

УДК 618.175-053.86:616.12-008.331.1-008.9-056.521:612.017.1

ИММУННЫЙ СТАТУС У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

РЕЗЮМЕ

**И. Н. Щербина, Л.В.
Потапова, И.Ю. Плахотная**
*Харьковский
национальный
медицинский
университет*

В статье представлены данные обследования 65 женщин с метаболическими нарушениями в перименопаузе с целью изучения особенности иммунореактивности и характеру иммунных расстройств. Установлено, что манифестация метаболических расстройств тесно связана с дисфункцией тимуса, появлением аутоантител и развитием сенсибилизации организма.

Ключевые слова: метаболический синдром, аутоантитела, тимический сывороточный фактор.

THE IMMUNE STATUS OF WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME IN PERIMENOPAUSE

**I. N. Scherbina, L.V. Potapova,
I.U. Plakhotnaja**
*Kharkov national
medical university*

SUMMARY

The results of observation of 65 women with metabolic violations in perimenopause are represents in the article. The aim was to investigate the immunoreactivity and character of immune disorders. It was determined, that manifestation of metabolic disorders is closely attended with dysfunction of thymus, appearance of auto antibodies and development of sensibilisation of organism.

Key words: metabolic syndrome, autoantibodies, thymus serum factor.

Наступление перименопаузального периода характеризует начало качественно нового этапа в жизни женщины, когда перестройка в функционировании репродуктивной системы приводит к кардинальным изменениям нейро-иммунно-эндокринных взаимоотношений и метаболических процессов [4]. В последнее десятилетие множество исследований посвящено изучению метаболических нарушений в перименопаузальном периоде. Известно, что у женщин в перименопаузе часто встречаются некоторые проявления метаболического синдрома. К ним относятся прибавка массы тела с формированием абдоминального ожирения, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушения углеводного обмена [6].

На сегодняшний день метаболический синдром – это полиморбидное состояние, однозначного понимания этиопатогенеза, которого не существует. Предложено несколько гипотез, ведущая из которых – повышение тонуса симпатической нервной системы, приводящая к изменению сосудистого тонуса и развитию артериальной гипертензии. Вторая – нарушение обменных процессов и в жировой ткани с формированием абдоминального ожирения и инсулинорезистентности [6]. Состояние же иммунной системы при метаболическом синдроме не изучено, в доступной литературе публикаций на эту тему нет.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенности иммунореактивности и характера иммунных расстройств у женщин с метаболическими нарушениями в перименопаузальном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Под нашим наблюдением находилось 65 женщин с метаболическими нарушениями (основная группа) в возрасте 51-65 лет (79% из них – в возрасте 55-60 лет). Контрольную группу составили 30 пациенток того же возраста с физиологическим течением перименопаузы.

Для оценки степени избыточной массы тела или ожирения вычисляли индекс массы тела (ИМТ) по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

Артериальную гипертензию выявляли путем измерения АД по методу Короткова. Оценку чувствительности тканей к инсулину проводили с помощью перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). Методика проведения теста состояла в измерении уровней глюкозы и инсулина в крови натощак и через 30, 60, 90 и 120 мин после приема внутрь пациенткой 75 г сухой глюкозы, растворенной в 200 мл воды. Для оценки состояния липидного обмена в сыворотке крови определяли уровень общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) фотометрическим методом.

Программа иммунологических исследований включала определение популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов крови, активности фагоцитарных клеток, содержания в крови тимического сывороточного фактора, концентрации в сыворотке крови основных классов иммуноглобулинов, ЦИК, аффинности вырабатываемых антител, содержание и активности аутоантител к РНК, ДНК, фосфолипидам, концентрацию в вагинальном отделяемом секреторного IgA.

Кровь для исследования получали из локтевой вены. Лимфоциты из крови выделяли на градиенте плотности фиколла-верографина 1,077.

Фенотипирование лимфоцитов крови проводили с помощью проточной лазерной цитометрии на приборе FACS Calibur фирмы Becton Dickinson США.

Анализ субпопуляции лимфоцитов проводили как по одинарной, так и по двойной метке (одновременно использование двух типов МАТ, несущих на себе различные флуоресцентные красители).

Определение субпопуляций Th₁-клеток и Th₂-клеток вели по наличию содержания в цитоплазме лимфоцитов ИЛ-4 и ИНФγ методом проточной лазерной цитометрии с использованием соответствующих антител [8].

Тимический фактор (ТСФ) в сыворотке крови определяли спектрофотометрически по Ю.А. Гриневич [1]. Для удаления высокомолекулярного ингибитора NCA исследуемую сыворотку пропускали через ультрафильтр системы «Centriflo CF-50A» фирмы «Amicon» (США). Результаты выражали в виде log₂ титра.

Фагоцитарную активность лейкоцитов крови оценивали методом толстой капли [3]. В приготовленных препаратах крови подсчитывали 200 клеток, из них высчитывали процент фагоцитирующих клеток (ФЧ) и число бактерий, поглощенных одной клеткой (ФИ).

Концентрацию в сыворотке крови IgA, М, G и вагинальном отделяемом секреторного IgA определяли спектрофотометрически [9].

Аффинность противомикробных антител (IgG) оценивали по методике R.Luxton, E.Tompson [10].

Аутоантитела к ДНК, РНК, фосфолипидам определяли методом ИФА, согласно прилагаемой инструкции, используя стандартные тест-системы. Титр антител вычисляли по формуле:

ОП образцов исследуемой сыворотки

$$\text{Титр АТ} = \frac{\text{ОП образцов исследуемой сыворотки}}{\text{ОП образцов сыворотки здоровых доноров (отрицательный контроль)}}.$$

В качестве отрицательного контроля использовалась пулированная сыворотка 7 доноров возраста 19-25 лет. Полученные данные выражали в условных единицах (у.е.). ОП – оптическая плотность образцов.

Концентрацию в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли методом селективной преципитации ПЭГ-6000 [5,7].

Цитотоксические свойства антител и сыворотки изучали в реакции комплемент-

зависимой цитотоксичности (КЗЦТ) [2].

Статистическую обработку данных проводили по стандартной программе статистической обработки медико-биологической информации с применением критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

В результате клинического обследования у пациенток с метаболическими нарушениями отмечалась мягкая и средней степени тяжести артериальная гипертензия с уровнем артериального давления от 140/90 до 179/110 мм рт.ст., абдоминальное ожирение с ИМТ от 30,0 кг/м² до 40,0 кг/м², нарушения липидного спектра (повышение уровня общего холестерина более 6,2 ммоль/л и холестерина ХСЛПНП более 4,1 ммоль/л), у 5 % пациенток отмечалось нарушение толерантности к глюкозе (больные с сахарным диабетом в исследования не включались).

Проведенные иммунологические исследования показали, что для данной группы пациенток характерным являлись расстройства в Т-системе иммунитета и механизмах иммунорегуляции, которые манифестировали на фоне ослабления гормональной функции тимуса. Титр log₂ тимического сывороточного фактора (ТСФ) в крови составлял 4,2±0,3 (p<0,05), в контрольной группе – 5,8±0,3 (p<0,05).

Данные о тимической гормональной активности пациенток того же возраста контрольной группы свидетельствуют о том, что наблюдаемые изменения в органах у пациенток с метаболическими нарушениями не носят инволюционный характер, а, вероятно, являются следствием нейроэндокринных расстройств, наблюдаемых в перименопаузальном периоде. Известна тесная взаимосвязь между иммунной и эндокринной системами. Многочисленными работами показано, что дисбаланс в гормональном статусе непременно сказывается на функции тимуса, как эндокринного органа, так и центрального органа иммунной системы. В свою очередь, расстройства в работе тимуса негативно влияют на работу всех звеньев иммунной системы, ее механизмов контроля и регуляции гомеостаза организма.

У пациенток с метаболическими нарушениями в сыворотке крови в достоверно значимых количествах выявлялись аутоантитела к РНК, нативной и денатурированной нагреванием ДНК, а также в сыворотке крови выявлялись антифосфолипидные аутоантитела (табл. 1).

Таблица 1

Содержание аутоантител в сыворотке крови пациенток в перименопаузе (M±m)

Аутоантитела, усл. ед.	Основная группа (n=65)	Контрольная группа (n=30)
К РНК	1,6±0,2*	1,01±0,01
К нативной ДНК	1,6±0,2*	1,01±0,01
К денатурированной ДНК	1,6±0,2*	1,01±0,01
Антифосфолипидные антитела	1,3±0,1*	1,01±0,01

Примечание: * - p<0,05 - достоверность различий между показателями основной и контрольной групп.

Появление в сыворотке крови пациенток с метаболическими нарушениями аутоантител может быть объяснено как снижением надзорной функции иммунной системы, так и ответной реакцией иммунной системы на изменение нуклеинового и фосфолипидного обмена. Появляющиеся аутоантитела, по-видимому, играют регуляторную роль и направлены на нормализацию нарушенного молекулярного статуса и элиминацию из сыворотки крови и тканей организма продуктов нуклеинового и фосфолипидного обмена. В реакциях комплементзависимой цитотоксичности (КЗЦТ) было установлено, что сыворотка не проявляет цитотоксического действия в отношении собственных клеток (гранулоцитов, лимфоцитов крови, клеток букального эпителия) и клеток яичника.

Изучение Т-системы иммунитета показало достоверное снижение содержания в периферической крови Т-лимфоцитов (CD3⁺) (52,3±2,01 – в основной группе; 63,0±2,42 в контрольной группе; p<0,05) и Т-хелперов (CD4⁺) (29,8±1,55 – в основной группе; 38,8±1,82 в контрольной группе; p<0,05), повышение процентного содержания CD4⁺- и CD8⁺-клеток, экспрессирующих активационные молекулы CD25 и CD69

(12,7±0,95 – в основной группе; 6,1±0,43 в контрольной группе; соответственно 8,9±0,47 – в основной группе; 5,8±0,33 в контрольной группе; $p<0,05$).

В популяции Т-регуляторных лимфоцитов (CD4) наблюдается увеличение доли Th₂-клеток и снижение индекса Th₁/Th₂ до 0,26±0,02 (в норме 0,33±0,02). В популяции CD8⁺-клеток происходит относительное увеличение содержания клеток с цитотоксическими свойствами CD8⁺CD11b⁻ (11,8±0,5 – в основной группе; 8,2±0,4 в контрольной группе; $p<0,05$) на фоне некоторого снижения доли супрессорных клеток CD8⁺CD11b⁺ (8,9±0,4 – в основной группе; 6,1±0,3 в контрольной группе; $p<0,05$) по сравнению с женщинами контрольной группы. Содержание НКТ-клеток у женщин основной группы (CD56⁺CD3⁺CD8⁺ и CD56⁺CD3⁺CD8⁻) было достоверно выше, чем в контрольной группе (3,8±0,19 – в основной группе; 3,1±0,12 в контрольной группе; соответственно 4,4±0,21 – в основной группе; 3,7±0,15 в контрольной группе; $p<0,05$).

У пациенток с метаболическими нарушениями наблюдаются существенные изменения в В-звене иммунитета. Так, на фоне нормального содержания в периферической крови В-лимфоцитов (CD19⁺) наблюдается повышение количества В1-лимфоцитов (CD20⁺CD5⁺) (10,7±0,9 – в основной группе; 7,6±0,4 в контрольной группе; $p<0,05$). В содержании сывороточных иммуноглобулинов класса IgG происходит перераспределение в соотношении отдельных подклассов IgG₁ G₂ G₃ G₄. На фоне относительного снижения концентрации в сыворотке IgG₂ отмечается количественный рост IgG₁ и IgG₄. Также у пациенток наблюдается снижение содержания в сыворотке крови IgA и в вагинальном отделяемом секреторного IgA.

У всех пациенток с метаболическими нарушениями в сыворотке крови наблюдается повышение в достоверных количествах циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), сопровождаясь повышением концентрации среднемолекулярных комплексов (табл. 2).

Таблица 2

Концентрация ЦИК в сыворотке крови пациенток в перименопаузе (М±m)

ЦИК, г/л	Основная группа (n=65)	Контрольная группа (n=30)
ЦИК, общее содержание	1,96±0,13*	1,28±0,04
ЦИК, крупномолекулярные	1,28±0,09*	0,77±0,04
ЦИК, среднемолекулярные	0,42±0,04*	0,32±0,04
ЦИК, мелкомолекулярные	0,26±0,02	0,20±0,02

Примечание: * - $p<0,05$ - достоверность различий между показателями основной и контрольной групп.

У пациенток с метаболическими нарушениями вырабатываемые антимикробные антитела обладают высокой аффинностью, достоверно не отличающейся от таковой у лиц контрольной группы. Лейкоциты крови женщин основной группы, проявляют также значительно большую фагоцитарную активность, однако несколько меньшую, чем у пациенток контрольной группы.

ВЫВОДЫ

Полученные данные свидетельствуют о том, что развитие метаболических нарушений в перименопаузе тесно ассоциированы с дисфункцией иммунной системы, снижением ее надзорной функции.

Метаболические нарушения у женщин в перименопаузе сопряжены с дисфункцией тимуса, появлением аутоантител и развитием сенсibilизации организма.

Дальнейшие исследования в этом направлении позволят дать адекватное патогенетическое обоснования иммунокорригирующим терапевтическим мероприятиям, направленным на устранение и профилактику метаболических расстройств, и улучшение качества жизни женщин.

Список литературы.

1. Башмакова Н. В. Проспективное клиническое исследование влияния динамики индекса массы тела и функционального состояния щитовидной железы на формирование менопаузального метаболического синдрома у женщин после хирургической менопаузы / Н. В. Башмакова, Е. Г. Дерябина // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 2. – С. 45–48.
2. Березовська О. Є. Обмінно-ендокринні порушення при постоваріоєктомічному

синдрорії та їх корекція: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / О. Є. Березовська. – Х., 2009. – 20 с.

3. Бутіна Л. І. Деякі особливості стану адаптаційної системи у жінок в менопаузі / Л. І. Бутіна // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Інтермед, 2009. – С. 79–81.

4. Григорян О. Р. Менопаузальный метаболический синдром (клиника, диагностика, лечение) / О. Р. Григорян, Е. Н. Андреева. – М., 2007. – 126 с.

5. Ісар С. Є. Досвід індивідуального підходу до лікування клімактеричного синдрому / С. Є. Ісар // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Інтермед, 2008. – С. 240–243.

6. Канина Н. В. Особенности гуморальных реакций иммунитета у женщин перименопаузального возраста / Н. В. Канина, Л. В. Новикова, С. В. Абрамова // Успехи современного естествознания. – 2007. – № 3. – С. 79.

7. Кузнецова И. В. Особенности менструального цикла и состояние эндометрия в перименопаузе: клинко-морфологические параллели / И. В. Кузнецова, О. А. Могиревская, Р. А. Вельхьева // Российской вестник акушеров-гинекологов. – 2007. – № 3. – С. 30–33.

8. Кузьмина И. Ю. Современные методы профилактики и лечения остеопороза в климактерическом периоде / И. Ю. Кузьмина // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Інтермед, 2007. – С. 370–374.

9. Чайка В. К. Особенности течения климактерического периода у женщин с ожирением / В. К. Чайка, Ю. П. Богослав // Здоровье женщины. – 2007. – № 1. – С. 160–163.

10. Andrikoula M. Menopausal hot flushes revisited / M. Andrikoula, G. Prelevic // Climacteric. – 2009. – Vol. 12, № 1. – P. 3–15.