

© Е. Е. ГУБЕРНАТОРОВ, Г. А. ГЕРАСИМОВ, 1994

УДК 616.432-008.6:577.175.328]-07

Е. Е. Губернаторов, Г. А. Герасимов

ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ РЕГУЛЯЦИИ СЕКРЕЦИИ ПРОЛАКТИНА (ОБЗОР ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Эндокринологический центр (дир.— акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Секреция пролактина (ПРЛ) находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют различные по своей природе факторы: нейромедиаторы, биологически активные нейропептиды, а также гормоны периферических эндокринных желез. Однако доминирующая роль принадлежит дофамину (ДА), который является наиболее важным из эндогенных пролактинингибирующих субстанций. Убедительные доказательства этого были получены после открытия и изучения тубероинфундибулярной дофаминергической системы гипоталамуса, представляющей собой часть сложной нейроэндокринной системы регуляции секреции ПРЛ.

Тубероинфундибулярная дофаминергическая система

Гипоталамус имеет две основные дофаминергические нейрональные системы: инсертогипоталамическую дофаминергическую систему и тубероинфундибулярную дофаминергическую систему (ТИДА-система). Нейроны ТИДА-системы локализованы преимущественно в аркуатном ядре (АРЯ) и каудальной части перивентрикулярного ядра медиобазального гипоталамуса (МБГ) [8]. Исходя из особенностей нейрональной организации и характера анатомических проекций, нейроны ТИДА-системы могут быть разделены на две группы: с терминалями в область срединного возвышения (СВ) и с терминалями в срединную и заднюю доли гипофиза. В передней доле гипофиза не обнаружено терминалей ни одной из групп нейронов ТИДА-системы [8].

Дофаминергические нейроны первой группы имеют короткие аксоны, оканчивающиеся в области СВ. Терминали нейронов данной группы достаточно густо представлены в верхнем слое СВ и заканчиваются в прекапиллярном пространстве первичного сплетения. Верхний слой СВ разделяется на медиальную и латеральную палисадные зоны. ДА, высвобождающийся в область медиальной палисадной зоны, попадает в сосуды портальной системы и достигает гипофиза. Именно поэтому медиальная палисадная зона имеет особое значение в процессах регуляции секреции ПРЛ.

Нейроны ТИДА-системы в нейрорхимическом отношении существенно отличаются от нейронов других дофаминергических систем мозга, в частности от нигростриарной. Во-первых, терминали дофаминергических нейронов в медиальной палисадной зоне образуют преимущественно аксозавязанные контакты [4, 50], во-вторых, отсутствуют пре- и постсинаптические дофаминергические рецепторы, а также высокоспецифическая система обратного захвата и транспорта ДА [22]. В-третьих, следствием отсутствия у нейронов ТИДА-системы пресинаптических ауторецепторов является нечувствительность нейронов ТИДА-системы к действию рецепторных агонистов и антагонистов ДА. Если апоморфин, бромокриптин, трифлуоретилметилпирролидин вызывают в нейронах нигростриарной системы снижение скорости обмена ДА, а рецепторные антагонисты — ускорение его обмена, то в нейронах ТИДА-системы рецепторные дофаминергические агонисты или антагонисты не вызывают изменений в обмене ДА [51].

К. Lookingland [47] выявлена принципиальная особенность метаболизма ДА в области СВ по сравнению с другими отделами мозга. Относительная концентрация дигидрооксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) — первичного метаболита ДА — в области СВ ниже, чем в других областях мозга, богатых дофаминергическими нейронами. Если в полосатом теле процесс метаболизма ДА идет до финальной стадии, т. е. образования гомованилиновой кислоты (ГВК), то в области СВ данный метаболит ДА практически отсутствует. Это может свидетельствовать или о медленной конверсии ДОФУК в ГВК, или о быстром удалении данного метаболита из этой области мозга.

Для оценки функциональной активности нейронов ТИДА-системы разработан ряд экспериментальных методов. Наиболее информативным и широко применяемым является определение концентрации ДА в сосудах портальной системы (ПС). Концентрация ДА в сосудах ПС составляет 0,5—20 нг/мл, причем эффективное ингибирование секреции ПРЛ достигается при концентрации ДА 1—10 нг/мл, что значимо выше, чем уровень ДА в системном кровотоке [34]. Учитывая, что синтез ДА лимитируется активностью тирозингидроксилазы (ТГ), в качестве показателя функциональной активности нейронов ТИДА-системы используется определение активности данного фермента в АРК или в области СВ [40]. Разработка радиоэнзиматического метода определения L-ДОФА сделала возможным изучение активности нейронов ТИДА-системы по уровню ее накопления после предварительного ингибирования активности ДОФА-декарбоксилазы (ДДК) [23]. Уровень ДА, определяемый в ткани аденогипофиза, может рассматриваться как информативный показатель функциональной активности нейронов ТИДА-системы [28].

Дофаминергическая регуляция секреции ПРЛ на уровне гипоталамуса

Известно, что перерезка ножки гипофиза, а также разрушение СВ приводят к снижению секреции АКТГ, ЛГ, ФСГ и в то же время вызывают устойчивую гиперпролактинемию. На этом основании высказано предположение о наличии гипоталамической пролактинингибирующей субстанции. Дальнейшими исследованиями установлено, что ДА, секретируемый нейронами ТИДА-системы гипоталамуса, является одним из важных пролактинингибирующих факторов, участвующих в тонической регуляции секреции ПРЛ [15, 76]. Роль ДА в регуляции секреции ПРЛ подтверждена в экспериментах с фармакологическими препаратами, изменяющими уровень ДА в сосудах ПС. Так, введение резерпина приводило к снижению концентрации ДА в портальном кровотоке и увеличению концентрации ПРЛ в плазме. d-Амфетамин примерно в 5 раз повышал концентрацию ДА в сосудах ПС, что сопровождалось снижением уровня ПРЛ в периферической крови [36]. В регуляцию секреции ПРЛ на уровне ТИДА-системы гипоталамуса вовлечены ферментативные системы биосинтеза ДА. Ингибирование активности ТГ α -метилпартирозином (АМПП) снижает эндогенную продукцию ДА нейронами ТИДА-системы и его концентрацию в сосудах ПС. Вызванный таким образом дефицит ДА снимает ингибиторный контроль секреторной активности лактотрофов, следствием чего является увеличение концентрации ПРЛ в периферической крови [36, 40]. Прерывание биосинтеза на этапе перехода ДОФА в ДА ингибитором ферментативной активности ДДК (NSD-1015) также вызывает снижение уровня ДА в сосудах ПС и аденогипофизе и увеличение секреции ПРЛ [66]. Уровень ДА в портальном кровотоке в определенной степени зависит и от активности моноаминоксидазы (МАО) — фермента, метаболизирующего ДА. Ингибирование активности МАО паргалином повышает концентрацию ДА в ПС и вследствие этого вызывает снижение уровня ПРЛ в периферической плазме [39].

Активность нейронов ТИДА-системы существенно изменяется в зависимости от ряда физиологических факторов. Как установлено в онтогенетических исследованиях, у старых животных снижена базальная активность дофаминергических нейронов ТИДА-системы, что, возможно, обусловлено уменьшением активности ТГ вследствие снижения ее аффинности к субстрату — тирозину и/или к кофактору — тетрагидробиоптерину [62, 65]. Эти изменения в функциональной активности нейронов ТИДА-системы ряд авторов связывают

с наблюдаемой у старых животных тенденцией к гиперпролактинемии [25, 38]. Выявлены также зависимость от пола различия активности нейронов ТИДА-системы. Базальный уровень синтеза и обмена ДА у самок в 2—3 раза выше, чем у самцов [8, 37, 55, 76].

Поскольку ДА играет ключевую роль в тонической регуляции секреции ПРЛ, патогенез гиперсекреции этого гормона во многом связан с нарушением центрального дофаминергического «тонуса», т. е. с более или менее выраженным подавлением продукции эндогенного ДА нейронами ТИДА-системы гипоталамуса [2, 8, 76]. Для оценки центрального дофаминергического «тонуса» используется ряд диагностических тестов. В исследованиях [13] показана целесообразность применения для этих целей пробы с резерпином, который оказывает действие преимущественно на гипоталамическом уровне. Внутримышечное введение препарата в норме через 2 ч повышало концентрацию ПРЛ до 50—60 нг/мл. С диагностической целью в клинической практике также используется проба с L-ДОФА. Легко проникая через гематоэнцефалический барьер, L-ДОФА тормозит секрецию ПРЛ, очевидно, увеличивая продукцию эндогенного ДА, предшественником которого она является. Прием препарата в дозе 500 мг в норме приводит к постепенному снижению уровня ПРЛ в крови на 50% через 2 ч [33].

В клинических и физиологических исследованиях выявлена важная роль ТГ в регуляции секреции ПРЛ у людей. Введение препарата АМПТ или моноидотропина, способных проникать через гематоэнцефалический барьер и ингибировать активность гипоталамической ТГ, через 1 ч вызывало 4—6-кратное увеличение концентрации ПРЛ. При этом реакция ПРЛ была значимо выше у женщин, чем у мужчин [57]. Ингибиторы МАО также способны модулировать секрецию ПРЛ у человека. Однако данные препараты оказывают противоположное ингибиторам ТГ действие на секрецию ПРЛ [39]. Ингибиторы активности ДДК—карбидофа и бензеразид—способны дозозависимым образом стимулировать секрецию ПРЛ: бензеразид в дозе 250 мг через 60 мин увеличивает концентрацию ПРЛ в 2—3 раза по сравнению с базальным уровнем [61]. Заканчивая данный раздел, следует отметить, что использование в диагностической практике препаратов, влияющих на процессы центрального биосинтеза и биотрансформации ДА, позволяет оценить функциональное состояние центральных дофаминергических структур и определить их значение в развитии патологического процесса.

Дофаминергическая регуляция секреции ПРЛ на уровне аденогипофиза

ДА оказывает пролактинингибирующее действие на уровне гипофиза через систему высокоспецифических рецепторных структур, локализованных на мембранах лактотрофов. Наличие рецепторов ДА на мембранах пролактинсекретирующих клеток аденогипофиза показано в экспериментах *in vitro* с использованием ДА и его агонистов в качестве радиоактивных лигандов [17]. В отличие от дофаминергических структур мозга, в которых существуют различные типы дофаминовых рецепторов, аденогипофиз имеет лишь D2-рецепторы [8, 76]. Константа диссоциации (K_d) лиганд-рецепторного комплекса лактотрофов ряда видов животных и человека равняется приблизительно 50 нМ. K_d для рецепторных агонистов значимо ниже, что свидетельствует о большем сродстве этих веществ к рецепторам лактотрофов [17]. D2-рецепторы существуют в двух взаимопревращающихся аффинных формах—высокоаффинной и низкоаффинной, состояние которых регулируется эндогенными гуаниннуклеотидами: под их влиянием высокоаффинная форма становится низкоаффинной [15, 16, 21, 45, 46].

Пролактинмодулирующие эффекты ДА, а также его агонистов и антагонистов реализуются через систему внутриклеточных «вторичных посредников», изменяя активность прежде всего внутриклеточной аденилатциклазы (АДЦ). Это подтверждается рядом экспериментальных данных. Во-первых, мембранные D2-рецепторы связаны с АДЦ [73]. Во-вторых, активаторы АДЦ (холерный токсин, форсколин, вазинтестинальный пептид) вызывают усиление секреторной активности лактотрофов гипофиза [20]. В-третьих, фармакологические препараты (теофиллин, изобутилметилксантин), увеличивающие внутриклеточную концентрацию цАМФ, повышают секрецию ПРЛ [64]. В-четвертых, рецепторные блокаторы повышают активность АДЦ, в то время как ДА и его агонисты снижают активность данного фермента [74]. Ингибирующее действие ДА на активность АДЦ лактотрофов опосредовано его влиянием на каталитическую субъединицу АДЦ. Связь D2-рецепторов и каталитической субъединицы АДЦ осуществляется через гуаниннуклеотидингибирующий (ГНИБ) и гуа-

ниннуклеотидстимулирующий белки [30]. Существуют косвенные доказательства того, что пролактинингибирующий эффект ДА и его агонистов осуществляется через функциональное объединение D2-рецептора с ГНИБ, что препятствует присоединению каталитической субъединицы к АДЦ [41]. I. Cresse и соавт. [15] предлагают следующую функциональную модель: агонист (А) связывается с рецептором (Р), образуя лиганд-рецепторный комплекс (АР), что делает возможным связь рецептора с ГНИБ. Образовавшийся функциональный комплекс АР+ГНИБ ингибирует связь каталитической субъединицы с АДЦ, что препятствует увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ и тормозит секреторные процессы. Комплекс АР+ГНИБ существует временно и распадается под действием эндогенного гуанозинтрифосфата.

К факторам, регулирующим секрецию ПРЛ, также относятся и ионы кальция (Ca^{2+}). Секреторная активность лактотрофов увеличивается дозозависимым образом при возрастанием внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , вызванном активаторами кальциевых каналов или ионофорами [48]. В то же время удаление ионов Ca^{2+} или добавление в инкубационную среду блокаторов кальциевых каналов приводит к подавлению секреции гормона [38]. Данные о влиянии ДА на кальцевую систему лактотрофов фрагментарны и достаточно противоречивы. В электрофизиологических исследованиях показано, что ДА способен подавлять вызванный Ca^{2+} потенциал действия лактотрофов, а также ингибировать внутриклеточное увеличение концентрации ионов Ca^{2+} [72]. Относительно бромокриптина известно, что он способен блокировать секрецию ПРЛ, вызванную ионофором Ca^{2+} (A23187) [75]. Авторы этих исследований предполагают возможность модулировать ДА и его ингибиторами проникновение Ca^{2+} внутрь клетки. Вместе с тем авторы работы [78] считают, что ДА прямо не влияет на процессы трансмембранного транспорта Ca^{2+} . Если и возможно его влияние на интрацеллюлярную кальцевую систему лактотрофов, то оно, скорее всего, реализуется через влияние на кальмодулин. G. Schittini и соавт. [72] показано, что Ca^{2+} и кальмодулин способны увеличивать накопление цАМФ и активировать секреторные процессы лактотрофов.

В последнее время показана связь D2-рецепторов еще с одним регуляторным белком (GO), внутриклеточные функции которого еще во многом неясны. Однако получены доказательства, что этот белок при взаимодействии D2-рецепторов с ДА способен ингибировать процессы внутриклеточного накопления ионизированного Ca^{2+} , тем самым снижая активность кальмодулина [58]. Очевидно, Ca^{2+} , кальмодулин и цАМФ взаимодействуют в регуляции секреции ПРЛ: ДА и его агонисты ингибируют не только АДЦ-вызванное, но и кальмодулинзависимое накопление цАМФ, влияя на процессы внутриклеточного накопления Ca^{2+} , что и приводит к снижению секреторной активности лактотрофов.

Вместе с тем следует иметь в виду, что ДА и его агонисты, подавляя секрецию ПРЛ, по-разному влияют на процессы биосинтеза данного гормона *de novo*. Пятичасовая инкубация лактотрофов в присутствии ДА, лизурида или перголида приводила к ингибированию секреции ПРЛ, в то же время повышая его внутриклеточное содержание [49]. Бромокриптин же способен подавлять как секрецию, так и синтез ПРЛ *de novo*. Однако есть основания полагать, что этот процесс развивается достаточно медленно: значимое снижение внутриклеточной концентрации ПРЛ выявлено на 15-й день систематического введения препарата [49]. P. Dannies, M. Rudnick [18] считают, что лактотрофы реагируют на введение бромокриптина повышением уровня внутриклеточной деградации ПРЛ. Однако пока остается неясным, влияет ли бромокриптин непосредственно на синтез ПРЛ или его действие реализуется по схеме ингибирование секреции → повышение внутриклеточного накопления гормона → включение интрацеллюлярных механизмов деградации ПРЛ.

В связи с рассматриваемыми проблемами возникает вопрос о роли дофаминергических рецепторных механизмов в патогенезе пролактинсекретирующих аденом гипофиза человека. Ряд исследований свидетельствует о том, что дофаминергические рецепторные механизмы регуляции при пролактиномах у человека не изменены [17, 19]. Во-первых, длительная терапия бромокриптином больных с пролактиномами приводила в большинстве случаев к снижению концентрации ПРЛ [8]. Во-вторых, в экспериментах *in vitro* показано, что инкубирование в присутствии бромокриптина лактотрофов как нормальных гипофизов, так и пролактинсекретирующих аденом снижало секрецию ПРЛ [8]. В-третьих, мембраны пролактином, как и нормальных лактотрофов человека, имеют специфические рецепторы к ДА, причем значимых различий в их аффинности в нормальных и патологических клетках выявлено не было [17]. В-четвертых, не обнаружено

изменений в функционировании пострецепторных механизмов нормальных и патологических лактотрофов [10].

Вместе с тем существуют веские аргументы в пользу того, что при пролактиномах у человека имеют место определенные нарушения функционирования дофаминергических рецепторных структур лактотрофов. D. Bresson и соавт. [11, 12] выявлено значимое снижение количества D2-рецепторов при пролактинсекретирующих аденомах. Лактотрофы нормальных гипофизов человека более чувствительны к ингибирующему действию ДА, чем клетки пролактином. Инфузия малых доз ДА вызывает более выраженное снижение уровня ПРЛ у здоровых людей, чем у больных с микропролактиномами; высокие же дозы ДА одинаково снижают уровень гормона как у здоровых, так и у больных с микропролактиномами [63, 74]. О нарушении дофаминергической регуляции у больных с пролактиномами свидетельствуют также результаты фармакодинамических проб с рецепторными агонистами [1, 2].

Учитывая, что рецепторные агонисты и антагонисты реализуют свое действие на уровне гипофиза, их широко применяют в качестве диагностических и терапевтических средств (последнее в большей степени относится к рецепторным агонистам). В последнее время все чаще используются пробы с рецепторным антагонистом ДА метоклопрамидом (церукалом). Он, вероятно, является самым сильным из стимуляторов секреции ПРЛ [2]. Препарат вводят внутривенно в дозе 10 мг. Показано, что в норме метоклопрамид усиливает секрецию гормона, повышая его концентрацию через 1 ч у женщин в 10 раз, а у мужчин в 2—4 раза. С этим препаратом связывают надежды в плане дифференциальной диагностики. Установлено, что секреция ПРЛ после стимуляции метоклопрамидом усиливается у больных только с идиопатической формой синдрома. У больных с микро- и макроаденомой гипофиза реакция на метоклопрамид была снижена или вовсе отсутствовала [1, 2]. Определенные надежды в плане функциональной диагностики связываются с использованием рецепторного антагониста номифизина [33].

С целью дифференциальной диагностики, а также для выбора адекватной терапии используется фармакодинамическая проба с бромокриптином. Прием 5 мг препарата в норме приводил через 2—4 ч к значительному снижению концентрации ПРЛ. У больных с функциональными расстройствами секреции ПРЛ реакция на бромокриптин часто была снижена или развивалась медленно. При макроаденомах гипофиза достаточно часто отмечается парадоксальная реакция, проявляющаяся усилением секреции ПРЛ в ответ на прием парлодела [80]. Данный препарат также широко используется для терапии гиперсекреции ПРЛ. Средняя эффективная доза, позволяющая получить выраженное снижение ПРЛ, составляет 5—7,5 мг препарата в сутки; при этом терапия должна быть достаточно длительной. Отмена препарата после двухнедельного курса вызвала быстрое повышение уровня ПРЛ в плазме. Положительные результаты применения парлодела для лечения пролактинсекретирующих аденом гипофиза объясняются тем, что он оказывает антимитотическое, а следовательно, антипролиферативное действие, что вызывает торможение, а в ряде случаев и регресс развития опухоли [67]. С учетом большой эффективности парлодела другие препараты рецепторных агонистов используются нечасто. Из алкалоидов спорыньи с дофаминергическим действием выраженный пролактинингибирующий эффект дает лизурид (лисенил), который по активности идентичен парлоделу, однако по терапевтическому эффекту уступает ему.

Влияние ПРЛ на уровень ДА в гипоталамусе

Нейроны ТИДА-системы не имеют эффективной системы обратного захвата и активного транспорта ДА. Метаболиты ДА достаточно быстро удаляются из данной гипоталамической области. В связи с этим обратная связь в регуляции активности нейронов ТИДА-системы осуществляется не метаболитами ДА, а непосредственно ПРЛ. Возможность подобной регуляции подтверждается следующим: во-первых, область СВ и расположенное рядом АРЯ гипоталамуса имеют «неполный» гематоэнцефалический барьер, проницаемый для ПРЛ, циркулирующего в общем кровотоке [59]; во-вторых, наличием ретроградного рефлюкса в портальном кровотоке [9]; в-третьих, существованием зон активного связывания ПРЛ в области СВ [79]. Внутривенное введение ПРЛ приводило к повышению концентрации ДА в сосудах ПС [27]. В исследовании [32] показано, что введение животным анти-сперматогенного К-ПРЛ снижало концентрацию ПРЛ и уровень ДА в ПС. Гипофизэктомия вызвала резкое снижение концентрации ПРЛ и уменьшение уровня ДА в области СВ [44]. Введение же ПРЛ гипофизэктомизированному животному в область СВ повышало уровень ДА в ПС [42].

Рассматривая вопрос о предполагаемых механизмах влияния ПРЛ на нейроны ТИДА-системы, следует иметь в виду, что ПРЛ способен активировать ферментативные системы биосинтеза ДА [56]. Введение ПРЛ животным, длительно получавшим ингибиторы активности ТГ и ДДК, приводило к значительному повышению концентрации ДА в ПС и в области СВ [69]. Эти изменения не наблюдались в других богатых дофаминергическими нейронами областях мозга. G. Nicholson и соавт. [56] установили, что ПРЛ повышал активность ТГ в области СВ через 24 ч. Это свидетельствует о том, что ПРЛ не оказывает быстрого действия на изменение аллостерической активности фермента, а влияет на внутриклеточный синтез белка. K. Moore, K. Demarest [51] экспериментально подтвердили данное предположение. В исследованиях [5, 53] показана способность ПРЛ индуцировать процессы синтеза ТГ в нейронах ТИДА-системы, увеличивая концентрацию ТГ-мРНК. Одним из возможных действий ПРЛ на дофаминергические нейроны гипоталамуса может быть стимулирующее влияние на процессы высвобождения ДА из нервных терминалей нейронов ТИДА-системы. Инкубирование МБГ в присутствии ПРЛ приводило к быстрому увеличению высвобождения ДА из терминалей нейронов [31]. Все эти механизмы не являются, очевидно, независимыми, а отражают сложный процесс влияния ПРЛ на нейроны ТИДА-системы. По мнению K. Demarest и соавт. [27], существуют два фазовых эффекта влияния ПРЛ на нейроны ТИДА-системы. Первый — быстрый (тонический), возникает в ответ на кратковременное повышение уровня ПРЛ и, очевидно, связан со стимулирующей высвобождения ДА из терминалей дофаминергических нейронов ТИДА-системы. Второй — медленный (пролонгированный) эффект, связанный с длительным повышением уровня ПРЛ, вызывает активацию процессов внутриклеточного образования белка, в том числе и ферментов биосинтеза ДА. Указанные эффекты ПРЛ опосредованы чувствительностью и реактивностью нейронов ТИДА-системы к действию данного гормона. K. Demarest, K. Moore [24] показали, что ПРЛ способен активировать нейроны ТИДА-системы как у самцов, так и у самок, однако уровень биосинтеза ДА в ответ на введение ПРЛ был значимо выше у самок. В онтогенетических исследованиях показано, что с возрастом активность нейронов ТИДА-системы уменьшается, однако не выявлено различий в реактивности нейронов ТИДА-системы на стимуляцию ПРЛ между молодыми и старыми животными [26]. В период лактации чувствительность нейронов ТИДА-системы к стимулирующему действию ПРЛ снижена [5, 50]. Длительная гиперпролактинемия в отличие от кратковременного повышения уровня ПРЛ в крови имеет ряд неблагоприятных последствий: она оказывает нейротоксическое действие на нейроны ТИДА-системы, вызывая значительное снижение продукции эндогенного ДА и нарушая тем самым процессы регуляции секреции данного гормона [70, 71].

Взаимодействие половых стероидов и ДА в регуляции секреции ПРЛ

Половые стероиды участвуют в регуляции секреции ПРЛ. В частности, эстрогены способны вызывать гипертрофию и гиперплазию лактотрофов, а также рост и развитие пролактинсекретирующих аденом гипофиза [82]. В биохимических исследованиях установлено, что эстрогены влияют на синтез ПРЛ, индуцируя транскрипционные процессы и синтез ПРЛ-мРНК, усиливают процессы внутриклеточного хранения де novo синтезированного гормона, а при высоких концентрациях стимулируют секрецию ПРЛ [42, 77]. В физиологических исследованиях показано, что у женщин преовуляторному пику ПРЛ предшествует подъем секреции эстрадиола [3]. Прием в течение недели эстрогенов вызывал у женщин с гипогонадизмом трехкратное повышение уровня ПРЛ в плазме; через 2 нед после отмены препарата концентрация ПРЛ значимо не отличалась от исходных величин [30]. Эстрогены могут участвовать в регуляции секреции ПРЛ как на гипоталамическом, так и на гипофизарном уровне [8, 76]. На уровне гипофиза эстрогены выступают в качестве антидофаминергического фактора, т. е. их действие противоположно ингибирующему влиянию ДА. Ингибирующее действие ДА на секреторную активность лактотрофов элиминируется при наличии в инкубационной среде физиологических концентраций эстрадиола [8]. Рецепторный антиэстроген, тамоксифен, усиливает эффекты ДА и его агонистов на секреторную активность лактотрофов гипофиза [8, 81]. Вместе с тем до настоящего времени нет общепризнанной точки зрения относительно механизмов взаимодействия ДА и эстрогенов в регуляции секреции ПРЛ. Предполагается, что эстрогены стимулируют секрецию гормона через собственные, прежде всего рецепторные, каналы, не связанные напрямую с функционированием ДА

рецепторов лактотрофов. Т. Di Paola и соавт. [29] показано, что эстрадиол не уменьшает количества дофаминергических рецепторов в гипофизе и не снижает их аффинности к ДА. F. Labrie и соавт. [45] считают, что эстрогены не влияют на процессы связывания ДА с рецепторными структурами лактотрофов, а свой антидофаминергический эффект они реализуют на уровне аденилатциклазной системы, оказывая действие, противоположное действию ДА. С другой стороны, имеются данные, что ДА оказывает влияние на состояние эстрогензависимых рецепторов лактотрофов; снижение концентрации ДА в гипофизе, вызванное разрушением СВ или ингибиторами биосинтеза ДА, приводило к уменьшению количества рецепторов к эстрогенам на мембранах лактотрофов, введение же ДА или бромокриптоина восстанавливало нормальное количество рецепторов [14]. Ряд экспериментальных исследований свидетельствует о том, что антидофаминергическое действие эстрогенов на уровне гипофиза реализуется через дофаминергические рецепторные структуры лактотрофов. Показано десенсибилизирующее действие эстрогенов на дофаминергические рецепторы пролактинсекретирующих клеток гипофиза, а также уменьшение количества рецепторов к ДА в аденогипофизе крыс, длительно получавших эстрогены, или в период беременности и лактации [8, 60]. В исследовании [11] получены прямые доказательства способности эстрогенов взаимодействовать с дофаминергическими рецепторами лактотрофов, ингибируя процесс перехода низкоаффинной формы рецепторов в высокоаффинную, тем самым снижая способность ДА подавлять секрецию ПРЛ. Прогестерон же в этом процессе оказывает действие, противоположное эффекту эстрадиола. Вместе с тем предполагается наличие и других путей взаимодействия эстрогенов и ДА. Существуют данные, согласно которым пролактинсинтезирующие клетки аденогипофиза способны захватывать и накапливать ДА внутри пролактинсекретирующих гранул, тем самым активируя лизосомальные ферменты деградации ПРЛ [68]. Эстрогены подавляют эту способность ДА [54].

Как уже отмечалось, эстрогены могут участвовать в регуляции секреции ПРЛ на гипоталамическом уровне, влияя на активность нейронов ТИДА-системы. Эффекты эстрогенов на уровне гипоталамуса опосредованы высокоспецифичными эстрогензависимыми рецепторными структурами, локализованными на мембранах дофаминергических нейронов АРЯ. Нейроны гипоталамуса, содержащие ТГ, являются клетками-мишенями для эстрогенов.

Эстрогены способны стимулировать процессы биосинтеза и обмена ДА в нейронах ТИДА-системы. Под влиянием эстрадиола происходит повышение активности ТГ, однако этот эффект развивается достаточно длительно: максимум активности фермента отмечен через 24 ч [6]. Считают, что выявленное в ряде исследований усиление биосинтеза и обмена ДА в области СВ после введения эстрогенов является не собственно эффектом данного гормона, а результатом индуцированной им гиперпролактинемии [43]. В последнее время показана способность эстрадиола подавлять чувствительность дофаминергических нейронов СВ к стимулирующему действию ПРЛ путем снижения уровня ТГ-мРНК [52]. Экспериментальные исследования дают основания полагать, что на уровне гипоталамуса эстрогены оказывают ингибирующее действие на активность нейронов ТИДА-системы, а на уровне гипофиза стимулируют активность лактотрофов.

В последнее время получены также данные о возможном участии прогестерона в регуляции активности нейронов ТИДА-системы, так как данный гормон, как и эстрогены, имеет места активного рецепторного связывания на мембранах дофаминергических нейронов АРЯ гипоталамуса и способен ингибировать активность ТГ, снижая аффинность фермента к его кофактору тетрагидроптерину. L. Arbogast, N. Ben-Jonathan [5] показана совместная роль эстрогенов и прогестерона в ингибировании активности нейронов ТИДА-системы и в стимуляции преовуляторной волны секреции ПРЛ.

Относительно влияния тестостерона на активность нейронов ТИДА-системы существуют различные точки зрения. Так, показано, что тестостерон не вызывал у самцов изменений ни в уровне ПРЛ, ни в характере биосинтеза и обмена ДА [35]. В то же время A. Barton и соавт. [7] обнаружили, что кастрация взрослых самцов увеличивала содержание ДА в МБГ, введение же тестостерона значительно снижало уровень ДА и повышало содержание ДОФУК в данной гипоталамической области. Предполагается, что тестостерон способен активировать секрецию ПРЛ, метаболизируясь в эстрогены, поскольку неароматизируемые андрогены (в частности, дигидротестостерон) на секрецию ПРЛ не влияют.

Заключение

В представленном обзоре проанализирована роль дофаминергического звена в регуляции секреции ПРЛ и показана его роль при нормальной и патологической секреции данного гормона. Вместе с тем наряду с ДА существуют и другие пролактинингибирующие факторы (γ-аминомасляная кислота, гастрин, гастрин-рилизинг-пептид, гистидил-пролин-ди-толепептид и др.) и пролактинстимулирующие факторы (тиротропин-рилизинг-гормон, бомбезин, вазоинтестинальный пептид, мет-энкефалин, нейротензин и др.). Перспективность дальнейших исследований, очевидно, будет определяться комплексной оценкой взаимодействия и координации всех как пролактинингибирующих, так и пролактинстимулирующих факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И., Герасимов Г. А., Магомедова З. Б. // Возможность медикаментозного регулирования нарушений гипоталамо-гипофизарной оси. — Базель, 1983. — С. 134—138.
2. Балаболкин М. И., Герасимов Г. А. Пролактин: Клинические аспекты. — М., 1988.
3. Хамадянов У. Р., Ларичева И. П., Смирнова Л. К. // Пробл. эндокринол. — Т. 26, № 2. — С. 32—36.
4. Anninzio L., Weiner R. I. // Neuroendocrinology. — 1980. — Vol. 31. — P. 8—12.
5. Arbogast L. A., Ben-Jonathan N. // Endocrinology. — 1989. — Vol. 126. — P. 667—672.
6. Babu G. N., Vijayan E. // Brain Res. Bull. — 1984. — Vol. 12. — P. 555—558.
7. Barton A. S., Demarest K. T. et al. // Neuroendocrinology. — 1988. — Vol. 49. — P. 361—366.
8. Ben-Jonathan N. // Endocr. Rev. — 1985. — Vol. 4. — P. 25—63.
9. Bergland R. M., Page R. B. // Science. — 1979. — Vol. 208. — P. 18—21.
10. Bethea C. L., Ramsdell J. S., Jaffe R. B. // J. clin. Endocr. — 1982. — Vol. 54. — P. 893—902.
11. Bresson D., Brande A. M. et al. // Ibid. — 1980. — Vol. 51. — P. 1037—1043.
12. Bresson D., Brande A. M., Le Dafniet M. // Endocrinology. — 1983. — Vol. 113. — P. 1799—1801.
13. Cammani E., Strumia E., Protaleone P. // Europ. J. clin. Pharmacol. — 1981. — Vol. 20. — P. 347—350.
14. Carrillo A. J., Steger R. W., Chamness G. C. // Endocrinology. — 1983. — Vol. 112. — P. 1839—1846.
15. Cresse I., Sihley D. R., Hamblin M. W. // Ann. Rev. Neurosci. — 1983. — Vol. 6. — P. 43—63.
16. Cresse I., Sihley D. R., Leff S. E. // Fed. Proc. — 1984. — Vol. 43. — P. 2779—2781.
17. Cronin M. J., Cheung C. Y., Cilson C. B. et al. // J. clin. Endocr. — 1980. — Vol. 50. — P. 387—393.
18. Dannies P. S., Rudnick M. S. // J. biol. Chem. — 1980. — Vol. 225. — P. 2776—2780.
19. DeCamilli R., Macconni D., Spada A. // Nature. — 1979. — Vol. 278. — P. 252—254.
20. Delbecke D., Scammel J., Dannies P. S. // Endocrinology. — 1984. — Vol. 114. — P. 1433—1440.
21. DeLean A., Kilpatrick B. F., Caron M. G. // Ibid. — 1982. — Vol. 110. — P. 1064—1067.
22. Demarest K. T., Moore K. E. // Brain Res. — 1979. — Vol. 171. — P. 545—550.
23. Demarest K. T., Moore K. E. // Endocrinology. — 1980. — Vol. 106. — P. 463—469.
24. Demarest K. T., Moore K. E. // Neuroendocrinology. — 1981. — Vol. 33. — P. 230—234.
25. Demarest K. T., Moore K. E., Riegler G. D. // Brain Res. — 1982. — Vol. 247. — P. 347—352.
26. Demarest K. T., McKay D. W., Riegler G. D. et al. // Neuroendocrinology. — 1983. — Vol. 36. — P. 130—137.
27. Demarest K. T., Riegler G. M., Moore K. E. // Ibid. — 1984. — Vol. 38. — P. 467—471.
28. Demarest K. T., Moore K. E., Riegler G. D. // Endocrinology. — 1985. — Vol. 116. — P. 1316—1323.
29. Di Paola T., Falardeau P. // Life Sci. — 1987. — Vol. 41. — P. 1149—1155.
30. Fiori L., Scapagnini U., Cananico P. L. // Hormone Res. — 1987. — Vol. 25. — P. 171—177.
31. Foreman M. M., Porter J. C. // Endocrinology. — 1981. — Vol. 108. — P. 800—804.
32. Ganzalez H. A., Porter J. C. // Ibid. — 1988. — Vol. 122. — P. 2272—2277.

33. Genazzani A. R., Camanni F., Massara F. // *Acta endocr.* (Kbh.).—1980.—Vol. 93.—P. 139—148.
34. Gibbs D. M., Neill J. B. // *Endocrinology*.—1978.—Vol. 102.—P. 1895—1890.
35. Growley W. P. // *Ibid.*—1983.—Vol. 112.—P. 1076—1083.
36. Gudelsky G. A., Porter J. C. // *Ibid.*—1979.—Vol. 104.—P. 583—586.
37. Gudelsky G. A., Porter J. C. // *Ibid.*—1981.—Vol. 109.—P. 1394—1400.
38. Gudelsky G. A., Nansel D. D., Porter J. C. // *Brain Res.*—1981.—Vol. 204.—P. 446—450.
39. Gudelsky G. A., Meltzer H. Y. // *Neuroendocrinology*.—1984.—Vol. 39.—P. 51—55.
40. Hofkelt T., Fuxe K. // *Brain Endocrine Interaction Median Eminence* / Ed. K. M. Knige. D. F. Scott.—N.-Y., 1972.—P. 181—223.
41. Katada T., Northup J. K., Bokorch G. M. // *J. biol. Chem.*—1984.—Vol. 259.—P. 3578—3580.
42. Kiino D. R., Dannies P. S. // *Endocrinology*.—1981.—Vol. 109.—P. 1264—1269.
43. King D. J. // *Neuroendocrinology*.—1985.—Vol. 40.—P. 267—270.
44. King T. S., Steger R. W., Morgan W. W. // *Endocrinology*.—1985.—Vol. 116.—P. 485—490.
45. Labrie F., Perland L., Denizeau F. et al. // *J. Steroid Biochem.*—1980.—Vol. 12.—P. 323—330.
46. Libertun C., Larrea G. A., Cardinal D. P. // *Endocrinology*.—1980.—Vol. 107.—P. 1905—1910.
47. Lookingland K. J. // *Neuroendocrinology*.—1987.—Vol. 50.—P. 345—349.
48. McLeod R. M., Fantham E. H. // *Endocrinology*.—1983.—Vol. 112.—P. 1426—1433.
49. McLeod R. M., Lamberts S. W. // *Prolactinomas* / Eds. J. M. Olefsky, R. J. Robbins.—New York, 1986.—Vol. 2.—P. 1—19.
50. Moore K. E., Demarest K. T. // *Reproduct. Biol.*—1986.—Vol. 15.—P. 247—259.
51. Moore K. E., Demarest K. T. // *Frontiers in Neuroendocr.*—1982.—Vol. 7.—P. 161—190.
52. Morell J. I., Rosenthal M. F., McCabe J. T. // *Molec. Endocr.*—1989.—Vol. 3.—P. 1426—1433.
53. Morgen W. M., Besh K. C. // *Neuroendocrinology*.—1990.—Vol. 52.—P. 70—74.
54. Nansel D. D., Gudelsky G. A., Porter J. C. // *Endocrinology*.—1981.—Vol. 108.—P. 903—907.
55. Neill J. D. // *Frontiers in Neuroendocr.*—1980.—Vol. 6.—P. 129—156.
56. Nicholson G., Greeley G. H. Jr., Humm J. // *Brain Res.*—1980.—Vol. 190.—P. 447—458.
57. Nicolletti I., Filipponi P., Fedeli L. // *Acta Europ. Fertil.*—1981.—Vol. 12.—P. 271—273.
58. Nooly K. J. // *Endocrinology*.—1990.—Vol. 122.—P. 1223—1225.
59. Pardridge W. M. // *Ann. Rev. Physiol.*—1983.—Vol. 45.—P. 73—93.
60. Pasqualini C., Lenoir V., Elabed A. et al. // *Neuroendocrinology*.—1984.—Vol. 38.—P. 39—44.
61. Polleri A., Masturzo P., Murialdo G. et al. // *Acta endocr.* (Kbh.).—1980.—Vol. 93.—P. 7—12.
62. Porter J. C., Raymond N. J., Arita J. // *Catecholamine as Hormone Regulators* / Eds. N. Ben-Jonathan, J. N. Bahr.—N.-Y., 1985.—P. 117—134.
63. Daigley M. E., Jico S. J., Gilliland G. B. // *J. clin. Endocr.*—1980.—Vol. 50.—P. 994—998.
64. Ray P. K., Wallis M. // *Molec. cell. Endocr.*—1982.—Vol. 27.—P. 139—143.
65. Raymond N. J., Porter J. C. // *Brain Res. Bull.*—1981.—Vol. 7.—P. 69—73.
66. Raymond M. J., Porter J. C. // *Endocrinology*.—1982.—Vol. 111.—P. 1051—1053.
67. Riesenber D., McAlhany H. // *Missouri Med.*—1980.—Vol. 77.—P. 196—198.
68. Rosenzweig L. I., Kanwar Y. S. // *Endocrinology*.—1982.—Vol. 111.—P. 1817—1822.
69. Salmano M. // *Ibid.*—1981.—Vol. 108.—P. 1716—1720.
70. Sar M. // *Science*.—1984.—Vol. 223.—P. 938—940.
71. Sarkar D. K., Gottschall P. E., Xie Q. W. // *Neuroendocrinology*.—1984.—Vol. 38.—P. 498—503.
72. Schittini G., Cronin M. J., McLead M. R. // *Endocrinology*.—1983.—Vol. 112.—P. 1801—1804.
73. Schramm M., Selinder Z. // *Science*.—1984.—Vol. 225.—P. 1350—1353.
74. Serri D., Kichel D. // *J. clin. Endocr.*—1983.—Vol. 56.—P. 255—259.
75. Tam S. W., Dannies P. S. // *J. biol. Chem.*—1980.—Vol. 255.—P. 6595—6599.
76. Taumisto J., Mannisto P. // *Pharmacol. Rev.*—1985.—Vol. 37.—P. 249—332.
77. Vician L., Shupmik M. A., Gorski J. // *Endocrinology*.—1979.—Vol. 104.—P. 736—741.
78. Vincent J. D., Dufy B. // *Cellular Regulation of Secretion and Release* / Ed. P. M. Cann.—New York, 1982.—P. 107—130.
79. Walsh R. J., Posner B. I., Kopriwa B. M. et al. // *Science*.—1978.—Vol. 201.—P. 1041—1044.
80. Webb C., Thominet J., Barowsky H. // *J. clin. Endocr.*—1983.—Vol. 56.—P. 1089—1093.
81. West B., Dannies P. S. // *Endocrinology*.—1980.—Vol. 106.—P. 1108—1113.
82. Wiklund J. A., Gorski J. // *Ibid.*—1982.—Vol. 111.—P. 1140—1146.

Поступила 03.06.93

© Т. Е. ЧАЗОВА, С. Ю. КАЛИНЧЕНКО, 1994

УДК 616.89-008.441.42-06:616.43/.45]-07

Т. Е. Чазова, С. Ю. Калинин

СОМАТОЭНДОКРИННЫЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ НЕРВНОЙ АНОРЕКСИИ

Кафедра эндокринологии (зав.—акад. РАМН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

Нервная анорексия (НА) выражается в чрезвычайно упорном стремлении пациентов к похуданию путем целенаправленного, длительно осуществляемого самоограничения в еде, иногда сопровождаемого интенсивными физическими упражнениями или приемом больших доз слабительного. При невозможности выдержать длительное голодание больные прибегают к такому методу, как вызывание искусственной рвоты [6].

НА (anorexia nervosa)—патология, свойственная девочкам-подросткам и молодым девушкам, хотя иногда может встречаться и у лиц мужского пола пубертатного или юношеского возраста. НА чаще встречается в возрасте 15—25 лет. Заболеваемость среди женщин в среднем в 10 раз выше, чем среди мужчин. Сведений о распространенности НА в нашей стране нет. По данным зарубежных авторов [43], частота НА составляет 1,12 на 100 000 населения. Однако эти данные занижены, так как только больные с тяжелыми, затяжными формами течения НА обращаются в стационар и подлежат учету. Больные с «легкими» формами НА остаются вне поля зрения врачей [4].

Начало научному исследованию НА положили W. Gull (1868) и E.-Ch. Laseque (1873). Однако несмотря на все увели-

чивающееся число исследований, посвященных этой интересной проблеме, НА до настоящего времени вызывает многочисленные дискуссии, касающиеся как ее этиологии, патогенеза, нозологической принадлежности, так и нейроэндокринных расстройств и методов их коррекции.

В настоящем обзоре мы попытались обобщить имеющиеся данные последних лет. Один из первых обзоров о характере нейроэндокринных сдвигов при НА был сделан в 1984 г. [1].

Большую сложность для врачей представляет тщательная диссимуляция больными своего состояния, что приводит к постановке самых разнообразных диагнозов, в частности, появление вторичных соматоэндокринных расстройств дает повод заподозрить эндокринную патологию и проводить неадекватную гормональную терапию. Поэтому, нам представляется, что более детальное ознакомление с НА должно вызвать интерес у терапевтов и особенно у эндокринологов.

До сих пор нерешенным остается вопрос о том, первичными или вторичными являются гормональные расстройства при НА. Ряд авторов [31] считают, что гормональные расстройства являются первичными в результате дисфункции гипоталамуса и лимбических структур мозга. На ЭЭГ у 52,3%