

А.Г. Резников, академик НАНУ, член-корреспондент НАН Украины, заведующий отделом эндокринологии репродукции и адаптации, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАНУ Украины», г. Киев

Репродуктивная эндокринология: от фундаментальных исследований к клинической медицине

Репродуктивный потенциал нации в значительной мере определяет перспективы ее экономического и социального развития. Тревожная демографическая ситуация в Украине [1] и других странах мира побуждает обратить особое внимание на состояние репродуктивного здоровья населения, которое во многом зависит от возможностей репродуктивной медицины.

Репродуктивную медицину принято определять как направление медицинской науки, охватывающее все стороны человеческой жизни, задействованные в период беременности, вынашивания и рождения ребенка. В то же время согласно дефиниции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) репродуктивное здоровье – это состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней или недугов в сферах, касающихся репродуктивной системы, ее функций и процессов. Следовательно, и репродуктивную медицину правильно характеризовать как совокупность теоретических принципов и медицинских рекомендаций и действий, направленных на сохранение здоровья в сферах, касающихся репродуктивной системы, и реализацию репродуктивных функций. Это означает, что репродуктивная медицина взаимосвязана с другими сферами – генетикой, иммунологией, акушерством и гинекологией, урологией, онкологией, экологией, психологией и т.д. Что же касается репродуктивной эндокринологии, бесспорно, она является одним из краеугольных камней репродуктивной медицины. Даже инфекционные и воспалительные заболевания половой сферы, на долю которых в структуре гинекологической заболеваемости приходится около 70%, нередко сопровождаются эндокринными расстройствами.

Безусловно, в формировании репродуктивного потенциала индивида важную роль играет так называемая половая конституция, детерминируемая наследственностью. В ходе онтогенеза и сомато-полового развития передаваемый родителями репродуктивный генотип реализуется в репродуктивный фенотипический портрет. Однако целый ряд факторов, с которыми человек сталкивается в повседневной жизни, оказывает существенное влияние на репродуктивное здоровье. Среди них первостепенное значение имеют образ жизни, социальная среда, экологическая обстановка и, наконец, инфекционные и другие приобретенные болезни, среди которых особенное значение имеют заболевания, передаваемые половым путем (рис. 1).



Рис. 1. Основные факторы, формирующие репродуктивное здоровье

Одним из важнейших показателей репродуктивного здоровья населения является бесплодие. В Украине его частота составляет 10-12%, а в целом этим недугом страдают более миллиона супружеских пар. Первичные или вторичные гормональные нарушения являются одной из наиболее частых причин бесплодия.

Особое беспокойство вызывают детская и материнская смертность, которая в Украине соответственно в 2,4 и 3-4 раза выше, чем в странах Европейского Союза.

Искусственное прерывание беременности также негативно сказывается на рождаемости. Ежегодно в мире регистрируется более 80 млн нежелательных беременностей, и ежеминутно одна женщина умирает от осложнений, связанных с беременностью. В 1990 г. в Украине было сделано 1,19 млн аборт. В последующие годы эта

статистика варьировала: 1992 г. – 902 тыс., 1995 г. – 740 тыс., 2000 г. – 434 тыс., 2001 г. – 370 тыс., 2002 г. – 346 тыс., 2003 г. – 316 тыс., 2004 г. – 289 тыс., 2005 г. – 264 тыс., 2006 г. – 230 тыс., 2011 г. – 156 тыс. Очевидно, что за последние пятнадцать лет число аборт уменьшилось втрое. В значительной степени это связано с успешным выполнением национальных программ по улучшению репродуктивного здоровья. Последняя из них рассчитана на десять лет – с 2006 по 2015 год. Важным организационным шагом в этом направлении стало создание во второй половине 90-х годов минувшего столетия центров и кабинетов планирования семьи во всех регионах страны [2].

Доказано, что гормональная контрацепция – это лучшая альтернатива аборт. Эффективность современных комбинированных оральных контрацептивов (КОК) приближается к 100%: индекс Перля (средняя частота нежелательных беременностей у 100 женщин в течение одного года) равен 0,04-0,05. В то же время риск для здоровья женщины более чем в десять раз ниже риска, связанного с аборт. В этом направлении стало создание во второй половине 90-х годов минувшего столетия центров и кабинетов планирования семьи во всех регионах страны [2].

Источники современной гормональной контрацепции кроются в фундаментальных исследованиях германских ученых. В 1921 г. Людвиг Хаберландт в ходе эксперимента обнаружил, что пересадка яичников беременной самки другому животному может затормозить овуляцию. Он связал этот эффект с действием прогестерона и предположил возможность обратимой гормональной контрацепции у женщин. Спустя десятилетие Вальтер Хольвег и Карл Юнкман в опытах на животных доказали главную роль гипофиза в регуляции овуляторного цикла на основе отрицательной обратной связи между яичниками и гипофизарной железой. В. Хольвег продемонстрировал, что введение гормональных препаратов может вызвать функциональное бесплодие у самок животных. Реальная перспектива практического использования гормональной контрацепции появилась после того, как специалисты в области стероидной химии синтезировали высокоактивные аналоги эстрадиола и прогестерона. В 1961 г. в Европе появилась первая гормональная противозачаточная таблетка.

По медико-социальной значимости появление средств гормональной контрацепции обоснованно сравнивают с открытием вакцин и антибиотиков. Применение женщиной гормональных контрацептивов в течение трех лет снижает материнскую смертность на 25-30%, а детскую – на 40%.

На уменьшение количества числа аборт в Украине оказывают существенное влияние такие средства гормональной контрацепции, как внутриматочная система с левоноргестрелом, КОК на основе этинилэстрадиола и современных синтетических прогестинов – гестодена, левоноргестрела, норгестостерона, а в последние годы – дроспиренона и диеногеста. Позитивную роль сыграла широкая компания по информированию врачей и населения о преимуществах гормональной контрацепции, которая являлась составной частью национальных программ. Это полностью соответствует целям и духу специальной программы ВОЗ по репродукции человека, которая охватывает десятки стран и выполняется на протяжении многих лет при поддержке Фонда народонаселения ООН, Всемирного банка реконструкции и развития и других организаций. Однако в настоящее время по количеству женщин, пользующихся гормональной контрацепцией, Украина существенно отстает от развитых стран.

В широком смысле репродуктивная эндокринология охватывает такие области медицины, как акушерская и гинекологическая эндокринология, андрология, планирование семьи и регуляция рождаемости, сексология и сексопатология, онкоурология, онкогинекология, возрастная и эстетическая медицина, и решает огромный круг проблем в своей и смежных областях фундаментальной и клинической медицины:

- механизмы действия половых гормонов, фундаментальные и прикладные аспекты применения половых стероидов;
- нейроэндокринная регуляция репродуктивных функций;
- стресс и репродукция;
- пренатальная охрана репродуктивного здоровья;
- эндокринология пола и сомато-полового развития;
- эндокринология беременности и родов, гормональная поддержка беременности;
- вспомогательные репродуктивные технологии;
- фертильность, бесплодие;
- гормональная контрацепция;
- функциональная гиперандрогения (синдром склерополикистозных яичников (СПКЯ), аденогенитальный синдром, стромальный текоз, гирсутизм, акне);
- менопауза, андропауза;
- импотенция, аноргазмия;
- нарушения овариально-менструального цикла;
- гормонозависимые опухоли матки, простаты, грудной железы;
- эндометриоз;
- предменструальный синдром;
- остеопороз;
- половые гормоны и метаболический синдром;
- половые гормоны и сердечно-сосудистая патология;
- хирургия органов репродуктивной системы.

Репродуктивное здоровье в большой мере определяет качество жизни, и в этом отношении репродуктивная эндокринология обладает огромным потенциалом, подтвержденным доказательной медициной. Помимо возможности планирования беременности путем использования средств гормональной контрацепции, следует упомянуть и о применении их для терапии, то есть не по прямому назначению. Сегодня КОК используют для лечения дисфункциональных маточных кровотечений, предменструального синдрома и СПКЯ, гирсутизма, акне, себореи и т.д. Менопаузальная заместительная гормональная терапия эстрогенами зарекомендовала себя как эффективный способ первичной профилактики остеопороза, рака эндометрия, сердечно-сосудистой патологии, возрастных психоэмоциональных расстройств, нейродегенеративных заболеваний, метаболического синдрома. Она заметно препятствует возрастному угасанию физической и умственной работоспособности. Последнее относится и к мужчинам, принимающим андрогенные стероиды в связи с возрастным гипогонадизмом. Опасения, что это может спровоцировать рак простаты, не подтвердили результаты многолетних проспективных наблюдений американских ученых.

Многолетние фундаментальные и прикладные научные исследования в отделе эндокринологии репродукции и адаптации Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАНУ Украины привели наш коллектив к новым решениям некоторых актуальных задач. К ним относится проблема лечения проявлений функциональной гиперандрогении у женщин – СПКЯ, гирсутизм, нарушения менструального цикла.

Известно, что СПКЯ и сопутствующие ему бесплодие и нарушения менструального цикла развиваются в результате нейроэндокринной дисрегуляции секреции гонадотропных гормонов под влиянием мужских половых гормонов. При этом пусковым фактором может служить чрезмерная секреция надпочечниковых андрогенов – андростендиона и дегидроэпиандростерона – в период полового созревания. По мере кистозного перерождения яичников они становятся главным источником гиперпродукции андрогенов. Андрогенный фактор играет ведущую роль и в патогенезе гирсутизма, хотя он может развиваться и вследствие повышения в придатках кожи активности 5-альфа-редуктазы стероидов – фермента, превращающего тестостерон в активный метаболит



А.Г. Резников

5-альфа-дигидротестостерон, а также снижения в крови содержания глобулина, связывающего половые стероиды, например, при гипотиреозе или патологии печени.

Флутамид – антагонист клеточных рецепторов андрогенов, не имеющий сопутствующей гормональной активности и не подавляющий секрецию гипофизарных гонадотропинов. Его широко применяют в мире только мужчины для лечения рака простаты. Мы провели доклинические исследования безопасности и эффективности флутамида при СПКЯ. Как показали эксперименты на модели поликистоза яичников у крыс с вшитым под кожу резервуаром тестостерона, применение препарата восстанавливает половую цикличность (эстральный цикл) и овуляцию, о чем свидетельствовало появление в яичниках свежих постовуляторных желтых тел. В клинических исследованиях, проведенных в Институте педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины под руководством члена-корреспондента НАМН Украины Т.Ф. Татарчук [3] и в Национальном медицинском университете им. А.А. Богомольца под руководством профессора В.Я. Голоты [4], на фоне применения редуцированных доз отмечено ослабление симптомов гирсутизма, нередко – восстановление спонтанных менструаций, уменьшение выраженности морфологических изменений в яичниках.

В нашем отделе было обнаружено, что введение флутамида значительно повышает эффективность гонадотропной стимуляции овуляции у крыс с экспериментальной гиперандрогенией, позволяя преодолеть андрогенную блокаду овуляции и восстановить фертильность. Это послужило импульсом для применения препарата в схемах вспомогательных репродуктивных технологий при лечении бесплодия у пациенток с СПКЯ. По данным Е.Н. Борис и И.Е. Ильина [6], клиническое применение флутамида перед проведением цикла оплодотворения *in vitro* у женщин с СПКЯ показало эффективность, в том числе экономическую. В частности, удалось не только повысить процент беременностей на цикл стимуляции, но и снизить в полтора раза количество необходимого для индукции овуляции дорогостоящего препарата фолликулостимулирующего гормона.

Хотя прием флутамида прекращается перед началом стимуляции яичников, что уменьшает вероятность побочного влияния препарата на эмбрион, все же нельзя исключить возможность незапланированной и, следовательно, не диагностированной в раннем сроке беременности, поэтому прием флутамида должен сопровождаться барьерной или иной надежной негормональной контрацепцией.

Новые экспериментальные данные в области функциональной тератологии вызывают определенную настороженность. Цель этого научного направления – выявить функциональные нарушения, которые возникают вследствие патологического эпигеномного, то есть не детерминированного геномной наследственностью, программирования развития внутриутробного плода и обнаруживаются в отдаленные периоды жизни – после завершения полового созревания особи. Причиной этих изменений является нарушение гормонального гомеостаза в результате воздействия на материнский организм лекарств, гормонального дисбаланса, физического или эмоционального стресса [8] и т.д. (рис. 2).

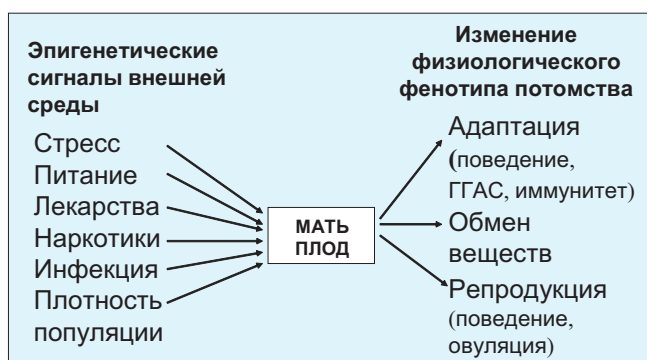


Рис. 2. Функциональная тератология

Как показали наши недавние исследования с применением селективных блокаторов мембранных кальциевых каналов клетки, одним из ключевых механизмов развития врожденной эпигеномной патологии нейроэндокринной системы и поведения является нарушение кальциевой ионной сигнализации. Это полностью согласуется с современной концепцией участия ионов кальция в эмбриональном нейрогенезе.

Приведу один пример из области функциональной тератологии лекарственных средств. Применяемый в качестве гипотензивного препарата блокатор кальциевых каналов нимодипин относится к категории С (FDA) в списке лекарств, назначаемых во время беременности по медицинским показаниям. Это значит, что он считается

потенциально опасным для плода несмотря на отсутствие клинических доказательств. Мы исследовали параметры полового поведения у взрослого потомства самок крыс, которым в течение последней недели беременности давали перорально нимодипин. Оказалось, что у тестируемых самцов в 40% случаев обнаруживается женское половое поведение в виде лордозной реакции, а у части из них – гомосексуальное мужское половое поведение при контакте с нормальными самцами (рис. 3). У самок же пренатальное влияние нимодипина выражается в реакциях мужского полового поведения при контакте с нормальной самкой. Таким образом внутриклеточные ионы кальция участвуют в программировании нормального полового поведения, и фармакологическое вмешательство в кальциевую сигнализацию в период беременности должно производиться с большой осторожностью.

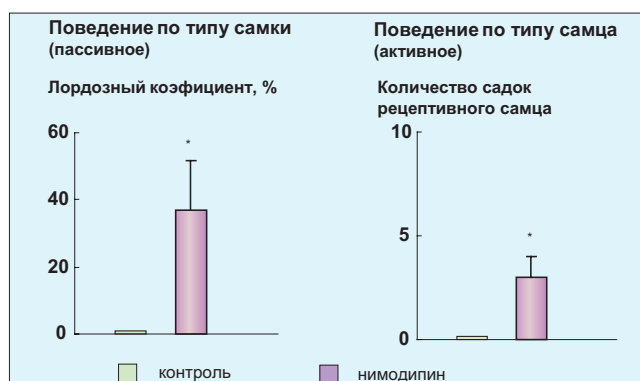


Рис. 3. Применение нимодипина в последнем триместре беременности белых крыс «программирует» гомосексуальное поведение у части взрослых самцов-потомков при контакте с нормальными самцами (по оси ординат – проценты)

Вместе с тем нимодипин оказывает защитное действие в отношении нарушений функционирования системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечных желез у взрослого потомства крыс, подвергнутого внутриутробному стрессу посредством жесткой иммобилизации беременной самки в течение последней недели перед родами. Следствием такой процедуры является не только феминизация полового поведения у самцов, известная как синдром пренатального стресса, но и ослабление у них гормонального ответа на острый стресс. У самок же наблюдается ослабление кортикостероидного ответа надпочечных желез на введение нордреналина в третий желудочек мозга. И то, и другое может быть предотвращено, если стрессирование беременных самок проводится на фоне введения нимодипина. Следовательно, нарушение программирования развития системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечных желез у внутриутробного плода под влиянием стресса связано с усилением кальциевой сигнализации.

Благодаря выяснению гормональных, нейромедиаторных и метаболических механизмов нейроэндокринной патологии, развивающейся в результате патогенного раннего влияния андрогенов и гормональных медиаторов стресса, мы показали возможность фармакологической профилактики этих нарушений (рис. 4). Еще раньше Государственный фармакологический центр МЗ Украины утвердил методические рекомендации по доклинической оценке безопасности лекарственных средств, предназначенных беременным, в отношении их способности вызывать нейроэндокринные нарушения у плода [9].

Эндокринология внесла существенный вклад в лечение гормонозависимых опухолей, в частности рака простаты. Исходя из предложенной нами концепции оптимальной андрогенной блокады в лечении неоперабельного рака предстательной железы, в эксперименте были апробированы различные варианты комбинированной гормональной терапии этой патологии с использованием антиандрогенов, эстрогенов, ингибиторов метаболизма тестостерона, модуляторов иммунной

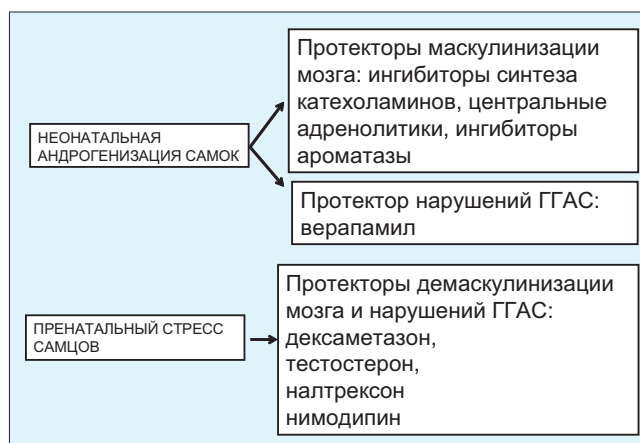


Рис. 4. Протекторы патологии нейроэндокринной регуляции и поведения, обусловленной ранними нарушениями гормонального гомеостаза

системы и цитокинов. В условиях клиники получены положительные результаты применения низкодозовой эстроген-антиандрогенной терапии.

Одна из наших разработок, проводимых совместно с Институтом молекулярной биологии и генетики НАН Украины (член-корреспондент НАНУ А.И. Корнелюк) и Институтом урологии НАМН Украины (доктор медицинских наук В.Н. Григоренко), связана с экспериментальной терапией андрогензависимого рака простаты при помощи рекомбинантного цитокина ЕМАР-II – полипептида, активирующего эндотелий и моноциты. Оказалось, что при введении его мышам с трансплантированными под капсулу почки ксенографтами рака простаты человека, изъятых во время операции радикальной простатэктомии, наблюдается значительное торможение роста опухоли (рис. 5) и деструкция злокачественных клеток простаты. Известно, что ЕМАР-II обладает выраженной антиангиогенной активностью, и его противоопухолевое действие на экспериментальных моделях глиомы и саркомы желудка связывают именно с торможением неоангиогенеза в опухолевой ткани. Однако торможение роста ксенографта рака простаты человека под капсулой почки мыши происходит еще до неоваскуляризации. Исследования показали, что в основе данного явления лежит усиление апоптоза злокачественных клеток и вызываемая ЕМАР-II воспалительная реакция. Противоопухолевое действие ЕМАР-II усиливается при дополнительном введении антиандрогена, и это вселяет определенные надежды на клиническое изучение нового метода – комбинированной цитокин-антиандрогенной терапии рака простаты.

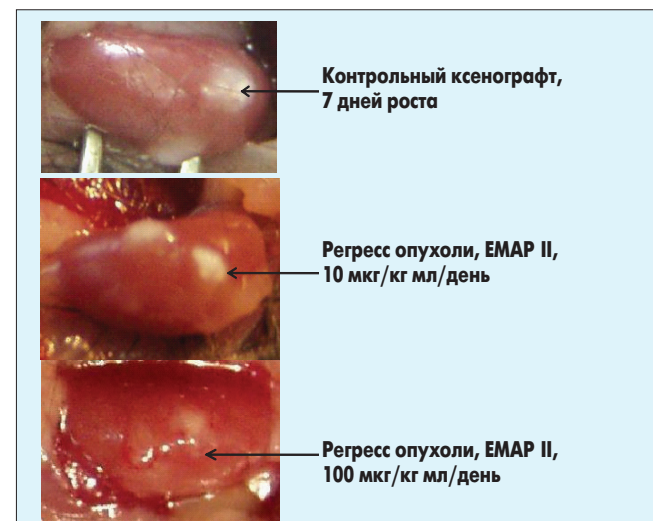


Рис. 5. Рекомбинантный цитокин ЕМАР-II тормозит рост ксенографтов рака простаты человека под капсулой почки мыши

В этом кратком обзоре мы не затрагивали проблему молекулярно-биологических и генетических исследований в репродуктивной эндокринологии. Учитывая высокую затратность подобных исследований, одним из эффективных путей преодоления отставания Украины в данной области репродуктивной медицины могло бы стать объединение усилий ученых, работающих в Национальной академии наук Украины, Национальной академии медицинских наук Украины, Министерства здравоохранения Украины и других ведомств. Конструктивному обмену научной информацией посвящен ежемесячный межведомственный семинар «Молекулярная медицина». От совместных усилий экспериментаторов и клиницистов зависит будущее репродуктивной эндокринологии.

Литература

1. Богатирьова Р.В. Детерминанти здоров'я та національна безпека. – Київ: В.Д. Авісена, 2011. – 448 с.
2. Лук'янова О.М., Вовк І.Б. Національна програма «Планування сім'ї» (завдання, виконання, перспективи) // Лікування та діагностика. – 1999. – № 2-3. – С. 58-62.
3. Татарчук Т.Ф., Ганжий І.Ю., Березовська Е.І., Шевчук Т.В. Лечение гиперандрогении как причины нарушения репродуктивного здоровья женщины // Здоровье женщины – 2009. – Т. 42. – № 6. – С. 147-151.
4. Голота В.Я., Усевич І.А., Тарасенко Л.В., Борис О.М. Застосування Флутамиду для лікування гіперандрогенії за наявності синдрому склерополікістозних яєчників // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2008. – № 3 (37). – С. 139-142.
5. Юзько О.М., Юзько Т.А. Використання ДРТ при лікуванні безпліддя в Україні: стан та перспективи // Репродуктивна ендокринологія. – 2011. – № 2. – С. 60-61.
6. Борис О.М., Іллін І.Є. Сучасні підходи до лікування хронічної гіперандрогенної ановуляції та неплідності у жінок з яєчником гіперандрогенією // 36. наук. праць асоц. акуш.-гінекол. України. Київ: Інтермед, 2009. – С. 66-70.
7. Резніков О.Г., Камінський В.В., Борис О.М., Носенко Н.Д. Спосіб підвищення ефективності гормональної індукції овуляції у жінок з синдромом полікістозних яєчників та іншими формами гіперандрогенії. Інформаційний лист МОЗ України про нововведення в системі охорони здоров'я. – № 250-2011. – Київ: Укрмедпатентінформ. – 2011.
8. Резніков А.Г. Перинатальна модифікація розвитку нейроендокринної системи: феномени та механізми // Проблеми ендокринології. – 2004. – Т. 50. – № 4. – С. 42-48.
9. Резніков О.Г., Носенко Н.Д. Доклінічне вивчення впливу лікарських засобів, що застосовуються під час вагітності, на нейроендокринну систему регуляції репродукції та адаптації у нащадків // Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. (Ред. О.В. Стефанов). – Київ: В.Д. Авісена. – 2001. – С. 153-165.