

І.М. Щербіна

## ІМУННИЙ СТАТУС ЖІНОК З НЕЙРОВЕГЕТАТИВНИМИ І ПСИХОЕМОЦІЙНИМИ ПОРУШЕННЯМИ В ПЕРИМENOПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

*Харківський національний медичний університет*

ІМУННИЙ СТАТУС ЖІНОК З НЕЙРОВЕГЕТАТИВНИМИ І ПСИХОЕМОЦІЙНИМИ ПОРУШЕННЯМИ В ПЕРИМENOПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ. В статті представлені дані про вивчення імунного статусу у жінок з нейровегетативними і психоемоційними порушеннями в перименопаузальному періоді. Результати обстеження 64 пацієнток показують, що разом з Т-регуляторними клітинами на перший план в імунному статусі виступають розлади в цитокиновій регуляції. Виявлений взаємозв'язок між цитокиновим профілем пацієнток і клінічними проявами перименопаузального синдрому свідчить про те, що співвідношення прозапальних і протизапальних цитокинів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10) може вказувати на тяжкість перебігу перименопаузального синдрому, а прогресуюче зростання цього показника свідчити про несприятливий його перебіг.

ИММУННИЙ СТАТУС ЖЕНЩИН С НЕЙРОВЕГЕТАТИВНЫМИ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ В ПЕРИМENOПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ. В статье представлены данные по изучению иммунного статуса у женщин с нейровегетативными и психоемоциональными нарушениями в перименопаузальном периоде. Результаты обследования 64 пациенток показывают, что наряду с Т-регуляторными клетками на первый план в иммунном статусе выступают расстройства в цитокиновой регуляции. Выявленная взаимосвязь между цитокиновым профилем пациенток и клиническими проявлениями перименопаузального синдрома свидетельствует о том, что соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10) может указывать на тяжесть течения перименопаузального синдрома, а прогрессирующий рост этого показателя — свидетельствовать о неблагоприятном его течении.

IMMUNE STATUS OF WOMEN WITH NEUROVEGETATIVNIMI AND PSIKHOEMOCIYNIMI VIOLATIONS IN PERIMENOPAUZAL'NOMU PERIOD. In the article the data are represented on the study of immune status at women with neurovegetational disorders in a perimenopausal period. The results of inspection of 64 patients show that along with the T-regulatory cells the first plan the disorders in the cytokin regulation. The exposed intercommunication between the cytokinic type of patients and clinical manifestation of perimenopausal syndrome testifies to that correlation of proinflammatory and antiinflammatory cytokins (IL-1, IL-6, IL-4, IL-10) may indicates on level of severity duration of perimenopausal syndrome, and progressive increase of this index prove unpleasant of it's duration.

**Ключові слова:** перименопаузальні порушення, імунний статус, цитокіни.

**Ключевые слова:** перименопаузальные расстройства, иммунный статус, цитокины.

**Keywords:** perimenopausal disorders, immunological status, cytokin.

**ВСТУП.** В сучасних умовах проблема здоров'я людей похилого віку є актуальною. В Україні вже сьогодні жінки старше 50 років складають більш третини жіночого населення і майже п'яту частину всього населення країни [1]. Враховуючи той факт, що клімактеричний період співпадає з періодом найбільшо професійно активності жінки, вивчення фізіологічного і патологічного перебігу перименопаузального періоду викликає підвищений інтерес вчених не тільки з медично, але і соціально точки зору [2].

Найтиповішими ранніми перименопаузальними порушеннями є припливи жару, посилене потовиділення, тахікардія, болі в області серця, порушення сну, перепади артеріального тиску, порушення емоційно сфери аж до гострих епізодів депресії, порушення концентрації уваги і зниження пам'яті [3].

Патогенетичні ланки перименопаузальних розладів достатньо складні і різноманітні. Ряд авторів [1,2] розглядають їх як ендокринно-вегетативний криз, який виникає в результаті дефіциту естрогенів. Існує думка, що патологічний перебіг

клімактерію може бути обумовлений порушенням функції центральних і периферичних ланок репродуктивно системи [4].

На нашу думку, імунна система разом з нейроендокринною, маючи важливе значення в підтримці гомеостазу організму, бере активну участь у всіх його фізіологічних реакціях. Зміни в роботі імунно системи здатні приводити до функціональних і структурних порушень в різних органах і тканинах, ускладнювати перебіг вже наявних патологічних процесів, додавати м інший характер перебігу або призводити до виникнення нових захворювань. Імунні реакції здатні виступати тригером різних розладів.

Враховуючи вищевикладене, метою дослідження є вивчення імунного статусу у жінок з нейровегетативними і психоемоційними порушеннями в перименопаузальному періоді.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Під нашим наглядом знаходилося 64 жінки з нейровегетативними і психоемоційними розладами різного ступеня тяжкості, які були розділені на підгрупи. 1 підгрупа – 16 (25%) жінок з легким

ступенем нейровегетативних розладів. 2 підгрупа – 37 (58 %) пацієток з середнім ступенем нейровегетативних розладів. 3 підгрупа – 11 (17,2 %) – з важким перебігом психоемоційних і нейровегетативних розладів. Вік хворих був від 45 до 65 років (80 % – 51-55 років). Контрольну групу склали 30 жінок того ж віку з фізіологічним перебігом перименопаузального періоду.

Програма імунологічних досліджень включала вивчення Т- і В-системи імунітету. Кров для досліджень брали з ліктьово вени. Фенотипування лімфоцитів крові проводили за допомогою проточно лазерно цитометри на приладі FACS Calibur фірми Becton Dickinson США.

Аналіз субпопуляції лімфоцитів проводили як по одинарній, так і по подвійній мітці (одночасне використання двох типів МАТ, несучих на собі різні флуоресцентні фарбники).

Визначення субпопуляцій Th1-клітин і Th2-клітин вели по наявності вмісту в цитоплазмі лімфоцитів ІЛ-4 і ІНФγ методом проточно лазерно цитометри з використанням відповідних антитіл [5]. Концентрацію в сироватці крові ІgА, М, G визначали спектрофотометрично [6].

Концентрацію в сироватці крові циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали методом селективно преципітації ПЕГ-6000 [7].

Рівень вмісту прозапальних і протизапальних цитокінів в сироватці крові і культурі лейкоцитів визначали методом ІФА. Використовувались комерційні тест-системи виробництва “Проте новий контур” (СПб, Росія), “Diaclone” (Франція).

Статистичну обробку даних проводили за стандартною програмою статистично обробки меди-

ко-біологічно інформації із застосуванням критерію Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ.** Проведені дослідження показали, що у всіх жінок з нейровегетативними і психоемоційними розладами в крові спостерігається підвищення у 5,1 – 6,9 раза вмісту основних прозапальних цитокінів ІЛ-1в, ІЛ-6, ФНОб в порівнянні з групою контролю (табл.1).

Привертає увагу, що в підгрупі пацієток з важким перебігом концентрація ІЛ-1в в периферичній крові жінок була значно вище ( $p < 0,05$ ), ніж в підгрупах з легкою і середньою тяжкістю перебігу розладів. Між 1 і 2 підгрупами жінок достовірних відмінностей в вмісті вивчених цитокінів не спостерігалось.

Рівень протизапальних цитокінів в сироватці крові цих пацієток коливався від достовірно знижених значень до достовірно підвищених (табл. 2). У 51,5 % (33 жінки) виявлялися достовірно підвищені значення ( $p < 0,05$ ), у 31,2 % (20 жінок) – нормальний рівень ( $p < 0,05$ ), у 17,2 % (11 жінок) – знижений рівень ( $p < 0,05$ ) протизапальних цитокінів в сироватці крові. У 42,1 % жінок виявлявся підвищений ІЛ-4, у 35,9 % - ІЛ-10, а обидва інтерлейкіни – у 26,5 % жінок.

Підвищення вмісту прозапальних цитокінів в крові може бути результатом не тільки посилення х секреції імунокомпетентними клітинами, але і наслідком активно продукції х клітинами ЦНС. В результаті вивчення продукції цитокінів *in vitro* було встановлено, що підвищення концентрації вивчених цитокінів в крові напряму пов'язано з посиленою х продукцією в імунній системі. Так, спонтанна продукція ІЛ-1в мононуклеарами крові жінок з нейровегетативними і психоемоційними розладами в порівнянні з такою

Таблиця 1. Вміст прозапальних цитокінів у сироватці крові жінок ( $M \pm m$ ).

Цитокіни пг/мл	Пацієнтки			Контрольна група
	1 підгрупа	2 підгрупа	3 підгрупа	
ІЛ-1в	161,6±17,1***	163,6±19,1****	218,0±22,6*	31,6±3,0
ІЛ-6	97,9±9,8*	103,1±13,5*	109,9±13,7*	14,9±2,6
ФНОб	162,4±19,1*	163,5±20,6*	182,4±20,6*	30,4±3,7
ІНФγ	9,4±1,0	10,5±1,3	10,6±1,4	9,1±1,0

Примітки: \* -  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей між показниками хворих і контрольною групою; \*\* -  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей між показниками 1 підгрупи і 3 підгрупи; \*\*\* -  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей між показниками 2 підгрупи і 3 підгрупи.

Таблиця 2. Вміст протизапальних цитокінів в сироватці крові жінок ( $M \pm m$ ).

Цитокіни пг/мл	Пацієнтки			Контрольна група
	1 підгрупа	2 підгрупа	3 підгрупа	
ІЛ-4	49,6±3,9****	29,1±2,1****	17,1±1,8*	24,7±2,7
ІЛ-10	25,9±2,8****	17,9±1,8****	8,8±0,9*	11,6±1,1

Примітки: \* -  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей між показниками хворих і контрольною групою; \*\* -  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей між показниками 1 підгрупи і 2 підгрупи; \*\*\* -  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей між показниками 1 підгрупи і 3 підгрупи; \*\*\*\* -  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей між показниками 2 підгрупи і 3 підгрупи

жінок контрольної групи була вище в 5,6 раза, ІЛ-6 – в 5,9 раза, ФНОБ – в 5,1 раза.

У 51,5 % (33 жінки) з обстежених жінок спостерігалось також підвищення спонтанно продукції ІЛ-4 і ІЛ-10.

Аналіз цитокінового статусу жінок показав, що виражені нейровегетативні і психоемоційні прояви перименопаузального синдрому спостерігаються у пацієток з підвищеним рівнем прозапальних цитокінів, що поєднуються зі зниженим рівнем х антагоністів – протизапальних цитокінів. У цих жінок частіше спостерігаються відчуття жару, нез'ясоване підвищення АТ, головні болі, при фізичних і психоемоційних напругах, поява екстрасистолі і аритмії, підвищена стомлюваність.

Легкий перебіг перименопаузального синдрому супроводжувався підвищенням концентрації обох протизапальних цитокінів (ІЛ-4 і ІЛ-10) в крові. У жінок з середньою тяжкістю психоемоційних і нейровегетативних розладів високий рівень прозапальних цитокінів поєднувався або з нормальними значеннями протизапальних цитокінів, або з підвищеним рівнем одного з них.

Виявлений взаємозв'язок між цитокіновим профілем пацієток і клінічними проявами перименопаузального синдрому свідчить про те, що співвідношення прозапальних і протизапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10) може вказувати на тяжкість перебігу перименопаузального синдрому, а прогресуюче зростання цього показника – свідчити про несприятливий його перебіг.

При дослідженні популяційного і субпопуляційного складу лімфоцитів крові, вмісту в сироватці крові основних класів імуноглобулінів і циркулюючих імунних комплексів, достовірних відмінностей між вивченими показниками у жінок з різною тяжкістю перебігу нейровегетативних і психоемоційних розладів виявлено не було.

Встановлено, що у жінок з нейровегетативними і психоемоційними розладами в периферичній крові спостерігається підвищений вміст  $CD4^+CD8^+$  клітин, експресуючих активаційні молекули  $CD69$  і  $CD25$ , а в популяції  $CD8^+$  переважають клітини з маркером  $CD11b^+$  над клітинами, які не несуть ці молекули.

### Література

1. Татарчук Т.Ф. Менеджмент менопаузы: современный интегрированный подход // Medicus Amicus. - 2005. - №6. - С.14.
2. Руководство по климаксу. Руководство для врачей/Под ред. В.И. Кулакова, В.П. Сметник – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. - 685 с.
3. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение. М.: Медицинское информационное агентство. - 2000. - 740 с.
4. Баранов В.Г. Руководство по клинической эндокринологии – Л.: Медицина, 1977. - 663 с.
5. Хапухова Л.М., Рабинович О.Ф., Пинегин Б.В. Оп-

ределение  $T_H1$ - и  $T_H2$ -клеток в периферической крови больных с красным плоским лишаем и влияние на них иммуномодулятора ликопида / Аллергия, астма и клиническая иммунология. - 1999. - №6. - С.3-6.

Вміст В-клітин і В1-клітин в периферичній крові, рівень ІgM і ЦІК відповідають рівню здорових осіб тієї ж вікової групи. Концентрації ІgA і ІgG в сироватці крові дещо понижені, проте достовірно не відрізняються від значень норми. У всіх жінок виявлявся підвищений вміст НКТ-клітин фенотипу  $CD56^+CD3^+CD8^+$  і  $CD56^+CD3^+CD8^-$  (10,6±1,2% і 11,0±1,2% відповідно, в контрольній групі 5,2±0,2% і 6,8±0,3%), а індекс співвідношення  $T_H1/T_H2$  клітин проявляв виражену тенденцію до зниження, при цьому залишаючись вище, ніж у осіб контрольної групи (0,39±0,03, в контрольній групі – 0,33±0,02).

**ВИСНОВКИ.** Таким чином, одержані дані свідчать про те, що в розвитку нейровегетативних і психоемоційних розладів при перименопаузальному синдромі, разом з Т-регуляторними клітинами, важливе місце займає спрямованість і напруженість цитокінових реакцій і взаємодій.

Відомо, що цитокінова мережа є важливим регулятором не тільки імунних реакцій, але і процесів, що протікають в інших органах і тканинах. Надмірна або недостатня продукція окремих цитокінів або порушення х балансу можуть викликати різноманітні патологічні розлади, які здатні призводити до різного роду захворювань.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** З'ясування причин виявлених змін вимагає подальших досліджень у даному напрямку. Проведені дослідження дають можливість суттєво розширити вивчення імунного статусу у жінок з нейровегетативними і психоемоційними порушеннями в перименопаузальному періоді. Імунна система разом з нейроендокринною, відіграючи важливу роль в підтримці гомеостазу організму, бере активну участь у всіх його фізіологічних реакціях. Подальше вивчення імунної системи разом з нейроендокринною дозволить виявити зміни в різних органах і тканинах що здатні призводити до функціональних і структурних порушень, ускладнювати перебіг вже наявних патологічних процесів, додавати їй інший характер перебігу або призводити до виникнення нових захворювань.

6. Чиркин В.В., Веников Ю.Ю., Кожевников Г.Н. и др. Спектрофотометрический метод определения концентрации сывороточных иммуноглобулинов трех классов // Иммунология. - 1990. - №3. - С.75-77.

7. Фролов В.М., Пинский Л.Л., Пересадин Н.А. Аутоиммунная и иммунокомплексная патология у больных инсулинзависимым сахарным диабетом // Проблемы эндокринологии. - 1991. - №5. - С.22-24.