая вторая, а в Австралии каждая пятая женщина в возрасте около 70 лет страдает от переломов, вызванных остеопорозом [8, 35]. Возникновение остеопороза в пожилом возрасте у женщин обусловлено уменьшением выработки

эстрогенов [6]. Однако снижение минеральной плотности кости происходит не только с возрастом, но еще в большей степени при всех состояниях, приводящих к изменению баланса гормонов гипоталамо-гипофизарной системы, щитовидной и паращитовидных желез, надпочечников.

В связи с изложенным целью настоящей работы явилось обобщение данных литературы о влиянии гормонов на возникновение и развитие остеопороза.

Костная ткань — это динамичная метаболически активная система. В зависимости от выполняемой функции различают кортикальную и трабекулярную кости. Первая составляет три четверти всей скелетной массы, формирует диафизы трубчатых костей, имеет малую порозность, выполняет функцию опоры для мягких тканей и передачи мышечного сокращения из одной части тела в другую. Трабекулярная костная ткань составляет одну четвертую часть массы скелета, формирует кости аксиального скелета и эпифизы трубчатых костей, имеет высокую порозность и обеспечивает нормальную жизнедеятельность костного мозга. Для этого в трабекулярных костях имеются полости размером от 500 до 1000 мкм, расположенные между костными пластинками толщиной 100—150 мкм [42].

Основу жизнедеятельности костной ткани составляет функционирование двух видов клеток: остеокластов, резорбирующих кость, и остеобластов, ответственных за ее образование. Родоначалники этих клеток до конца не выяснены, хотя наиболее вероятными для остеокластов считаются гемопоэтические клетки моноциты-макрофаги, а для остеобластов — клетки стромы, из которых возникают преостеобласты [40].

В течение жизни происходит постоянное обновление костей, проявляющееся в рассасывании отдельных, очень маленьких участков ткани, с почти одновременным формированием новой кости. Этот процесс имеет огромное эволюционное значение, так как позволяет удалять возникающие в процессе жизнедеятельности микротравмы и микротрещины костей. Ежегодно 25 % массы трабекулярных костей и лишь 2—3 % кортикальных — обновляются [49].

Процесс ремоделирования кости делится на пять фаз [42]. В здоровом взрослом организме в состоянии покоя находится до 80 % трабекулярной и 95 % кортикальной костной ткани. Фаза активации, возникающая в каждом участке кости с интервалом 2—3 года, включает в себя пролиферацию и активацию предшественников остеокластов в гемопоэтической ткани, поступление и прикрепление мультиядерных остеокластов к поверхности резорбируемого участка. Следующая фаза — резорбция кости — продолжается приблизительно 1—3 нед. На клеточном уровне этот процесс заключается в расплавлении неорганического матрикса кости с последующей деградацией органического, что происходит с обязательным поступлением в участки резорбции ионов водорода и лизосомальных энзимов остеокластов [3, 56]. Переходная фаза длится 1—2 нед. В это время в резорбируемой полости появляются остеобласты в результате как деления клеток, так и поступления из других участков. Новообразование кости начинается с откладывания остеобластами костного матрикса со скоростью 2—3 мкм в день, который через 5—10 дней минерализуется. Процесс костеобразования длится около 3 мес, а полный цикл обновления кости в каждом участке занимает 4—8 мес [22]. Следует отметить, что интимные механизмы этого процесса и его контроля остаются неизвестными.

На основании физиологических процессов костного ремоделирования было предложено несколько возможных вариантов возникновения остеопороза [13]. Во-первых, во всех обновляющихся точках кости резорбирующая активность остеокластов больше костеобразующих возможностей остеобластов; во-вторых, резкое увеличение количества обновляющихся участков по всему скелету приводит к общей резорбции кости, так как длительность фазы резорбции короче фазы формирования новой кости.

В патогенезе развития остеопороза оба этих механизма имеют место. Так, при остеопорозе, возникающем сначала в метаболически более активной трабекулярной ткани, уменьшаются количество и толщина пластинок, полости, находящиеся между пластинами, увеличиваются за счет перфорации последних. Эти изменения обусловлены нарушением баланса между глубиной резорбированных полостей и толщиной вновь возникающих пластинок [43].

Одним из наиболее активных гормонов, влияющих на процессы обновления кости, является паратиреоидный гормон (ПТГ). Основная его функция заключается в поддержании в организме гомеостаза кальция. Уменьшение концентрации кальция в плазме приводит к выбросу паратиреоидными железами гормона, который, воздействуя на почки, увеличивает реабсорбцию кальция в канальцах и экскрецию фосфатов, а на уровне костной ткани вызывает ее резорбцию и выход кальция во внеклеточную жидкость [10].

Уже через 30 мин после введения ПТГ количество и активность остеокластов увеличиваются. Однако эта реакция не наблюдается при воздействии ПТГ на изолированные остеокласты, а происходит лишь при добавлении к ним остеобластов. Дальнейшие исследования показали, что остеобласты и их предшественники имеют на своей поверхностной мембра-

не рецепторы к ПТГ [53], в то время как на остеокластах таких рецепторов не обнаружено. На основании полученных результатов было предположено [47] существование связи между ПТГ-активными остеобластами и ПТГ-нечувствительными остеокластами. Оказалось, что остеобласты являются основным звеном, запускающим и контролирующим резорбцию кости. Под воздействием ПТГ наблюдается пролиферация остеобластов, морфологически они из округлой формы приобретают звездчатую форму, происходит деполаризация мембраны и изменяется ферментативная активность, ингибируется синтез коллагена, остеокальцина и щелочной фосфатазы, увеличивается синтез коллагеназы. С целью стимуляции остеокластов к резорбции остеобласты выделяют водорастворимый фактор размером 0,5—2,0 кД, который блокируется ингибиторами липоксигеназы [31]. Внутриклеточные механизмы влияния ПТГ на остеобласты заключаются в резком увеличении концентрации кальция внутри клеток, что в свою очередь приводит к увеличению фосфорилирования белков стимуляцией протеникиназы С. Выявлена положительная корреляция между способностью ПТГ увеличивать концентрацию кальция в остеобластах и возможностью последних вызывать резорбцию кости [22].

Указанные изменения возникают при повышении концентрации ПТГ в плазме. В то же время практически невозможно объяснить стимулирующее действие малых доз ПТГ на костеобразование [21].

У женщин в период постменопаузы отмечается отрицательный баланс кальция, хотя его концентрация в плазме повышается и снижается до нормального уровня при заместительной гормональной терапии [41]. Противоречивые результаты получены при исследовании ПТГ в постменопаузе. В раннем периоде концентрация ПТГ несколько снижается, через 3 года после наступления не меняется или незначительно повышается, а при проведении эстрогенотерапии уровень ПТГ возвращается к исходным показателям [34]. У больных с переломами позвонков, вызванных остеопорозом, выявлено снижение концентрации ПТГ, однако при переломах шейки бедра каких-либо его изменений не обнаружено.

Антагонистом ПТГ является кальцитонин (КТ). Уже через несколько минут после добавления КТ к культуре остеокластов отмечается уменьшение количества ядер в них, а затем и общего количества, значительно снижается подвижность и их резорбционная способность, они покидают поверхность кости. Такая быстрая реакция остеокластов обусловлена тем, что они имеют на своей мембране рецепторы к КТ [38]. Молекулярные механизмы воздействия КТ на остеокласты связаны с увеличением образования циклического аденозинмонофосфата в них [39]. Кроме этого, остеокласты под воздействием КТ начинают вырабатывать пептид, называемый кальцитонин-генсвязанный пептид, который, действуя на остеобласты, заставляет их синтезировать циклический аденозинмонофосфат [32].

У здоровых людей имеется разница в концентрации КТ в плазме в зависимости от пола и возраста: у женщин эти значения ниже, чем у мужчин [54], с возрастом наблюдается уменьшение концентрации КТ в плазме. Снижение выработки половых гормонов как у мужчин, так и у женщин приводит к уменьшению секреции КТ, также обнаружена выраженная положительная корреляция между уровнем эстрогенов и КТ [46]. У женщин с остеопорозом концентрация КТ гораздо ниже, чем у женщин того же возраста, но без остеопороза. Введение КТ больным с остеопорозом способствует некоторому повышению минеральной плотности кости [33], хотя этот эффект наблюдается в течение 1 года [7]. В то же время проведение эстрогенотерапии при менопаузе приводит к повышению секреции КТ [14]. Это подтверждается и в исследованиях *in vitro*, в которых было показано прямое стимулирующее действие эстрогенов на выработку КТ клетками щитовидной железы [15]. Однако следует отметить, что разницы в минеральной плотности кости у больных с субтотальной тиреоидэктомией и здоровыми людьми не наблюдалось [23].

Наиболее часто остеопороз поражает женщин со сниженной гормональной функцией яичников, вне зависимости от причин, вызывающих это состояние. Позднее менархе, менопауза, аменорея у спортсменок и балетных танцоров, оперативное удаление яичников, пролактинсекретирующие опухоли, синдром Тернера приводят к деминерализации кости [28]. Чаще всего эти изменения возникают уже через год после наступления уменьшения концентрации эстрогенов в плазме. Заместительная эстрогенотерапия снижает потерю массы кости и также приводит к ее увеличению [29].

Механизм действия эстрогенов на процессы обновления кости остается спорной проблемой. В условиях дефицита эстрогенов наблюдаются как замедление формирования новой кости, так и ускоренная костная резорбция. В последнее время

опубликованы работы, в которых показано наличие рецепторов к эстрогенам на мембране остеобластов [9, 26]. Однако до этих исследований считалось, что эстрогены дают защитный эффект от воздействия ПТГ на костную ткань, а также увеличивают продукцию эндогенного КТ [34, 51].

Уменьшение выработки андрогенов как первичного генеза, так и вторичного (вследствие гипогонадотропного гипогонадизма) приводит к остеопорозу [24]. Отмечается положительная корреляционная зависимость между уровнем тестостерона в плазме и массой кости при различных формах гипогонадизма [11]. У таких больных терапия тестостероном и его метаболитами увеличивает минерализацию кости и ее массу [17]. Несмотря на четкую связь между уровнем выработки андрогенов и состоянием костной системы, механизмы их влияния на процессы образования и обновления кости остаются мало изученными.

Роль других половых гормонов в процессах ремоделирования кости остается неизвестной, хотя имеются отдельные клинические наблюдения. Гиперпролактинемия сопровождается значительным снижением минеральной плотности кости, а терапия этого состояния способствует увеличению показателя [25]. У мужчин с гиперпролактинемией также отмечается уменьшение массы кости, а нормализация уровня тестостерона и пролактина вызывает ее увеличение [16].

Глюкокортикоиды (ГК) оказывают значительное влияние на процессы обновления кости. Считается, что 50 % больных с болезнью Иценко — Кушинга и 30—50 % больных, хронически принимающих ГК, страдают остеопорозом. Оперативное лечение детей с болезнью Иценко — Кушинга повышает минеральную плотность кости [45].

Воздействие ГК на кости обусловлено множеством факторов, среди которых основное значение имеет нарушение обмена кальция, связанное с уменьшением его абсорбции в кишечнике и увеличением экскреции с мочой, снижение выработки половых гормонов на всех уровнях и непосредственное влияние на клетки костной ткани [50].

Наиболее противоречивые данные получены при изучении прямого действия ГК на костную ткань. В физиологических дозах в первые сутки ГК усиливают функцию остеобластов и их способность синтезировать коллаген, а в последующем эта активность резко снижается [5]. ГК ингибируют превращение предшественников остеобластов, уменьшают время их активности, т. е. угнетают костеобразование. Воздействие ГК на остеокласты осуществляется, по-видимому, опосредованно через остеобласты. Несмотря на то что ГК увеличивают мобилизацию минералов кости усилением резорбции, они ингибируют созревание предшественников остеокластов и количество их снижается [52].

Одним из множества эффектов тиреоидных гормонов является их способность оказывать влияние на процессы обновления кости. В условиях гипертиреоза наблюдается повышение количества обновляющихся участков, уменьшаются как фаза резорбции, так и костеобразования, т. е. усиливается костный метаболизм [2]. Эти изменения приводят к отрицательному балансу кальция и уменьшению минеральной плотности кости, умеренной гиперкальциемии, снижению концентрации ПТГ и увеличению потери кальция и фосфора с мочой. Отрицательное действие повышения выработки тиреоидных гормонов на кости обусловлено непосредственным увеличением количества остеокластов и их активности, а также стимуляцией остеобластов [36].

В условиях гипотиреоза наблюдается уменьшение количества обновляющихся участков, резко увеличивается продолжительность всех фаз цикла ремоделирования, снижается резорбционная активность остеокластов, уменьшается способность остеобластов к формированию кости и ее минерализации [55].

Интересная особенность выявлена при лечении гипотиреоза тиреоидными препаратами. Все они вызывают остеопороз, хотя сроки его возникновения, по данным разных авторов, колеблются от 6 мес до 10 лет [12, 44]. По нашему мнению, такие противоречивые данные могут быть обусловлены различной дозировкой используемых препаратов.

Сахарный диабет (СД) наряду с метаболическими нарушениями различных органов и систем организма сопровождается изменениями в костной системе. У больных СД I типа длительностью более 5 лет отмечается уменьшение минеральной плотности кости по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола [30, 57]. Особенно значительные изменения отмечаются у больных, заболевших в детском и юношеском возрасте, с большими дозами инсулина и плохим контролем. Отмечается изменение обмена кальция, проявляющееся увеличением экскреции кальция и фосфора, что приводит к уменьшению их концентраций в плазме. На этом фоне наблюдается парадоксальное уменьшение концентрации ПТГ в

плазме у больных как без нарушения функции почек, так и со снижением их функционального состояния [19]. При этом уровень КТ не изменяется [48]. В патогенезе развития остеопороза у больных СД основное значение придается метаболическим и гормональным изменениям, диабетической ангиопатии [20]. Следует также отметить, что выявлены рецепторы к инсулину в остеобластах [27], в то же время механизмы его влияния на процессы обновления кости остаются неизвестными.

Гормон роста — один из важнейших гормонов при росте костей, особенно их эпифизов. Он оказывает активирующее влияние на остеобласты локальным выделением соматомедина С, известного как инсулиноподобный фактор роста I. Этот пептид вызывает пролиферацию остеобластов, стимулирует синтез ДНК и протенинов. С возрастом продукция гормона роста снижается, однако это уменьшение не коррелирует с возрастными изменениями костной ткани. Использование гормона роста при остеопорозе оказалось неэффективным [1].

Анализ литературных публикаций показывает, что в течение жизни происходит постоянное обновление костной ткани. Наиболее активно на этот процесс оказывают влияние ПТГ и КТ через активацию или ингибирование клеточных элементов кости. Дефицит эстрогенов — одна из самых широко распространенных причин остеопороза — приводит к снижению костеобразования и ускорению резорбции кости. Выявлена четкая связь между состоянием костной системы и недостатком андрогенов и инсулина, избытком глюкокортикоидов, пролактина и гормонов щитовидной железы, хотя большинство вопросов этой проблемы далеко от разрешения. Характер и интенсивность процессов ремоделирования кости в значительной степени зависят от состояния гормонального баланса организма, но многие механизмы этого взаимодействия требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aloia J. F., Vaswani A., Kapoor A. et al. // *Metabolism*.— 1985.— Vol. 34.— P. 124—129.
2. Auwera J., Bouillon R. // *Quart. J. Med.*— 1986.— Vol. 60.— P. 737—752.
3. Baron R. // *Anat. Rec.*— 1989.— Vol. 224.— P. 317—324.
4. Burckhardt P. // *Hormone Res.*— 1984.— Vol. 20.— P. 59—64.
5. Canalís E. M. // *Endocrinology*.— 1983.— Vol. 112.— P. 931—939.
6. Compston J. E. // *Clin. Endocr.*— 1990.— Vol. 3.— P. 653—682.
7. Eastell R., Riggs B. L. // *Clin. Obstet. Gynec.*— 1987.— Vol. 30.— P. 860—870.
8. Eisman J. E. // *Aust. Prescriber*.— 1984.— Vol. 7.— P. 34—36.
9. Eriksen E. F., Colvard D. S., Berg N. J. // *Science*.— 1988.— Vol. 241.— P. 84—86.
10. Evans R. A., Hills E. // *Aust. N. Z. J. Ophthal.*— 1989.— Vol. 17.— P. 121—124.
11. Foresta C., Ruzza G., Mioni R. et al. // *Hormone Res.*— 1984.— Vol. 19.— P. 18—22.
12. Franklyn J. A., Sheppard M. C. // *Brit. med. J.*— 1990.— Vol. 300.— P. 693—694.
13. Frost H. M. // *Clin. Orthopaed. Relat. Res.*— 1985.— Vol. 200.— P. 198—225.
14. Gennari C., Motagnani M., Nardi P., Civitelli R. // *International Conference on Osteoporosis: Social and Clinical Aspects*, 2-d.— Milan, 1986.— P. 240—254.
15. Greenberg C. P., Kukreja S. C., Bowser E. N. et al. // *Endocrinology*.— 1986.— Vol. 118.— P. 2594—2598.
16. Greenspan S. L., Neer R. M., Ridgway E. C., Klibanski A. // *Ann. intern. Med.*— 1986.— Vol. 104.— P. 777—782.
17. Greenspan S. L., Oppenheim D. S., Klibanski A. // *Ibid.*— 1989.— Vol. 110.— P. 526—531.
18. Guimond J., Picard D., Chartrand R. et al. // *Un. med. Can.*— 1986.— Vol. 115.— P. 529—532.
19. Heidbreder E., Gotz R., Schafferhans K., Heidland A. // *Nephron*.— 1986.— Vol. 42.— P. 285—289.
20. Hough F. S. // *S. Afr. med. J.*— 1987.— Vol. 72.— P. 116—119.
21. Howard G. A., Bottemiller B. L., Turner R. I. // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*— 1981.— Vol. 78.— P. 3204—3208.
22. Huffer W. F. // *Lab. Invest.*— 1988.— Vol. 59.— P. 418—442.

23. Hurley D. L., Tiegs R. D., Wahner H. W., Heath H. III // New Engl. J. Med.—1987.— Vol. 317.— P. 537—541.
24. Jackson J. A., Kleerekoper M. // Medicine (Baltimore).—1990.— Vol. 69.— P. 137—152.
25. Klibanski A., Greenspan S. L. // New Engl. J. Med.—1986.— Vol. 315.— P. 542—546.
26. Komm B. S., Terpening C. M., Benz D. J. // Science.—1988.— Vol. 241.— P. 81—84.
27. Lejy J. R., Murry E., Manolagas S. // Endocrinology.—1986.— Vol. 119.— P. 1786—1792.
28. Lindsay R. // Clin. Obstet. Gynec.—1987.— Vol. 30.— P. 847—859.
29. Lindsay R. // Schweiz. med. Wschr.—1989.— Bd 119.— S. 1806—1810.
30. McNair P. // Dan. med. Bull.—1988.— Vol. 35.— P. 109—121.
31. McSheehy P. M. J., Chambers T. J. // Endocrinology.—1986.— Vol. 119.— P. 1654—1659.
32. Martin T. J., Kong Wah Ng, Suda T. // Endocr. Metab.—1989.— Vol. 18.— P. 833—858.
33. Mazzuoli G. F., Passeri M., Gennari C. et al. // Calcif. Tiss. int.—1986.— Vol. 38.— P. 3—8.
34. Mazzuoli G. F., D'erasmo D., Minisola S. et al. // Clin. Rheum.—1988.— Vol. 8.— Suppl. 2.— P. 22—29.
35. Milhaud G. // J. med. nucl. Biophys.—1988.— Vol. 12.— P. 71—72.
36. Mosekilde L., Eriksen E. F., Charles P. // Endocr. Metab. Clin. N. Amer.—1990.— Vol. 19.— P. 35.
37. National Institutes of Health: Consensus Conference. Osteoporosis // J. A. M. A.—1984.— Vol. 252.— P. 799—802.
38. Nicholson G. C., Moseley J. M., Sexton P. M. et al. // J. clin. Invest.—1986.— Vol. 78.— P. 355—360.
39. Nicholson G. C., Livesey S. A., Moseley J. M., Martini T. J. // J. Cell Biochem.—1986.— Vol. 31.— P. 229—236.
40. Nijweide P. J., Burger E. H., Feyen J. H. M. // Physiol. Rev.—1986.— Vol. 66.— P. 855—886.
41. Nordin B. E. Ch., Morris H. A. // Nutr. Rev.—1989.— Vol. 47.— P. 65—72.
42. Parfitt A. M. // Clin. Obstet. Gynec.—1987.— Vol. 30.— P. 789—811.
43. Parfitt A. M. // Amer. J. Med.—1987.— Vol. 82, Suppl. 1B.— P. 68—72.
44. Paul T. L., Kerrigan J., Kelly A. M. et al. // J. A. M. A.—1988.— Vol. 259.— P. 3137—3141.
45. Pocock N. A., Eisman J. A., Dunstan C. R. et al. // Ann. intern. Med.—1987.— Vol. 107.— P. 319—323.
46. Reginster J. J., Deroisy R., Denis D. et al. // Acta belg. med. phys.—1989.— Vol. 12.— P. 41—46.
47. Rodan G. A., Martin T. J. // Calcif. Tiss. int.—1981.— Vol. 33.— P. 349—351.
48. Schmitz O., Christensen C. K., Christensen S. E., Emmertsen K. // Horm. Metab. Res.—1984.— Vol. 16.— P. 100—101.
49. Silverberg S. J., Lindsay R. // Med. Clin. N. Amer.—1987.— Vol. 71.— P. 41—57.
50. Smith R. // Thorax.—1990.— Vol. 45.— P. 573—578.
51. Stevenson J. C. // Bailliere's Clin. Endocr. Metab.—1988.— Vol. 2.— P. 87—101.
52. Suda T., Testa N. G., Allen T. D. // Calcif. Tiss. int.—1983.— Vol. 35.— P. 82—86.
53. Teitelbaum A. P., Silve C. M., Nyireddy K. O., Arnaud C. D. // Endocrinology.—1986.— Vol. 118.— P. 595—602.
54. Tiegs R. D., Body J. J., Barta J. M., Heath H. III // J. Bone Mineral Res.—1986.— Vol. 1.— P. 339—349.
55. Tremolieres F., Pouilles J. M., Louvet J. P., Ribot C. // Clin. Rheum.—1989.— Vol. 8.— Suppl. 2.— P. 116—118.
56. Vaananen H. K., Hentunen T., Lakkakorpi P. et al. // Ann. Chir. Gynaec.—1988.— Vol. 77.— P. 193—196.
57. Weber G., Beccaria L., deAngelis M. et al. // Bone and Mineral Res.—1990.— Vol. 8.— P. 20—23.

Поступила 10.11.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 615.357:577.175.635.042.2(048.8)

П. В. Сергеев, Е. Н. Карева, Н. Ю. Ткачева, М. М. Высоцкий

АНТИПРОГЕСТИНЫ

Российский государственный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

Антипрогестины — стероидные соединения, обладающие высокой способностью связываться с клеточными рецепторами прогестерона и прототвращающие, таким образом, их связывание с эндогенным стероидным гормоном.

Первые достижения в изыскании антагонистов прогестерона были получены в лабораториях известных фирм Roussel-Uclaf и Schering AG, где были синтезированы сотни производных 11 β -арилстероида, из которых наибольшую распространенность получили: мифепристон (RU 38 486), лилопристон (ZK 98 734), онапристон (ZK 98 299).

В настоящее время антипрогестины применяются в качестве ингибиторов имплантации, контрацептивных средств, препаратов, применяемых при болезни Иценко—Кушинга.

В большинстве случаев антипрогестины вводятся женщинам в активном репродуктивном возрасте.

Экспериментальные исследования

Мифепристон оказывает достаточно быстрое действие на многие показатели функционирования репродуктивных органов [8, 26, 37]. Через 3—4 дня введения мифепристона значительно увеличивается масса яичников крыс, что происходит в результате накопления большого количества желтых тел; RU 486 полностью разобщает процессы овуляции и лютеолиза. Гистологически вновь образовавшиеся желтые тела имеют отклонения в развитии, а именно, наблюдаются полости, бляшки, разрывы желтой ткани, образование пузырных фолликулов [2, 31, 44]. Функции желтых тел нарушены — они синтезируют, в основном, не прогестерон, а его физиологически неактивный метаболит 20 α -дигидропрогестерон [43]. В яичниках крысы могут наблюдаться фолликулярные цисты, которые иногда достигают экстремально больших размеров (2 мм и более) [44].

После 2—4-недельного приема антипрогестина наблюдаются обширные железистые разрастания в молочной железе,

развитие альвеол и пролиферация слизистой; обнаруживается большое количество цист до 3 мм в диаметре [21]. Предполагается, что эти эффекты связаны с нарушением прогестеронзависимой секреции пролактина [40].

RU 486 повышает концентрацию прогестерона в крови (дозозависимый эффект) [23]. Концентрация 17 β -эстрадиола в плазме крови при этом варьирует в довольно широких пределах, достигая высоких величин в стадии образования большого количества желтых тел [26].

Одним из ответов на длительное введение мифепристона является корнизфикация слизистой влагалища крысы, что связано с индукцией митозов базального слоя эпителия влагалища, пролиферацией и гиперплазией верхнего эпителиального слоя и последующей массовой инвазией эпителия лейкоцитами, вызванной увеличением концентрации прогестерона в плазме крови [44].

Введение RU 486 на стадии ранней беременности ведет к прототвращению имплантации плодного яйца, а в более позднюю стадию вызывает аборт [1], стимулируя сократительную активность миометрия [7]. Сокращения матки, вызванные мифепристоном, характеризуются высокой частотой, амплитудой и короткой продолжительностью [24, 27]. Стимулирующее действие RU 486 на сократительную работу матки пытаются объяснить активацией синтеза протеинов межклеточного контакта [25].

Взаимодействие антипрогестинов с рецепторами прогестерона ^3H -RU 486-17 β -гидрокси-11 β -(4-диметиламинофенил)17 α -(1-пропинил)эстра-4,9-диен-3-он (см. рисунок) связывается обеими субъединицами рецептора прогестерона в ядре клетки с высокой аффинностью ($K_d \sim 2$ нМ, 0—4 °С). В интактных клетках (в концентрации 6—8 нМ) 95% RU 486 находится в связи с ядерным компартментом. В отличие от комплекса с природным прогестинном, ядерный комплекс антигормон — рецептор практически не метаболизирует, вследствие чего наблюдается хро-