

## ИММУННО-НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ В РАЗВИТИИ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Докт. мед. наук И. Н. ЩЕРБИНА

*Харьковский национальный медицинский университет*

**Представлен современный патогенетический взгляд на происходящие в перименопаузальном периоде системные нарушения. Показано, что иммунно-нейроэндокринный гомеостаз имеет определенные отличия в зависимости от клинической формы и степени тяжести перименопаузальных нарушений, что необходимо учитывать при проведении терапевтических мероприятий.**

*Ключевые слова: перименопаузальные нарушения, иммунно-нейроэндокринные взаимосвязи.*

В связи со стремительным ростом численности людей старших возрастных групп вследствие увеличения продолжительности жизни и активным участием этого контингента во многих сферах деятельности изучение физиологии и патологии перименопаузального периода имеет важное медицинское и социальное значение [1–3]. В перименопаузальный период на фоне инволюции высших нервных центров и половой системы в организме происходит перестройка и адаптация к новым условиям существования [4, 5].

У 20–25% женщин течение перименопаузального периода проходит физиологически, в остальных случаях оно сопровождается многочисленными расстройствами, часто требующими проведения медикаментозной терапии [6–8].

Начальным звеном в цепи перименопаузальных расстройств, как правило, являются нейровегетативные и психоэмоциональные нарушения, которые играют ведущую роль в прогрессировании менопаузального синдрома и становятся в дальнейшем причиной формирования тяжелых осложнений в постменопаузе.

При этом особое значение имеют обменно-эндокринные нарушения, обуславливающие развитие заболеваний сердечно-сосудистой, опорно-двигательной систем у женщин в пожилом и старческом возрасте, что нередко приводит к инвалидизации, преждевременной старости и смерти [9].

Системные сдвиги в организме женщины, происходящие в перименопаузальном периоде, обусловлены, в первую очередь, нарушением процессов адаптации. Общеизвестно, что адаптационные реакции организма осуществляются нервной системой и тесно связанными с ней эндокринными и иммунными механизмами регуляции. Поэтому надо полагать, что только комплексное изучение состояния иммунного статуса, гормонального гомеостаза, основных видов обмена позволит выявить кардинальные составляющие патогенеза перименопаузальных нарушений и разработать оптимальную программу их профилактики и лечения.

Учитывая дискуссионность многих вопросов относительно патогенеза различных

перименопаузальных нарушений было изучено состояние общего иммунного и нейроэндокринного гомеостаза в организме женщины в зависимости от клинических проявлений перименопаузальных расстройств, проведен анализ взаимоотношений клинического течения различных перименопаузальных нарушений и степени их тяжести с особенностями иммунологических, гормональных, метаболических изменений.

Поскольку иммунная система находится под влиянием нейроэндокринных воздействий, значительный интерес представляло изучение особенностей иммунореактивности и характера иммунных расстройств.

Проведенные нами иммунологические исследования позволили установить, что развитие перименопаузальных нарушений и их клиническая манифестация тесно ассоциированы с дисфункцией иммунной системы и снижением ее надзорной функции.

Полученные данные позволили констатировать, что перименопаузальные нарушения развиваются в основном на фоне снижения общей иммунореактивности организма, расстройств механизмов клеточной и гуморальной регуляции, дисбаланса в цитокиновой сети.

Изучение характера иммунных реакций показало существенные отличия в их течении в зависимости от клинической формы и степени выраженности перименопаузальной патологии.

При изучении особенностей иммунореактивности и характера иммунных расстройств у больных с нейровегетативными и психоэмоциональными нарушениями было выявлено, что в их развитии на первый план выступают нарушения в цитокиновом статусе. Так, в крови наблюдалось повышение в 5,1–7,3 раза содержания основных провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$ , наиболее выраженное у пациенток с тяжелым течением. Имеется положительная корреляционная связь между степенью тяжести синдрома и содержанием провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  ( $r_s = 0,79$ ), ИЛ-6 ( $r_s = 0,35$ ), ФНО $\alpha$  ( $r_s = 0,46$ ), ИНФ $\gamma$  ( $r_s = 0,61$ ). Достоверное

снижение концентрации противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) также наблюдалось у пациенток с тяжелым течением нейровегетативных нарушений.

Выявленная взаимосвязь между цитокиновым профилем и степенью выраженности нейровегетативного синдрома свидетельствует о том, что взаимоотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов могут указывать на тяжесть течения синдрома, а прогрессирующий рост этого показателя — свидетельствовать о неблагоприятном его течении.

Иммунологические изменения у пациенток с урогенитальным синдромом тесно сопряжены со снижением антимикробного иммунитета и нарушениями в системе фагоцитарных клеток.

У больных с урогенитальными нарушениями достоверно снижено содержание в периферической крови Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>-клеток) и Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>-клеток), понижена концентрация лизоцима и димерного IgA в цервикальной слизи, снижена аффинность продуцируемых антимикробных антигенов, ИНФγ, фагоцитарная активность лейкоцитов крови, а также повышены значения ЦИК.

При анализе характера и степени иммунных нарушений в зависимости от тяжести урогенитальных расстройств было установлено, что при их тяжелом течении снижение было максимальным ( $p < 0,05$ ).

При метаболических нарушениях характерным является то, что расстройства в Т-системе иммунитета и механизмах иммунорегуляции манифестировали на фоне ослабления гормональной функции тимуса ( $\log_2$  ТСФ  $4,2 \pm 0,3$ ,  $p < 0,05$ ). Уровень тимического сывороточного фактора (ТСФ) у пациенток с тяжелым течением был наименьшим ( $3,6 \pm 0,2$ ). Обращает на себя внимание то, что тяжесть метаболических нарушений у обследованных пациенток четко коррелировала ( $r_s = -0,83$ ) с уровнем ТСФ в сыворотке крови. Также у больных в достоверно значимых количествах выявлялись аутоантитела к РНК, нативной и денатурированной нагреванием ДНК, антифосфолипидные аутоантитела — при тяжелом течении метаболического синдрома и аутоантитела к антигенам яичника. Появление в сыворотке крови аутоантител можно объяснить как снижением надзорной функции иммунной системы, так и ответной ее реакцией на изменение нуклеинового и фосфолипидного обмена. Появляющиеся аутоантитела, по-видимому, играют регуляторную роль и направлены на нормализацию нарушенного иммунного статуса. Вырабатываемые антиканцевые антитела не проявляют цитотоксических свойств в отношении клеток яичника, однако могут приводить к подавлению в них обменных процессов.

Изменение гормональной активности яичников ассоциируется с локальным усилением продукции ФНОα и увеличением в ткани яичника числа клеток, находящихся в состоянии апоптоза,

что в свою очередь способно приводить к структурно-функциональным перестройкам в яичнике.

Иммунные расстройства у женщин с опорно-двигательными нарушениями протекают также на фоне ослабления гормональной функции тимуса ( $\log_2$  ТСФ  $4,0 \pm 0,3$ ,  $p < 0,05$ ), выраженной тенденции к увеличению при остеопении и достоверного повышения при остеопорозе сывороточного содержания молекул адгезии ICAM-3 (CD50) —  $634,5 \pm 70,2$  и ICAM-1 (CD54) —  $103,5 \pm 20,9$ , а также снижения моноклеаров (CD50<sup>+</sup> —  $31,6 \pm 3,4$  и CD54<sup>+</sup> —  $23,9 \pm 3,6$ ), что может выступать неблагоприятным фактором развития воспаления и аутоагрессивных иммунных реакций. Содержание растворимых форм молекул адгезии и моноклеаров является маркером тяжести нарушений опорно-двигательной системы. Сход молекул адгезии с поверхности остеокластов способен адгезировать тканевые макрофаги и индуцировать продукцию цитокинов с литическими свойствами, в результате вызывая дегенеративно-деструктивные процессы в костной ткани. На фоне дисфункции Т- и В-звена иммунитета отмечалось появление в сыворотке крови аутоантител разной специфичности, что свидетельствует о расстройствах механизмов иммунорегуляции и развитии аутоиммунных реакций. Отмечено повышение провоспалительных цитокинов, которые также усиливают резорбцию костной ткани.

Таким образом, проведенные исследования показали наличие существенных отличий в общей иммунореактивности в зависимости от клинической формы перименопаузальных нарушений. Кроме того, с ростом степени тяжести перименопаузальных расстройств наблюдается нарастание изменений в иммунном статусе.

Согласно существующим представлениям, перименопаузальный период обусловлен инволютивными изменениями во всех звеньях репродуктивной системы, доминирующими из которых являются изменения в содержании гормонов.

Анализ содержания гонадотропных гормонов при физиологическом течении перименопаузального периода и различных клинических формах перименопаузальной патологии обнаружил повышение содержания в сыворотке крови ФСГ и ЛГ, наиболее выраженное при нейровегетативных и психоэмоциональных нарушениях, что может свидетельствовать об общности гипоталамо-гипофизарной дисфункции в перименопаузальном возрасте.

Что касается содержания эстрадиола и прогестерона у пациенток с физиологическим течением перименопаузального периода и различными клиническими проявлениями перименопаузального синдрома выявлена общая тенденция к снижению уровня указанных гормонов, за исключением метаболических нарушений.

Результаты исследования тестостерона свидетельствуют о повышении его содержания с наступлением менопаузы при всех перименопаузальных

расстройств. Максимальные концентрации стероидных гормонов обнаружены у больных с метаболическим синдромом, что, вероятно, связано с повышением ароматазной активности и усиленным их синтезом в жировой ткани.

Однако необходимо отметить некоторую условность в зависимости между гормональными показателями и клиническими проявлениями перименопаузальных нарушений, так как изменения в гормональном статусе, возникающие в период возрастной перестройки, по-видимому, являются вторичными по отношению к процессам, происходящим в ЦНС, особенно в ядрах гипоталамуса, ткань которого наиболее чувствительна к метаболическим сдвигам в процессе инволюции. Исходя из полученных данных, нам представляется, что в перименопаузальном периоде практически у всех женщин имеется общность гормональных изменений. Вместе с тем при идентичности гормональных нарушений у пациенток развиваются различные клинические формы перименопаузальных расстройств. Это позволяет сделать вывод о том, что гормональный дисбаланс, вероятно, не может быть основной причиной возникновения перименопаузальных осложнений, а является лишь одним из патогенетических звеньев развития последних.

Таким образом, развитие перименопаузальных расстройств носит многофакторный характер, а выявленные гормональные сдвиги диктуют необходимость коррекции нарушений, возникающих в период возрастной перестройки организма.

Интеграция и равновесие эндокринной и нервной систем являются одним из ключевых звеньев в обеспечении физиологического течения перименопаузального периода. Напряжение стресслимитирующей системы, возникающее в ответ на изменение гомеостаза на фоне воздействия триггерных факторов, в итоге может приводить к разбалансировке в системе нейротрансмиттеров и биогенных аминов, осложняя течение перименопаузального периода. В этой связи представляет интерес изучение вопроса взаимодействия симпатoadренальной системы (САС) с нарушениями в гормональном и иммунном гомеостазе. Изучив особенности динамики содержания адреналина (А), норадреналина (НА), дофамина (ДА), серотонина и мелатонина при различных клинических формах перименопаузальной патологии, мы выявили, что перименопаузальные нарушения развиваются на фоне дисбаланса дофаминергической и серотонинергической систем, снижения функциональной активности эпифиза.

Так, у пациенток с нейровегетативными и психоэмоциональными нарушениями прослеживается максимальная по сравнению с пациентками других групп активация САС и серотонинергической систем ( $p < 0,05$ ), которые сопровождаются выраженной симпатикотонией, сопряженной со степенью тяжести данного синдрома. Имеется положительная корреляционная связь между степенью

тяжести и содержанием А ( $r_s = 0,76$ ), НА ( $r_s = 0,85$ ) и ДА ( $r_s = 0,74$ ). Продукция мелатонина в целом в изучаемой группе снижена ( $p < 0,05$ ) и имеет отрицательную корреляционную связь со степенью тяжести синдрома ( $r_s = -0,55$ ). Обнаруженный низкий уровень мелатонина, в свою очередь, может приводить к значительному повышению продукции гонадотропинов, что можно объяснить отсутствием ингибирующего воздействия гормона шишковидной железы на гипофиз.

Повышенное содержания катехоламинов (А —  $134,1 \pm 14,5$ ; НА —  $283,4 \pm 30,2$ ; ДА —  $1612,7 \pm 181,3$ ) и серотонина ( $0,631 \pm 0,09$ ) сопровождается дисфункцией в Т-звене иммунитета, что, в свою очередь, способствует дисбалансу в цитокиновом статусе, а именно повышенной выработке провоспалительных цитокинов и снижению уровня их антагонистов — противовоспалительных цитокинов, что особенно характерно для пациенток с тяжелым течением нейровегетативных и психоэмоциональных расстройств. Сниженный уровень мелатонина (в 1,7–2,2 раза), по-видимому, не оказывает иммуномодулирующего влияния.

У пациенток с урогенитальными нарушениями отмечалось снижение активности САС и серотонинергической системы ( $p < 0,05$ ). Отмечена отрицательная корреляция ( $r_s = -0,71$ ) между степенью тяжести и содержанием ДА. С ростом степени тяжести происходит снижение индекса А/НА, что свидетельствует об угнетении адреналового звена в связи с нарушением метилирования А. Полученные результаты, по нашему мнению, связаны с хроническим стрессом, возникающим на фоне длительного эстрогенного дефицита, персистенции урогенитальной инфекции, дезорганизации и напряжения в системе иммунорегуляции (снижение антимикробного иммунитета и нарушения в системе фагоцитарных клеток). Все вышеуказанное, вероятно, приводит к истощению симпатoadренальных и серотонинергических резервов, причем чем тяжелее протекает синдром, тем ниже уровень биогенных аминов и тем более выражена степень угнетения формирования иммунных реакций.

Особенностью метаболических нарушений в перименопаузе является с одной стороны активация (напряжение) симпатического (продукция НА) и адренергического звеньев САС. Наблюдаемое достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение содержания А и НА соответственно степени тяжести нарушений ( $r_s = 0,63$ ,  $r_s = 0,81$ ) объясняется хроническим напряжением и снижением резервных возможностей симпатoadренальной системы.

С другой стороны, на фоне хронического стресса, выраженных системных расстройств, которые сопровождают метаболический синдром, наблюдается снижение резервных возможностей САС, о чем свидетельствует снижение ДА. Содержание ДА достоверно уменьшается ( $p < 0,05$ ) соответственно степени тяжести метаболических расстройств ( $r_s = -0,68$ ). Также обнаружена обрат-

ная корреляционная связь между содержанием НА и ДА ( $r = -0,64$ ). Подтверждением вышеуказанных изменений является рост коэффициента НА/ДА.

Гиперактивность симпатoadреналовой системы сопровождается активацией стресслимитирующих серотонинергических механизмов. Концентрация серотонина была достоверно повышенной по сравнению с контрольными значениями ( $p < 0,05$ ) и также зависела от степени тяжести метаболических нарушений ( $r_s = 0,85$ ). Активацию стресслимитирующей серотонинергической системы можно рассматривать как реакцию адаптации на патологический процесс.

Длительный хронический стресс на фоне эндокринно-обменной патологии приводит к угнетению работы центрального органа иммунной системы — тимуса [10].

В свою очередь, дисфункция вилочковой железы негативно влияет на все звенья иммунной системы и механизмы ее контроля, о чем свидетельствует появление в сыворотке крови аутоантител.

У больных при опорно-двигательных нарушениях с прогрессированием дефицита оссификации наблюдается глубокое истощение дофаминергических возможностей. Происходит активация симпатoadреналовой системы, в частности активация синтеза НА из ДА с увеличением коэффициента НА/ДА от  $0,19 \pm 0,01$  при остеопении до  $0,43 \pm 0,03$  при остеопорозе. Содержание ДА достоверно снижается ( $p < 0,05$ ) соответственно степени тяжести нарушений ( $r_s = -0,61$ ).

В отличие от больных с нейровегетативными и метаболическими нарушениями, где активация САС сопровождается и усилением продукции серотонина, в этой группе обследованных отмечено резкое, в 1,3–2,5 раза, снижение концентрации серотонина и мелатонина (в 1,6–2,5 раза), что,

вероятно, происходит за счет весьма низкого уровня эстрогенной активности яичников. Таким образом, активация А и НА на фоне угнетения продукции серотонина и мелатонина свидетельствует о максимальном напряжении защитно-приспособительных реакций организма. Происходящие изменения тесно ассоциированы с нарушениями механизмов иммунорегуляции. Снижение содержания серотонина и мелатонина приводит к уменьшению доли супрессорных клеток, что в свою очередь ведет к активности аутоиммунных реакций и подавлению антителообразования на фоне дисфункции В-звена иммунитета. Также снижение секреции ДА усугубляет депрессию иммунных реакций.

Угнетение активности дофаминергической системы и существенная разбалансировка механизмов иммунорегуляции, выражающаяся в увеличении провоспалительных цитокинов, усиливающих резорбцию костной ткани и снижение противовоспалительных цитокинов, угнетающих ее, можно объяснить с позиций патофизиологии, хронического системного стресса.

Резюмируя вышеизложенное, можно утверждать, что дисбаланс в иммунной системе, имеющий место при перименопаузальных нарушениях, взаимосвязан с нейроэндокринной системой и является одним из основных факторов в развитии перименопаузальной патологии, а также может выступать в качестве триггера развития осложненного течения перименопаузы. Особенности иммунного гомеостаза при различных перименопаузальных нарушениях, вероятно, обуславливают развитие различных клинических вариантов перименопаузальных нарушений и диктуют необходимость дифференцированного подхода при проведении терапевтических мероприятий.

## Литература

1. Грищенко В. И., Качайло И. А., Мурызина И. Ю. Влияние андронного ожирения на пролиферативный потенциал эндометрия в перименопаузальном периоде // Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України.— К.: Інтермед, 2008.— С. 260–266.
2. Доценко Ю. В., Лупанов В. П., Липман А. Д. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (подтип AT1) в лечении артериальной гипертонии у женщин в менопаузальном периоде // Акушерство и гинекология.— 2009.— № 2.— С. 8–11.
3. Дубоссарская З. М., Дубоссарская Ю. А. Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты): учебно-методическое пособие.— Днепрпетровск: Лира ЛТД, 2008.— 416 с.
4. Григорян О. Р., Андреева Е. Н. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Взгляд гинеколога-эндокринолога // Трудный пациент.— 2007.— Т. 5, № 9.— С. 14–18.
5. Bruce D., Rymer J. Symptoms of the menopause // Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology.— 2009.— Vol. 23, № 1.— P. 25–32.
6. Акуниц К. Б. Менопауза.— М.: Триада-Х, 2004.— 78 с.
7. Татарчук Т. Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины // Междунар. эндокринологич. журн.— 2006.— № 3.— С. 2–9.
8. Чайка В. К., Богослав Ю. П. Особенности течения климактерического периода у женщин с ожирением // Здоровье женщины.— 2007.— № 1.— С. 160–163.
9. Айламазян Э. К. Гинекология: от пубертата до менопаузы.— М.: МЕДпресс, 2007.— 512 с.
10. Драннік Г. Н. Клінічна імунологія та алергологія: навчальний посібник.— Одеса: Астропринт, 1999.— 604 с.

**ІМУННО-НЕЙРОЕНДОКРИННІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ  
У РОЗВИТКУ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ**

I. M. ЩЕРБИНА

Представлено сучасний патогенетичний погляд на системні порушення, що відбуваються в перименопаузальному періоді. Показано, що імунно-нейроендокринний гомеостаз має певні відмінності залежно від клінічної форми і ступеня тяжкості перименопаузальних порушень, що необхідно враховувати під час проведення терапевтичних заходів.

*Ключові слова: перименопаузальні порушення, імунно-нейроендокринні взаємозв'язки.*

**IMMUNONEUROENDOCRINE ASSOCIATIONS  
IN DEVELOPMENT OF PERIMENOPAUSAL PATHOLOGY**

I. N. SCHERBINA

A modern pathogenetic opinion about the systemic perimenopausal disorders is presented. It is shown that immunoneuroendocrine homeostasis differs depending on the clinical form and degree of severity of perimenopausal disorders, which should be taken into consideration when taking therapeutic measures.

*Key words: perimenopausal disorders, immunoneuroendocrine associations.*

Поступила 06.07.2011