

Трансммиттеры при синдроме менопаузы у женщин и варианты альтернативной терапии*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС***Ключевые слова:** менопауза, трансмиттеры, альтернативная терапия

Мозг реагирует на понижение овариальных гормонов, резерва фолликулов, ингибина – β в менопаузе. Изменения уровней и фракций гормонов, плотности рецепторов меняют feedback связи гонад с гипофизом, пептидными нейронами гипоталамуса, ранее ритмично освобождавшими GnRH из аркуатных зон, при участии 5 генов, трансмиттеров, в их числе, норадреналин (НА), дофамин (ДА), серотонин (5HT) [1-4]. В регуляции участвуют, так же: β - эндорфины, энкефалины, лептин, нейропептид Y, грелин, CRH, ГАМК, гистамин, глутамат. Предложенные экспертами EMAS [5] гормоны для лечения симптомов менопаузы, не эффективны у 20% женщин, что объясняется трансмиттерами.

Приливы – частый предшественник менопаузы, симптом повышения НА и снижения 5HT в тепловой зоне преоптической области, зависит от амплитуды флюктуаций не только эстрадиола, но и тиреоидных гормонов, адреналина, цитокинов, встречается при действии кломифена, α -адреноблокаторов, тиреоидных, кортикоидных болезнях, эпилепсии, беременности. Нарушение теплоотдачи при удалении гонад [6, 7] появляется примерно у 90%, а при инволюции только у 50% женщин, часто предшествует нейропсихическим расстройствам. Тепловая зона всегда реагирует на изменения функции пептидной из-за опосредованной гормонами связи, под названием «базальная температура», которая ранее тестировала половой цикл и овуляцию. При приливах, вместе с моноаминами меняется «установочная точка» в тепловой зоне, что воспринимается механизмом терморегуляции как повышение температуры и активирует теплоотдачу со сменой кровотока, эпизодами тахикардии, потоотделением. При ночном приливе женщина просыпается от проливного пота, инициированном моноаминами зон, влиявшими ранее на овуляцию, пульс GnRH, цикл. Ни одна из трех теорий приливов (трансмиттерная, каннабиноидная, вегетативная) не объясняет причины их отсутствия у 10-50% женщин. 20% женщин с тяжелыми приливами прибегают к лечению ЗГТ с эффективностью 75%, но 20-30% резистентные к гормонам. Отмена ЗГТ симптом утяжеляет и даже его провоцирует у больных дисгенезией гонад. Схожая с абстиненцией зависимость от ЗГТ послужила основанием для появления каннабиноидной теории их происхождения. При легких формах прием гормонов избегают. Есть данные EMAS [7, 8] об умеренной (40-60%) эффективности купирования приливов жара α - адренергическими агонистами, антиконвульсантами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, β - аланином. В тепловом ядре, среди ГАМК, ДА, α -адренергических, различают рецепторы к глицину, β - аланину, таурину, что объясняет 70% эффект клималанина при приливах. Важно, что гипоовариальным приливам [9-13] сопутствуют снижения 5HT, повышения НА и изменения рецепции в преоптической области, а α - адреноблокаторы стимулируют приливы без изменений уровня гормонов.

Нейропсихические расстройства (НПР) при удалении гонад имеются у 70%, а при инволюции – у 30% женщин, обычно следуют за приливами, сопутствуют им, иногда предшествуют более тяжелой патологии – депрессии. Формируются НПР и депрессии [14, 15] при участии моноаминов зон: преоптических, лимбических, миндалин. Зоны связаны пучками нейронов круга Пайпетца (1937), по которому психические стимулы приходят к преоптическим центрам: сексуальным (GnRH), тепловым и мозаично размещенным вегетативным. Стимулы лимбических отделов и миндалин через преоптические и другие зоны влияют дофамином на систему репродукции, адаптируя ее к средовым воздействиям вплоть до аменорей и психогенных ановуляций. В менопаузе, последовательное снижение всех типов рецепторов: прогестерона, эстрогенов, нейростероидов снижает стимулирующие эффекты гормонов, но не причиняет особого дискомфорта психике, при отсутствии приливов. Приливам сопутствуют изменения преоптических [16-19] моноаминов, а при НПР и депрессиях меняется нейрохимическая среда других зон. Позитивное и негативное влияние миндалин на реализацию стимулов психики в менопаузе зависит от типа моноамина: НА, ДА, 5HT, степени раздражения зон эмоций, мотиваций, удовольствия, неудовольствия, объединенных в системы награды и наказания. Моноамины в миндалинах, лимбической системе и преоптических зонах меняются больше при сочетании экзо и эндогенных воздействий, что доказано на кастрированных животных стрессами. НПР проявляются негативной окраской эмоций, утомляемостью, раздражительностью, плаксивостью, тревожностью и нарушениями трудоспособности, поведенческих реакций, сна, которые объясняют неврозом (МКБ 10, F48.848.8). НПР редки, но в менопаузе длительностью около 5 лет эпизоды выявляются у 78% женщин, сочетаются с приливами, особенно при удалении гонад. Нефармакологические и негормональные способы лечения НПР [18-20], их лабильность указывают на их зависимость от трансмиссии, меняющейся из-за психосоциальных и, возможно, гормональных факторов. НПР в 30-40% осложняются [19, 21] депрессией, а в 5-10% требуют помощи психиатра. Индуцированные гормонами депрессии, как и НПР, обостряются психосоциальными, биологическими факторами, имеют стертые формы с невротическими, вегетативными, соматизированными расстройствами. Их лечат ЗГТ и подбором антидепрессантов, базируясь на 30 летней теории трансмиттеров, ключевой [21] в развитии депрессий с дефицитом 5HT, дисрегуляцией НА системы, нарушением баланса 5HT и НА и взаимодействия с мелатонином, ГАМК и системой кининов. Важно, что самые тяжкие эмоциональные и психические проявления МС возникают на фоне невротических расстройств, на которые наслаивается хирургическая менопауза. Тремя Нобелевскими лауреатами 2000 году [22] было доказано, что психические реакции зависят от «малых систем нейронов», «медленной синоптической передачи» и электрохимических механизмов возбуждения, торможения, генерации, проведения, интеграции нервных импульсов. Ключевая роль в механизмах принадлежит трансмиттерам, в том числе моноаминам, влияющим на базовые характеристики психики и эмоции путем изменения внутренней среды специализированных зон. Причинно-следственные связи отдельных показателей мозга с конкретными психическими процессами условны и относительны, но приливы, НПР и последующие депрессии в менопаузе литература связывает именно с моноаминами, которые модулируются, потенцируются, меняются в самоорганизующемся механизме ЦНС на фоне снижения там рецепторов гормонов.

Таким образом, механизм приливов зависит от амплитуды гормональных модуляций, на которые часто, больше или меньше, реагируют моноамины тепловых нейронов преоптических зон. НПР зависят от изменений трансмиссии моноаминов, ионов, энзимов и рецепции гормонов зон, связанных эмоциональным кругом Пайпетца. Трансмиссия причастна к отсутствию синдрома дезадаптации (МС) у одних, появлению и исчезновению его симптомов у других, иногда резистентных к лечению гормонами

женщин, которым нужен дополнительный подбор нейроактивных препаратов [23] и иных воздействий. Трудности изучения межнейронных связей *in vivo* будут преодолены планируемыми генетическими исследованиями.

Литература

1. Сметник В.П. Медицина климактерия. М. 2006. С-847.
2. Разыграев В.А., Керкешко Г.О. и др. Пути циркадианного контроля продукции гонадотропин-рилизинг-гормона // Ж. акуш. и женских болезней. 2011. N 2. С. 88-98.
3. Skouby SO, Al-Azzawi F, Barlow D, et al. Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2005;51:8–14.
4. Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. Показатели модулирующего влияния половых стероидов на ультраструктурные характеристики нейронов дорсомедиального ядра миндалевидного комплекса мозга // Цитология. 2006. Т. 48. № 12. С. 971-979.
5. Gompel A, Barlow D, Rozenberg S, Skouby SO. Updating the EMAS 2004/2005 clinical recommendations on postmenopausal therapy following the recent publications: WHI and Nurses' Health Study // *Maturitas* 2006. Vol. 55. P. 1–4.
6. Манушарова Р. А. Синдром постовариэктомии // Лечащий врач. 2004. N 05/04. С. 20-28.
7. Practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. Рекомендации выработаны на заседании Экспертной Рабочей группой 16-17 февраля 2004 г. (Люцерн, Швейцария) // *Climacteric*. 2004. Vol. 7. P. 210-216.
8. Freedman R., Norton D., Woodward S., Cornelissen G. Core body temperature and circadian rhythm of hot flashes in menopausal women // *J. Clin. Endocr. Metab.* 1995. Vol. 80. Iss. 8. P. 2354-2358.
9. Freedman R., Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999. Vol. 181. Iss. 1. P. 66-70.
10. Freedman R. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes // *Semin. Reprod. Med.* 2005. Vol. 23. Iss. 2. P. 117-125.
11. Freedman R., Norton D., Woodward S., Cornelissen G. Core body temperature and circadian rhythm of hot flashes in menopausal women // *J. Clin. Endocr. Metab.* 1995. Vol. 80. Iss. 8. P. 2354-2358.
12. Gonzales G., Carrillo C. Blood serotonin levels in postmenopausal women: effects of age and serum oestradiol levels // *Maturitas*. 1993. Vol. 17. Iss. 1. P. 23-29.
13. Richardson T.A., Robinson R.D. Менопауза и депрессия: обзор психологических изменений и нейробиология половых стероидов в менопаузе // *Prim Care Update Ob. Gyns.* 2000. Vol. 7. P. 215-223.
14. Каменецкая Г.Я., Краснов В.Н., Юренева С.В. Психотерапия и ЗГТ при депрессивных нарушениях у пациентов с синдромом постовариэктомии // *Климактерий*. 2001. № 3. С.10.
15. Лапа Г.Б. Тройные ингибиторы моноаминовых транспортеров обратного захвата: первые итоги и перспективы (обзор) // *Ж. Химико-фармацевтический* 2011. N 6. С.3-9.
16. Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. Половые стероиды и моноамины в системе нейроэндокринной регуляции функции миндалевидного комплекса мозга // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2011. № 5. С. 483-491.
17. Федотова Ю.О. Влияние 8-OH-DPAT на депрессивное поведение и обмен моноаминов в гиппокампе овариозэктомизированных крыс // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2006. Т. 69. № 1. С. 12-17.
18. Briley M., Stahl S.M., Moret Ch., Grady M.M. Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина: сравнительный анализ фармакологических свойств, клинической эффективности и переносимости (реферат) часть 1 // *Психические расстройства в общей медицине*. 2007. N 2. С.43-49.
19. Барденштейн Л.М., Торчинов А.М., Умаханова М.М. и др. Клиническая типология депрессивных расстройств у женщин в перименопаузальном периоде // *Аллергология и иммунология*. 2005. Т.6. №2. С. 269–275.
20. Зайдиева Я.З. Новые возможности лечения климактерических расстройств в постменопаузе // *Южно-Российский медицинский журнал*. 2003. №2. С. 64–70.
21. Каменецкая Г.Я., Юренева С.В. Особенности депрессивных нарушений у женщин с индуцированной менопаузой // *Климактерий*. 2003. №2. С. 4-7.
22. Kandel E.R. A new intellectual framework for psychiatry // *Am. J. Psychiatry*. 1998. Vol. 55. P.457–469
23. Carroll D.G. Nonhormonal therapies for hot flashes in menopause // *Am Fam Physician* 2006. Vol. 73. Iss. 3. P. 457-64.