

ПРОЛАКТИН АНДРОГЕНЫ (ТЕСТОСТЕРОН)

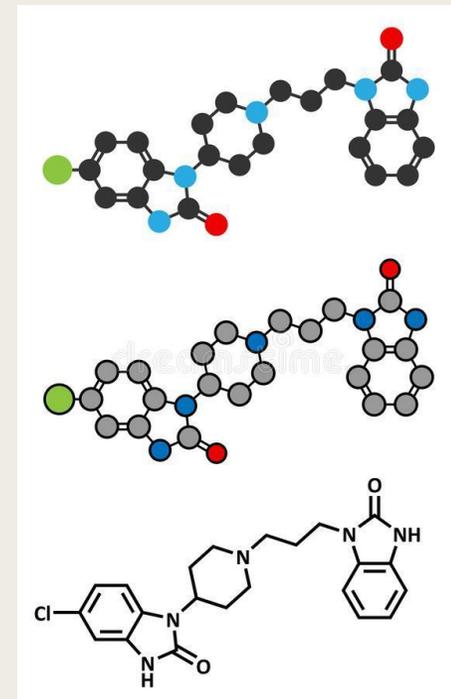
Выполнила Беляева А.Н. 527 группы

Структура и функция пролактина

Молекула Прл представляет собой полипептид, состоящий из 198 аминокислот. Установлено, что по химическому строению и биологическим свойствам Прл наиболее близок к соматотропину и плацентарному лактогену.

Мономер Прл существует в виде 2 форм: гликозилированной и негликозилированной. Гликозилированный Прл отличается от своей второй формы наличием дополнительной олигосахаридной цепи и, соответственно, более высокой молекулярной массой. В результате экспериментальных исследований было высказано предположение, что Гликозилированный Прл секретируется непосредственно после формирования молекулы, в то время как вновь синтезированный негликозилированный проходит стадию накопления. Считают, что Гликозилированный Прл является наиболее распространенной формой гормона, циркулирующего у женщин с нормопролактинемией, и составляет около 72% от содержания всех низкомолекулярных форм гормона. При физиологической и патологической гиперпролактинемии было отмечено снижение гликозилированного Прл в сыворотке крови, что пытаются объяснить истощением механизмов гликозилирования в условиях повышенного уровня гормона. Обследование больных с нормо- и гиперпролактинемией позволило выявить преобладание негликозилированного Прл.

Кроме того, выделены формы, имеющие различную молекулярную массу, так называемый низкомолекулярный и высокомолекулярный Прл, которые отличаются как размерами молекул, так и биологической активностью. Так, низкомолекулярный Прл с молекулярной массой менее 23 кД является наиболее распространенной формой гормона и обладает самостоятельными биологическими свойствами. Именно этой молекулярной форме Прл отводят основную роль в биологическом действии, связанным с участием в регуляции репродуктивной функции.



Регуляция синтеза гормона

Регуляция синтеза и секреции Прл существенно отличается от других тропных гормонов аденогипофиза и находится под строгим двойным контролем, обуславливающим как стимуляцию (Прл-стимулирующие рилизинг-факторы), так и подавление (Прл-ингибирующие факторы) со стороны гипоталамуса посредством нейроэндокринной системы.

В большей мере пролактин синтезируется и секретируется клетками гипофиза – лактотрофами. Дофамин, вырабатываемый в гипоталамусе и поступающий в гипофиз по портальному кровеносному гипоталамогипофизарному тракту, тормозит секрецию пролактина путем связывания с D2 рецепторами лактотрофов. Пролактин обладает широким спектром биологического действия в организме человека, является полифункциональным гормоном, участвующим в инициации и поддержании лактации, функционировании желтого тела, продукции прогестерона.

Таблица 2.1

Вещества, регулирующие секрецию Прл

Стимулирующие вещества	Ингибирующие вещества
Тиролиберин	Дофамин
Серотонин	Ацетилхолин
Вазоактивный интестициальный пептид (ВИП)	ГАМК
Гонадолиберин	Гастрин релизинг-пептид
Эстрогены	Лей-энкефалин
Прогестерон	Соматостатин
Опиоидные пептиды	
Окситоцин	
Ангиотензин II	

Дофамин

ПИФ вырабатывается в области срединного возвышения и по нейронам тубероинфундибулярной системы (ТИДА) поступает в портальную сосудистую сеть.

По портальным сосудам ДА доставляется к лактотропам аденогипофиза, где воспринимается специфическими O_2 -рецепторами, расположенными на мембранах лактотрофов и обладающими высокой степенью сродства к ДА. Дофамин связывается с ними посредством кальций-зависимого механизма и подавляет активность аденилатциклазы, что приводит к снижению продукции цАМФ и торможению всех стадий синтеза Прл. При уменьшении необходимого количества O_2 -рецепторов на поверхности клеточной мембраны нарушается процесс подавления синтеза Прл и возникает состояние, названное гиперпролактинемией.

Тиреолиберин

Тиреолиберин, являясь мощным стимулятором секреции Прл, осуществляет свое влияние через специфические ТРГ-рецепторы на лактотрофах гипофиза. Минимальные дозы ТРГ, стимулирующие выброс тиреотропина (ТТГ), также вызывают активацию синтеза и высвобождение Прл в нормальной и опухолевой клеточной ткани гипофиза. Установлено, что ТРГ потенцирует выброс ТТГ и Прл. Также показано, что тироксин и трийодтиронин могут оказывать влияние на секрецию Прл при стимуляции ТРГ. Снижение уровня этих гормонов при первичном гипотиреозе стимулирует секрецию Прл, во много раз превышающую его нормальный ответ. ТРГ вызывает выброс Прл в культуре ткани гипофиза (и у людей после внутривенного введения препарата, что является основой при проведении пробы с ТРГ у пациенток с гиперпролактинемией).

Эстрогены

Значительное влияние на секрецию Прл оказывают эстрогены. Они активно связываются на мембранах нейронов аркуатного ядра гипоталамуса и ингибируют активность тирозингидроксилазы, что приводит к уменьшению продукции эндогенного дофамина. Снижение дофаминергического тонуса способствует усиленному выделению Прл.

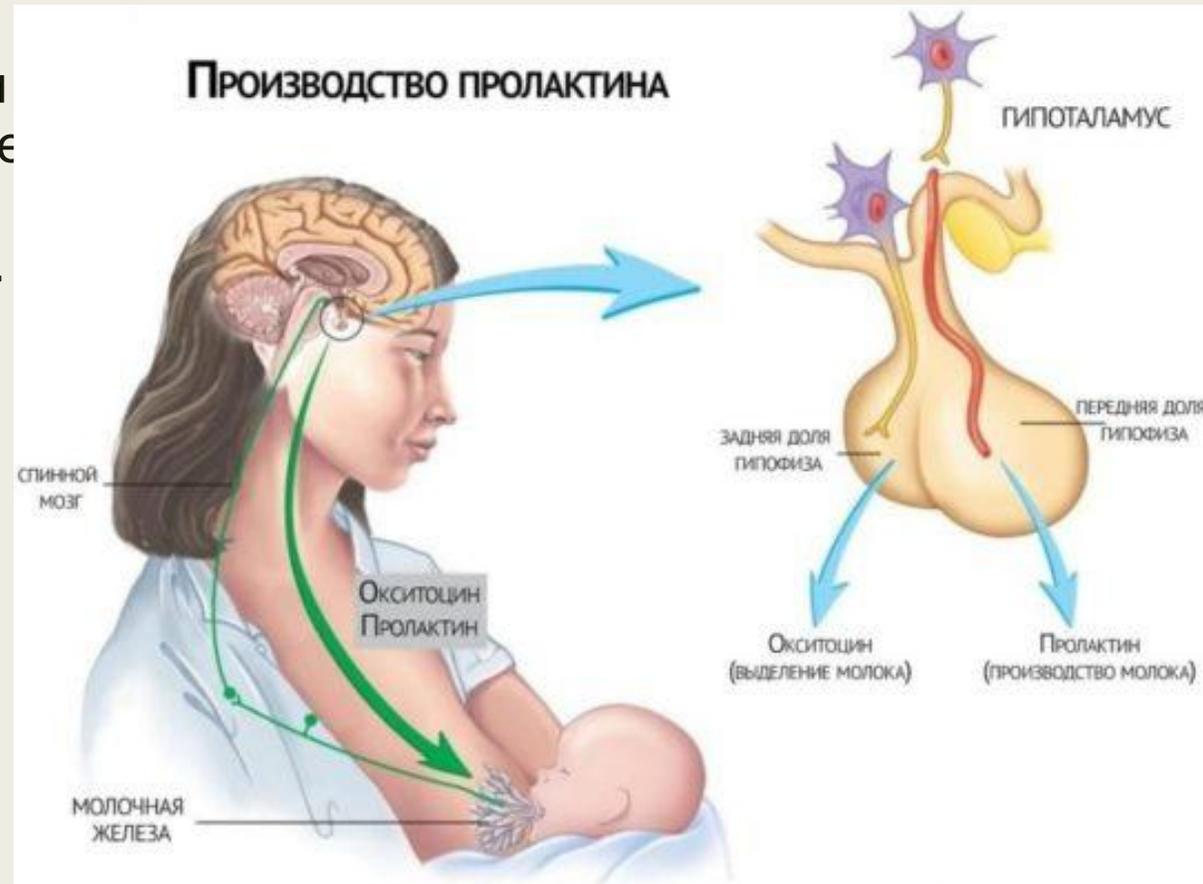
Особенности секреции пролактина в организме женщины

Лактотрофами аденогипофиза Прл секретируется постоянно, в режимах базальной секреции. Так, в течение дня на фоне базальной продукции Прл наблюдается лишь 13—14 пиков секреции с интервалом 1,5-2 ч. Отмечены колебания Прл в течение суток и в зависимости от времени года. Наиболее высокий уровень гормона отмечается в период глубокого сна и ранним утром (сразу после пробуждения), а наименьший — вечером. Осенью и зимой уровень Прл несколько выше, чем летом и весной.

«Всплески» секреции Прл наиболее выражены в период овуляции, в лютеиновой фазе цикла.

Значительное увеличение уровня эстрогенов во время беременности приводит к 7—10-кратному повышению уровня Прл к родам и физиологическому подавлению гонадотропной функции гипофиза. В этот период размеры гипофиза увеличиваются на 70% за счет гипертрофии и гиперплазии лактотрофов.

Действие Прл через рецепторные системы на молочную железу заключается в обеспечении роста желез, инициации и стимуляции секреции молока. Причем на молочную железу Прл воздействует синергически с ТТГ, стероидами и гормонами коры надпочечников. Лекарственные препараты, такие как агонисты ДА, блокируют секрецию Прл и подавляют процессы лактации. В то же время установлено, что введение тиролиберина усиливает секрецию Прл и галактопоез у лактирующих женщин.



Гиперпролактинемия на фоне:

- синдрома галактореи;
- синдрома аменореи;
- нарушения функции яичников;
- дисфункции, аденомы гипофиза;
- заболевания гипоталамуса;
- гипотиреоза;
- почечной недостаточности;
- цирроза печени;
- аутоиммунных заболеваний — ревматоидного артрита, диффузного токсического зоба, системной красной волчанки;
- гиповитаминоза В₆;
- стресса;
- повреждения грудной клетки.

Прием нейролептиков, противорвотных, антигистаминных препаратов, эстрогенов, некоторых других лекарств.

Гиперпролактинемия может развиваться вследствие хирургических операций на грудной клетке, частых выскабливаний матки, аборт.

Физиологическая

Таблица 2.2
Физиологические состояния, сопровождающиеся повышенным уровнем пролактина

Характеристика состояний	Причины повышения уровня Прл
Сон	Установленный нейроэндокринный ритм
Прием пищи	Пища, богатая белками, принятая в полдень
Стресс	Сочетание физического и эмоционального стресса
Половое сношение	Повышение гормона, связанное с оргазмом
Физическая нагрузка	Причина не установлена
Менструальный цикл	Поздняя фолликулиновая фаза, овуляция, лютеиновая фаза
Плод	Уровень Прл к концу беременности выше, чем у матери
Беременность	Повышение с ранних сроков и до родов
Амниотическая жидкость	Пик Прл во II триместре в сочетании с высоким уровнем гормона, продуцируемого плацентой
Послеродовой период	Повышенный уровень в течение 3-4 нед. после родов
Кормление	Однократное повышение уровня Прл в начале кормления

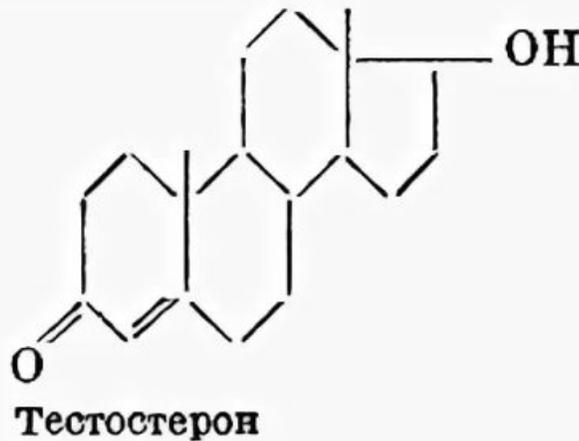
предположение, что вещества, содержащиеся в белковой пище,

В независимости от причины гиперпролактинемии, избыточная секреция пролактина приводит к нарушениям пульсаторного выброса ЛГ, ФСГ, и, как следствие, к гипогонадизму и бесплодию.

Как правило, женщины с гиперпролактинемией предъявляют жалобы на наличие выделений из молочных желез, нарушения менструального цикла, снижение полового влечения, фригидность, бесплодие

Андрогены

Андрогены – это стероидные половые гормоны, которые в мужском организме продуцируются яичками, а в женском – яичниками. Кроме того, у представителей обоих полов производителями гормона могут выступать клетки сетчатого слоя коры надпочечников. При избытке гормона в женском организме или нарушении перевода андрогенов в эстрогены у женщин грубеет голос, становится мужеподобной типу фигура, наблюдается интенсивный рост волосяного покрова тела (т.е. происходит процесс вирилизации).



Андрогены в женском организме.

Андрогены регулируют развитие наружных половых органов женщины. В ранние сроки беременности они образуются яичниками, и под их влиянием к 12 неделям беременности у плода мужского пола происходит срастание скротолабиальных складок с формированием пениальной уретры и мошонки. При отсутствии такого андрогенного влияния (у женского плода) образуются половые губы и клитор. В больших дозах андрогены обладают антиэстрогенным действием на половые органы женщины и молочные железы. Женщинам андрогены (тестостерон и др.) назначают при дисфункциональных маточных кровотечениях, климактерических расстройствах, неоперабельных злокачественных опухолях матки, яичников и молочных желёз.

Андрогены у женщин, как и у мужчин, представлены дегидроэпиандростерон-сульфатом, дегидроэпиандростероном, андростендионом, тестостероном и 5 α -дегидротестостероном (5 α -ДГТ)

Секреция андрогенов в надпочечниках у женщин регулируется адренокортикотропным, а в яичниках — лютеинизирующим гормоном (ЛГ), а также некоторыми другими интрагландулярными, аутопаракринными механизмами

- У женщин около 25% андрогенов образуется в яичниках, 25% — в надпочечниках, остальные синтезируются в периферических тканях из одних и тех же исходных гормональных субстратов: дегидроэпиандростендиона и дегидроэпиандростендион-сульфата, — которые являются универсальными прогормонами, синтезирующимися в надпочечниках.

ДГЭА (дегидроэпиандростерон)

– многофункциональный стероидный гормон, синтезируемый преимущественно надпочечниками. Он получается в результате реакции гидроксирования 17-гидроксипрегненолона. Небольшое количество гормона производится половыми железами (порядка 5-6%). ДГЭА является сырьем для продукции половых гормонов – андрогенов (тестостерона и андростендиона) и эстрогенов (эстрона и эстрадиола).
Большая часть вырабатываемого ДГЭА превращается в ДГЭА-сульфат.

Андростендион

– является основным андрогеном, выделяемым яичниками. Его небольшое количество также секретирует кора надпочечников (у обоих полов) и мужские яички. Гормон оказывает значительно более слабое андрогенное действие, чем тестостерон.

Тестостерон

- является главным андрогенным стероидным гормоном. Больше половины тестостерона, поступающего в кровоток, связывает глобулин (ГСПС), отвечающий за связывание половых стероидов. Образование этой связи сводит к минимуму андрогенную активность тестостерона, препятствуя его попаданию в чувствительные к андрогенам клетки. Около 43% тестостерона (40% - в связи с альбумином, 3% - свободный) остается биологически доступным. При попадании в ткани тестостерон преобразуется в активную форму – 5-альфа-дигидротестостерон.

Андростерон / Этиохоланолон

- ***Андростерон*** – может быть метаболитом как андростендиона, так и тестостерона. Его образование происходит при 5 α -редуктазной реакции. По силе андрогенного действия уступает тестостерону в 5-7 раз. Андростерон принимает участие в формировании вторичных половых признаков по мужскому типу. По уровню андростерона делается заключение о количестве синтезируемых организмом андрогенов.

Этиохоланолон является метаболитом андростендиона, образуемым при участии фермента 5 β -редуктаза. Андрогенная активность отсутствует. Показатель применяется для анализа работы надпочечников и расчета соотношения андростерон/этиохоланолон.

Андростерон / Этиохоланолон

- ***Расчет соотношения андростерона/этиохоланолона*** производится для определения соотношения активности двух ферментов – 5 α -редуктазы и 5 β -редуктазы, первый из которых участвует в превращении тестостерона или андростендиона в активную, а второй – неактивную формы. Полученный показатель позволяет сделать заключение об эффективности тестостерона, ДГЭА и андростендиона в вирилизующей трансформации.

Индекс свободного тестостерона

После того, как тестостерон образовался в надпочечниках или яичниках женщины, большая его часть соединяется с белками крови и становится биологически неактивной, то есть неспособной связываться с рецепторами. Это так называемая связанная фракция тестостерона. Оставшиеся примерно 2% - это свободный тестостерон, который в тканях, имеющих рецепторы к этому гормону, преобразуется в активную форму и обуславливает специфическую метаболическую реакцию в органах-мишенях. Именно свободный тестостерон определяет характерные проявления гиперандрогении. Общий уровень тестостерона = свободная фракция + связанная фракция.

Повышение уровня тестостерона у женщин может быть обусловлено различными причинами:

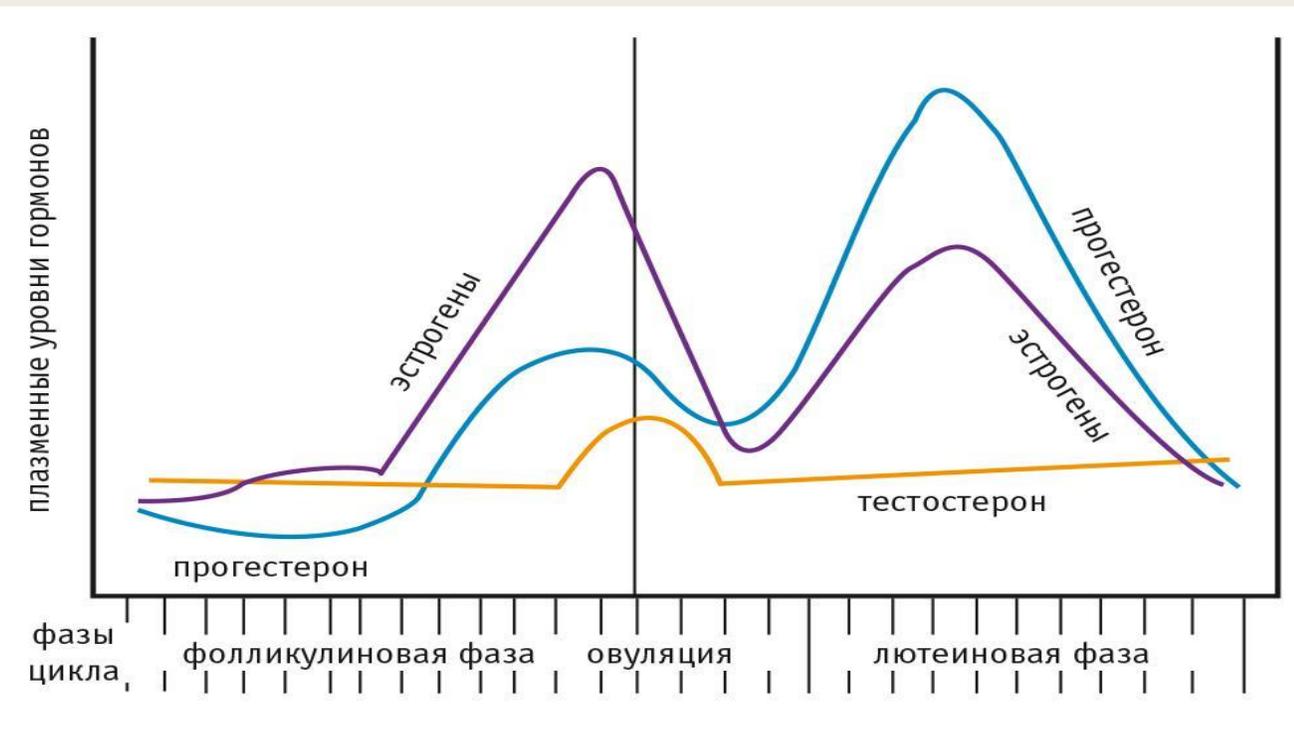
- Дисфункция коры надпочечников, которая обуславливает продукцию гормона в больших количествах
- Дисфункция гипофиза
- Объемные образования
- СПКЯ, дисфункции яичников
- Объемные образования
- Генетический фактор
- Помимо этого, повышение уровня тестостерона может провоцировать нерациональное питание, а также прием гормональных препаратов.

Повышенное содержание мужских гормонов в женском организме носит название гиперандрогении и имеет целый ряд характерных признаков:

- Оволосение по мужскому типу с преимущественным распределением волос на лице, животе и груди (гирсутизм). Это, пожалуй, наиболее очевидный внешний признак излишней выработки тестостерона в женском организме
- Повышение жирности кожи, закупорка сальных желез, что приводит к появлению угревой сыпи
- Вирилизация: увеличение размера клитора, андрогенозависимая алопеция, сужение таза наряду с развитием плечевого пояса, инволюция молочных желез
- Нарушение менструального цикла вплоть до полного прекращения менструальных кровотечений (аменореи)
- Отсутствие овуляции в менструальном цикле

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ТЕСТОСТЕРОНА У ЖЕНЩИН В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ:

Тестостерон, наряду с эстрогенами и прогестероном, является активным участником регуляции менструального цикла и овуляции у женщин в репродуктивном возрасте. Об этом свидетельствует относительное повышение его плазменной концентрации в период овуляции по сравнению с другими фазами менструального цикла.



Известно, что тестостерон у женщин стимулирует овуляцию, увеличивает плодовитость и в прошлом его безопасно использовали даже для лечения тошноты на ранних сроках беременности без каких-либо побочных.

Исходя из особенностей физиологической секреции андрогенов, можно определить и возможные механизмы развития гиперандрогенемии, среди которых повышение уровней:

- общего Т (и ДГЭАС) вследствие их избыточного синтеза на фоне тех или иных заболеваний;
- свободного Т за счет снижения концентрации ГСПГ;
- общего Т за счет уменьшения его превращения в эстрадиол на фоне снижения активности ароматазы;
- дигидротестостерона за счет роста активности 5 α редуктазы.

Как при **гиперпролактинемии**, так и при **гипотиреозе** снижается активность ароматазы, вследствие чего тормозится синтез эстрадиола из Т, и, соответственно, концентрация последнего повышается. Эти эндокринопатии часто сопровождаются нарушениями менструального цикла и фертильности, а также прибавкой массы тела.

Как при гиперпролактинемии, так и при гипотиреозе снижается активность ароматазы, вследствие чего тормозится синтез эстрадиола из Т, и, соответственно, концентрация последнего повышается. Эти эндокринопатии часто сопровождаются нарушениями менструального цикла и фертильности, а также прибавкой массы тела, поэтому фенотип может быть схожим с СПКЯ.

Список литературы:

- Статья «Гиперандрогенные нарушения и заболевания женщин: дифференциальная диагностика и лечебная тактика» - И.А. Иловайская
- Статья «Роль тестостерона в женском организме. Общая и возрастная эндокринология тестостерона у женщин» - С.Ю. Калинин, И.А. Тюзиков, Ю. А. Тишова, Л.О. Ворслов
- Клинические рекомендации «Гиперпролактинемия»
- <https://naikalab.ru>
- В.Н.Серов, В.Н.Прилепская, Т. В. Овсянникова Гинекологическая эндокринология