

УДК 616.43/45-611.43/47

ГОРМОНАЛЬНО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ НЕЙРООБМЕННО-ЭНДОКРИННОМ СИНДРОМЕ, НЕ СВЯЗАННОМ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ

И.О.Карапетян, С.С.Гамбаров, Р.П.Мириманова

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци,
ЦПС и СЗ, Институт хирургии им. А. Л. Микаеляна/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2
375032 Ереван, ул. Асратяна, 9*

Ключевые слова: нейрообменно-эндокринный синдром, гормоны, иммунная система

Взаимодействие нейроэндокринной и иммунной систем обеспечивает как адаптационные возможности организма [2,11], так и регуляцию одной из важнейших функций организма — воспроизводство [7,14].

Вероятно, с позиций нейроэндокринно-иммунных взаимодействий и следует рассматривать развитие, а также патогенез нейроэндокринно-обменных синдромов, на которые приходится большая доля гинекологических эндокринопатий. Поэтому большой интерес представляет изучение ряда характеристик иммунной и эндокринной систем при нейрообменно-эндокринном синдроме, не связанном с беременностью (НОЭС).

Материал и методы

Обследованы 92 женщины в возрасте 20—37 лет, у которых на основании анамнеза, клинических и параклинических методов был установлен диагноз НОЭС. Клиническая характеристика обследованных больных, как правило, проявлялась психоэмоциональными, вегетососудистыми и эндокринно-обменными нарушениями. Ведущими клиническими симптомами являлись нарушения менструального цикла (70,6%), патологический рост волос (74,5%), излишняя масса тела (51%), бесплодие (71%).

По тяжести заболевания больные были разделены на 3 группы: I группа (I° тяжести) — 15 чел., II группа (II° тяжести) — 37 и III группа (III° тяжести) — 40 человек. Из анамнеза выявлено, что 32 женщины перенесли в подростковом возрасте гипоталамический синдром периода полового созревания (ГСППС), что позволило утверждать непосредственную трансформацию НОЭС из ГСППС. Все эти женщины входили в

состав II и III групп. При установлении диагноза использовался общепринятый в гинекологической практике алгоритм обследования больных с нейроэндокринной патологией, который включал в себя: антропометрические, рентгенологические, сонографические методы исследования, биохимические показатели состояния жирового, белкового, углеводного обменов, "тесты функциональной диагностики" для оценки состояния овариальной функции. Также определялся уровень ЛГ, ФСГ, ПРЛ, E_2 , Р, кортизола, ТТГ, T_3 , T_4 в крови радиоиммунологическим методом тест-наборами фирмы SIS- SORYN, экскреция суммарных 17-КС и их метаболитов в моче [7]. Лимфоциты из периферической крови выделены в одноступенчатом градиенте плотности фиколл-верографин [5]. Количество Т-клеток определялось по West et al. [16], количество В-клеток — по Bianco et al. [4]. Уровень пролиферативного ответа лимфоцитов на стимуляцию митогенами определяли по включению H^3 тимидина. В отдельных экспериментах изучалось влияние гидрокортизона на пролиферативный ответ лимфоцитов на стимуляцию Кон-конавалином-А (Кон-А): 20 мкг/мл Кон-А добавляли в культуры.

В работе приводятся среднеарифметические величины и их доверительные интервалы при $p \leq 0,01$.

Результаты и обсуждение

Результаты гормональных исследований приведены в табл. 1, откуда следует, что показатели ФСГ и ЛГ в I и II группах были идентичными и достоверно не отличались от таковых в контроле. При утяжелении патологического процесса (III группа) четко выявлялось повышение содержания ЛГ, что привело к увеличению коэффициента ЛГ/ФСГ (в среднем $2,8 \pm 0,3$, $P < 0,05$). Секреция ПРЛ была повышена только в III группе. Показатели секреторной активности щитовидной железы и ТТГ функции практически не отличались от нормы, за исключением III группы, где было выявлено достоверное повышение уровня T_4 ($P < 0,05$). Идентичными оказались сдвиги в секреции АКТГ и кортизола. В I группе наблюдалось умеренное повышение, во второй — это повышение было выраженным.

Больные с НОЭС тяжелой формы по уровню кортизола могут быть подразделены на две подгруппы: первую (а) составляли лица, у которых уровень кортизола был в пределах нормы; вторую (б) — больные со значительным снижением кортизола ниже нормы. Уровень АКТГ был умеренно повышен у больных I группы, во II — отмечалось его значительное повышение, а в III — снижение.

Секреция эстрадиола в целом представляла картину гиперэстрогемии. Однако выявлена следующая закономерность: при легкой форме заболевания четко выявляется гиперэстрогемия с высокими показателями эстрадиола в крови, при утяжелении патологического процесса количество эстрадиола несколько снижается, однако остается на достовер-

но высоких цифрах. Показатели прогестерона характеризовались умеренно сниженным уровнем во всех клинических группах по сравнению с контролем.

Таблица 1

Некоторые гормональные показатели у больных НОЭС (7–8-й день м.ц.) с различной степенью тяжести заболевания

Показатели	Контроль	I°	II°	III°
ЛГ, МЕ/л	17±3,6	22±4,8	24±5,4	40±9,2
ФСГ, МЕ/л	15±3,4	16±4,2	17±5,3	14±4,0
ПРЛ, мМЕ/л	424±96	461±108	474±109	786±186
ТТГ, мМЕ/л	8,2±1,1	9,8±1,4	10,6±1,7	13,4±2,1
Т ₃ , нмоль/л	2,22±0,34	2,48±0,39	2,37±0,36	2,26±0,32
Т ₄ , нмоль/л	102±15	108±18	119±14	190±12
Кортизол, мкмоль/л	0,32±0,09	0,44±0,11	0,56±0,19	а б 0,30±0,12 0,18±0,07
Е ₂ , пмоль/л	167±25	294±42	278±32	289±28
Р, нмоль/л	0,82±0,12	0,41±0,08	0,44±0,06	0,40±0,05
АКТГ, мкг/л	55±12	82±10	108±12	58±14
17-КС, мг/сут	7,1±1,8	10,4±2,8	9,8±2,2	10,1±2,3

Уровень экскреции суммарных 17-КС с мочой соответствовал верхней границе нормы (9,23±0,92 мг/сут). Таким образом, у больных НОЭС прослеживаются изменения во всех звеньях репродуктивной системы. Четко отмечаются нарушения гонадотропной функции, что проявляется достоверным повышением ЛГ-секреции и увеличением коэффициента ЛГ/ФСГ. У части больных в основном при утяжелении патологического процесса выявляется функциональная гиперпролактинемия. В этой же III группе нарушение тиреоидной функции проявлялось повышением секреции Т₄.

Овариальная дисфункция, являющаяся следствием гонадотропной, протекала на фоне относительной гиперэстрогенемии и умеренно выраженной гиперандрогенемии. Фракционный состав 17-КС у этих больных четко указывает на яичниковый генез гиперандрогенемии.

При НОЭС легкой степени количество Т-клеток не отличалось от такового в контрольной группе (табл. 2). Больных с НОЭС средней степени по количеству Т-клеток разделили на 2 подгруппы: первую (а) составили больные с нормальным количеством Т-клеток, а вторую (б) – с

количеством Т-клеток ниже контрольной величины. При НОЭС тяжелой степени у всех больных количество Т-клеток было ниже, чем в контрольной группе. Количество В-клеток у больных с НОЭС I – III степени было сходным и не отличалось от контроля.

Таблица 2

Количественная и функциональная характеристика Т- и В-клеток при НОЭС

Показатели	Контроль	I°	II°		III°
Т-клетки, тыс/мкл	1,25±0,07	1,27±0,08	а. 1,18±0,01	б. 0,94±0,09	0,92±0,11
В-клетки, тыс/мкл	0,32±0,03	0,34±0,03	0,32±0,04	0,35±0,04	0,33±0,03
Уровень пролиф. ответа на Кон-А, имп/мин	45426±8276	43856±8559	30159±	5877	22397±4675

В работе изучался также пролиферативный ответ лимфоцитов на стимуляцию митогеном Т-клеток Кон-А и его чувствительность к кортизолу и циклоспорино-А (табл. 3). Изучение пролиферативного ответа лимфоцитов на стимуляцию Кон-А выявило характерные особенности. У женщин с НОЭС I степени уровень пролиферативного ответа на стимуляцию Кон-А был таким же, как и в контрольной группе; при НОЭС средней степени тяжести у подавляющего большинства лиц с нормальным количеством Т-клеток уровень пролиферативного ответа на митогенную стимуляцию был снижен по сравнению с таковым в контрольной группе и у больных с НОЭС I степени тяжести. При НОЭС III степени тяжести уровень пролиферативного ответа на стимуляцию Кон-А был снижен, причем степень его угнетения была более выражена, чем у больных с НОЭС II степени.

Таблица 3

Влияние НОЭС на чувствительность к глюкокортикоидам и циклоспорино-А пролиферативного ответа лимфоцитов на стимуляцию митогеном

Иммуносупрессоры	Индекс угнетения			
	Контроль	II°	III°а	III°б
Кортизол	74,5±12,6	42,8±8,3	44,8±9,2	78,5±14,4
Циклоспорин-А	56,4±9,6	53,8±10,1	57,3±11,3	

У больных с низким уровнем пролиферативного ответа на митогенную стимуляцию изучалась его чувствительность к иммуносупрессивным агентам – кортизолу и циклоспорино-А. Оказалось, что лимфоциты больных с НОЭС II степени и низким уровнем пролиферативного ответа на Кон-А характеризуются большей степенью его резистентности к дей-

ствию гидрокортизона. Индекс угнетения гидрокортизоном пролиферативного ответа на Кон-А у данного контингента был ниже, чем в контроле. При НОЭС III степени в 70% случаев также была выявлена большая резистентность пролиферативного ответа лимфоцитов на Кон-А и к угнетающему влиянию гидрокортизона. В то же время у 30% больных из этого контингента степень угнетения кортизолом пролиферативного ответа на митоген была не только не ниже, но даже несколько выше чем в контроле. Ретроспективный анализ выявил, что эти больные имели в подростковом возрасте ГСППС.

Гормональные показатели характеризуются повышенной секрецией ЛГ у всех больных НОЭС, а у части больных (III степень НОЭС) — пролактина. Уровень кортизола у больных НОЭС I степени был умеренно повышен; при НОЭС II степени наблюдалось выраженное его повышение, а у части больных III степени вследствие истощения надпочечниковой системы наблюдалось снижение кортизола до нормальных величин. Развитие истощения коры надпочечников приводило в дальнейшем к его снижению, что говорит о выраженном нарушении нейроэндокринной системы у данного контингента больных.

Как уже указывалось выше, нейроэндокринная и иммунная системы находятся в тесном взаимодействии, которое обеспечивается тем, что посредством специфических рецепторов медиаторы иммунной системы (цитокины) оказывают влияние на нейроэндокринную систему, а медиаторы последней регулируют активность и дифференцировку клеток иммунной системы [6,8—10].

Выброс воспалительных цитокинов активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [6,7]. Частые инфекционные заболевания, сопровождаемые активацией синтеза воспалительных цитокинов, приводят, вероятно, к "перенапряжению" гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что особенно опасно в период полового созревания, когда эта система находится в состоянии физиологического "напряжения". Это приводит к нарушению функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в частности ее механизмов обратной связи, особенно глюкокортикоидов.

Вследствие нарушения процессов взаимодействия системы надпочечников с гипоталамо-гипофизарным звеном остается повышенным уровень кортизола, что может привести к снижению кортизоловых рецепторов в гиппокампе, который подавляет активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а затем и гибели нейронов гиппокампа [13]. В результате этого снижается ингибирующее влияние гиппокампа на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, нарушаются механизмы обратной связи в этой системе. Таким образом, возникает порочный круг.

В дальнейшем происходит снижение уровня кортизола ниже нормы. Это снижение, вероятно, обусловлено истощением надпочечников. Все вышеуказанные процессы приводят не только к дестабилизации нейро-

эндокринной системы, но и к нарушению процессов ее взаимодействия с иммунной системой.

Как показали наши исследования, по количеству Т-клеток больные с НОЭС (II степени) могут быть разделены на 2 подгруппы: с низким и нормальным количеством Т-клеток. Ретроспективный анализ показал, что количество Т-клеток снижено у больных со значительным повышением уровня кортизола, в то время как при умеренном повышении уровня кортизола и АКТГ этот показатель не отличается от нормы. В то же время уровень пролиферативного ответа лимфоцитов на стимуляцию Кон-А был снижен и при умеренном повышении кортизола и АКТГ. У больных с низким уровнем пролиферативного ответа на Кон-А наблюдается повышение резистентности к глюкокортикоидам. Это можно рассматривать с двух позиций. Во-первых, этот факт может отражать нарушение процесса взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем при НОЭС, поскольку обычно наблюдается повышенная чувствительность пролиферативного ответа лимфоцитов к глюкокортикоидам. Но с другой стороны, эти данные можно трактовать иначе: повышение резистентности к глюкокортикоидам пролиферативного ответа лимфоцитов на митогены при НОЭС является защитной реакцией организма на патологический процесс. В пользу этого говорят наши данные о том, что при далеко зашедшем патологическом процессе чувствительность ответа мононуклеаров к глюкокортикоидам снова возрастает.

Известно также, что медиаторы иммунной системы оказывают влияние на гипоталамо-гипофизарно-гонадальную систему [17,18]. В свою очередь половые гормоны оказывают влияние на иммунную систему [9]. Частые инфекции, несомненно, приводят к перенапряжению гипоталамо-гипофизарно-гонадальной системы. Более того, по нашим данным, нарушаются механизмы взаимодействия иммунной и гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем. В норме ПРЛ оказывает стимулирующее влияние на процессы активации и дифференцировки Т-клеток [9]. Как видно из наших данных, повышение пролактина не сопровождается активацией иммунной системы, что указывает на поломку механизмов взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем при НОЭС.

Таким образом, при НОЭС имеет место не только нарушение нейроэндокринной и иммунной систем, но и глубокое расстройство механизма их взаимодействия.

Поступила 21.10.97

**ՀՈՐՄՈՆԱԻՄՈՒՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՓՈԽԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ
ՆԵՅՐՈՓՈԽԱԿԱՆԱԿԱՆՈՒՄԻՆ-ԷՆԴՐԻՆԱԿԱՆ ՎԵՐԱԿԱՆԱԿԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԻ
ՈՐԸ ԿԱՊՎԱԾ ԶԷ ՀԳԻՈՒԹՅԱՆ ՀԵՏ**

Ի.Օ. Կարապետյան, Ս.Ս. Գամբարով, Ռ.Պ. Միրիմանովա

Սույն աշխատանքում ուսումնասիրվել են մեյրոէնդոկրինային և իմունա-
բանական համակարգերի բնութագրերը մեյրոփոխանակային-էնդոկրինային
համախտանիշի(ՆՓԷՀ) ժամանակ: Ցույց է տրված քանակական և ֆունկցիոնալ
բնութագրերի փոփոխությունները B և T քիմիկներում ՆՓԷՀ-ի դեպքում: Հորմո-
նային ցուցանիշները բնութագրվում են լյուտրոպինի ավելացված արտազատմամբ
հիվանդների մի մասի մոտ ՊՍԼ-ի ավելացման հետ միասին՝ կորտիզոլի բարձր
արտազատման ֆոնի վրա:

Հարաբերական հիպերեստրոգենեմիան ուղեկցվում է արտահայտված հիպո-
ստրոգենեստրոգենիայով: Այդ բոլոր պարամետրերը կապված են հիվանդության
փուլային բնույթի հետ:

Հետազոտության արդյունքները ցույց տվեցին, որ ՆՓԷՀ-ի դեպքում տեղի է
ունենում ոչ միայն մեյրոէնդոկրինային և իմունային համակարգի խախտում, այլ
և այդ համակարգերի փոխազդեցության մեխանիզմների խորը խանգարում:

**HORMONAL-IMMUNOLOGICAL INTERACTIONS IN NEURO-EXCHANGE
ENDOCRINE SYNDROME, NOT CONNECTED WITH PREGNANCY**

I.O.Karapetyan, S.S.Gambarov, R.P.Mirimanova

Characteristics of neuroendocrine and immunological systems at
neuroexchange-endocrine syndrome (NEES) has been investigated. The
changes and functional characteristics of B and T cells in NEES are shown.
Hormonal indicators are characterized by increased secretion of lyutropine
with increase of PRL's secretion in a part of patients on the background of
increased secretion of cortizol. Relative extorgenemia is accompanied by
expressed hypoprogesteronemia. All these parameters are connected with stage
character of the disease.

The results of the investigation have shown that at NEES takes place not
only an infringement of neuroendocrine and immune systems, but also a deep
"breakdown" of interaction of these systems.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М., 1997.
2. Кетлинский А.С., Симбирцев А.А., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы. СПб, 1992.
3. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. СПб, 1995.
4. Bianco G., Patrick R., Nussenzweig V.A. J. Exper. Med., 1970, 132, s. 702.
5. Boyt A. Scand. J. Clin. and Lab. Invest., 1968, 21, 97, p. 77.
6. Buckingham J.C., Loxley H.D., Taylor A.D., Flower R.J. Pharmacol. Res., 1994, 30, (I), p.35.
7. Horninc F.C. J. of Cromat., 1975, 112, p. 581.
8. Johns T.H., Kennedy R.L. Cytokine, 1993, 5, 6, p. 531.
9. Khosroviani M., Davis S.L. Domest. Anim. Endocrinol., 1996, 13, p. 139.

10. Naz R.K., Thurston D., Santoro N. Am. J. Reprod. Immunol., 1995, 3,4, p. 170.
11. Pawlikowski M., Stepień H., Komorowski Y. Neuroimmunomodulation, 1994, 1,3, p.149.
12. Reichlin S.N. Eng. J. Med., 1993, 322,p. 1246.
13. Sapolsky R., Krey L.C., McEwen B.S. J. Neurosci., 1985, 5, 1227-7.
14. Shahani S.K., Gupta S.M., Meherji P.K. Am. J. Reprod. Immunol., 1996, 35,1,p. 1.
15. Spangelo B.L., Gorospe W.C. Neuroendocrinol., 1995, 16, (I),p. 1.
16. West N.H., Paine S.B., Wesse G. L., Herberman R.B. J. Immunol., 1977, 119, p. 548.
17. Yamaguchi M., Sakata M., Matsuzak N. et al. Neuroendocrinol., 1990a, 52,p. 468.
18. Yamaguchi M., Yoshimoto Y., Komura H. et al. Acta Endocrinol., 1990b,123,p. 476.

