# Оглавление

Оглавление 1

Литературный обзор 2

Введение 2

1. Классификация и проявления климактерического периода 3

2. Возрастные изменения при физиологическом течении климактерического периода. Механизм развития климакса 6

2.1. Изменения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы в климактерическом периоде 10

3. Механизм развития климактерического синдрома 15

3.1.Изменение ЦНС и её вегетативных отделов при климактерическом синдроме 15

3.2. Изменение гипоталамо-гпофизарно-яичниковой системы при климактерическом синдроме 17

3.3. Изменение нейромедиаторного обмена при КС с психоэмоциональными нарушениями 18

3.4. Изменение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при климактерическом синдроме 20

3.5. Изменение гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при климактерическом синдроме 21

4. Изменения липидного обмена с возрастом 23

4.1. Изменение резервно-энергетического фонда липидов с возрастом 23

4.2. Изменение липидов плазмы крови 24

4.3. Изменение липидов мембран при старении 27

Литература 31

Литературный обзор

## Введение

Климактерический период в целом можно рассматривать как период сложной возрастной перестройки в первую очередь нейрогуморальной регуляции связанной с угасанием репродуктивной функции. Климактерический период (КП) возникает как у женщин, так и у мужчин, но у мужчин он наступает позже, развивается медленнее. У женщин же КП протекает раньше острее, и гораздо ярче выражен [Фролькис В.В., 1982, 1988], что обуславливает удобство его исследования.

Климактерический период у женщины наступает в возрасте 45-50 лет. Особенностью этого периода является то, что наряду с выключением репродуктивной функции в это время развиваются возрастные и патологические изменения во многих органах и тканях, возникают и проявляются многие заболевания: доброкачественные и злокачественные опухоли, психозы и неврозы, ожирение нарушение функции эндокринных желёз, вегето-сосудистые расстройства и многое другое [Крымская М.Л., 1989; Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1995; Сметник В.П., 1995, 1997; Вихляева Е.М., 1998; Потёмкин В., 1999; и др.]. Симптомы этих заболеваний сходны с проявлениями КП и старения в целом, что затрудняет диагностику этих заболеваний. Кроме этого, физиологическое «прохождение» КП предохраняет от многих возрастных нарушений обмена и функций в будущем, патологическое течение КП напротив ухудшает качество жизни и предрасполагает к развитию различных заболеваний в последующем.

Отсюда с необходимостью следует, что возникновение климакса и развитие возрастных патологических процессов связано причиной и зависит от общих факторов [Дильман В.М., 1968], т.е. объединены одним механизмом – механизмом старения. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в изучении проблемы старения, в связи с большой сложностью проблемы, остаётся множество неясных вопросов и не существует до сих пор общепринятых представлений о закономерностях возрастных изменений. В связи с общностью механизмов развития и яркостью проявлений, климактерический период является удобной моделью изучения этих закономерностей, анализ процессов происходящих в период возрастной перестройки, позволяет установить, почему организм изменяется с возрастом [Фролькис В.В., 1982]. С возрастом наибольшим изменениям подвержен липидный обмен, всё это и определило тему данного исследования.

## 1. Классификация и проявления климактерического периода

Весь климактерический периода разделяется на три периода: пременопаузу, менопаузу и постменопаузу.

Пременопауза – это период жизни женщины, в котором происходит снижение функции яичников, и проявляются клинические симптомы патологического течения КП. Он начинается обычно после 45 лет, и длиться от двух до шести лет [Крымская М.Л., 1989], заканчиваясь менопаузой.

Менопауза – это последняя менструация, после которой происходит стойкое прекращение менструальной функции. Менопауза определяется ретроспективно, через 1 год после последней менструации.

Постменопауза – это временной промежуток в жизни женщины от менопаузы до стойкого прекращения гормональной функции яичников. Длительность постменопаузы, по мнению Крымской М.Л. от 5 до 10 лет [Крымская М.Л., 1989], По мнению большинства исследователей, занимающихся проблемой КП, этот период длиться до конца жизни женщины, т.к. некоторая гормональная активность яичников обнаруживается у женщин старше 90 лет.

В современных условиях, в связи с увеличением общей продолжительности жизни и улучшением социально-бытовых условий время наступления менопаузы отодвинулось на 5 – 8 лет, по сравнения с началом века. Средний возраст наступления менопаузы в России в настоящее время составляет 46 лет 8 месяцев, и поэтому практически 1/3 своей жизни женщина проводит в состоянии постменопаузы [Вихляева Е.М., 1987, 1997].

Для удобства выделяет период максимальных клинических проявлений – период перименопаузы, охватывающий временной промежуток пременопаузы и один год постменопаузы [Сметник В.П., 1995, 1997; Вихляева Е.М., 1998].

По клиническим проявлениям различается физиологическое и патологическое течение КП. Данные по частоте патологического течения КП крайне разнородны от 35% [Крымская М.Л., 1989] – 40% (Слепышева Э.И., Лопырина Г.А., 1986) до 84,2% (Greenblat R., Heithecker R., 1986), в среднем составляя 30 – 45% (Ткачеко Н.М., Ильина Э.М., 1984).

При патологическом течении КП выделяют три группы расстройств:

I группа – ранние расстройства:

а) Вазомоторные симптомы – приливы жара, озноба, повышенная потливость, головные боли, сердцебиения.

б) Эмоционально-психические нарушения – раздражительность, сонливость, беспокойство, понижение настроения вплоть до депрессии, снижение внимания, забывчивость и др.

Симптомы этой группы составляют сущность климактерического синдрома (КС), который проявляется у 40 – 60% женщин климактерического периода (Сметник В.П., 1997).

II группа – средневременные расстройства:

а) Урогенитальные симптомы – сухость, боль, зуд в области наружных половых органов, цисталгии, недержание мочи.

б) Поражение кожи и её придатков – сухость, ломкость, появление морщин.

III группа – поздние обменные нарушения:

Остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания (Сметник В.П., 1995, 1997).

Кроме этого по клиническим проявлениям выделяют три формы климактерического синдрома.

Типичная форма КС – характеризуется проявлением только вазомоторных нарушений.

Атипичная форма КС – сочетание вазомоторных и психоэмоциональных нарушений.

Сочетанная форма КС – возникает у больных с уже имеющейся патологией: гипертонической болезнью, сахарным диабетом, заболеваниями сердечно-сосудистой системы и др. (Крымская М.Л., 1989).

Таким образом, целью данного исследования является изучение липидного обмена у больных с патологическим течением климактерического периода, атипичной формой климактерического синдрома, ранними психо-эмоциональными расстройствами, что объединяется под понятием «климактерический невроз», в связи с яркостью клинических проявлений. Климактерический невроз в психиатрии обозначается как – неврозоподобное состояние на фоне климакса (МКБ – 9), и чаще всего выражается в виде депрессивных расстройств (Тювина Н.А. и др., 1993).

Климактерический невроз возникает примерно у 30% женщин с климактерическим синдромом (Снежневский А.В., Орловская Д.Д., ). Особенностью климактерического синдрома является черезвычайная лабильность высшей нервной деятельности – раздражительность, неадекватные реакции на обычные бытовые раздражители, снижение настроения вплоть до депрессии, нарушение сна, снижение внимания, забывчивость и т.д. – проявления подобные нарушениям развивающимся при дисстрессе или синдроме дезадаптации, соответствую третьей фазе общего адаптационного синдрома – фазе истощения (Дильман В.М., 1968; Селье Г., 1982; Тигранян Р.А., 1988).

Часто КС сочетается с повышением массы тела, существует и обратная зависимость, так у женщин с повышенной массой тела КС развивается чаще, раньше и протекает тяжелее. Так у женщин с ожирением и повышением уровня фолликулостимулирующего гормона снижение функции яичников наступает в среднем на 4 года раньше обычного (Klinga K., Holst Th., Runnebaum R., 1983).

Распостранённость отдельных симптомов климактерического невроза у женщин 45 – 50 лет составляет: раздражительность – 92%, утомляемость – 88%, снижение настроения – 88%, нарушение памяти – 64%, бессонница – 51%, истерические припадки – 42%, прибавка веса – 61% (Neugarten B., Kraires R., 1965).

Всё это указывает на взаимосвязь механизмов развития климактерического невроза, климакса и старения, несмотря на то, что некоторые авторы это отрицают – «ни климактерический невроз, ни приливы не имеют прямого отношения к самому механизму климакса» (Дильман В.М., 1968, с.90).

## 2. Возрастные изменения при физиологическом течении климактерического периода. Механизм развития климакса

Как уже отмечалось выше, климакс является проявлением возрастных изменений в организме женщины, поэтому описание развития климактерия невозможно без описания механизмов самого старения.

Старение является одной из самых сложных научных проблем, по которой сделано огромное количество работ, выдвинуто колоссальное количество гипотез и теорий старения, но до настоящего времени остаётся множество неразрешённых вопросов и нет конкретного механизма, который бы отвечал на все вопросы и объяснял бы все проявления старения.

Все существующие к настоящему времени теории старения можно разделить на три большие группы:

Метаболические (клеточные) – в которых старение рассматривается как повреждение в течение времени различных клеточных молекулярных структур (нуклеиновых кислот, мембран, субклеточных органелл – митохондрий, лизосом и т.д.), накопление вредных метаболитов – липофусцин, продукты перекисного окисления липидов, белков, нуклеиновых кислот и т.д.

Регуляторные – нарушение систем регуляции на всех уровнях – центральном, на уровне эффекторных органов, системах связи, связанное со снижением надёжности кибернетических систем, накопления шумовой информации, систем саморегуляции (адаптации) и т.д.

И, наконец, теории генетически запрограммированного старения и смерти.

Все эти теории в свою очередь по механизму действия этиологических факторов можно разделить на две большие группы: онтогенетическую – старение, как продолжение развития (Дильман В.М., 1986), и стохастическую – старение от действия экзогенных и эндогенных повреждающих факторов (теории износа, накопления повреждений и др.) (Войтенко В.П., 1985).

Целью настоящего исследования не служит разбор всех теорий старения, поэтому здесь будут приведены лишь общие данные, и данные, относящиеся непосредственно к теме исследования. Следует отметить, что разделение регуляторных и клеточных теорий старения нецелесобразно, искусственно. Так нельзя себе представить, чтобы регуляторные изменения, например изменение секреции гонадотропных гормонов не приводило бы к биохимическим изменениям на уровне периферических органов, и наоборот, Именно биохимические изменения клеток гипофиза и гипоталамуса, т.е. к изменению регуляции. В условиях целостного организма старение является сложным сплавом их собственных возрастных изменений и регуляторных влияний (Фролькис В.В., 1982). При всём многообразии клеток многоклеточного организма, все они находятся примерно в одинаковых условиях внутренней среды организма, обладают некоторыми общими свойствами. Поэтому в случае если регуляция внутренней среды организма переходит на иной уровень, будут однонаправлено изменяться.

В то же время в живых системах онтогенетитические факторы всегда действуют совместно со стохастическими, случайными, и попытка выделить что-то одно будет всегда приводить к неполной картине (Кольтовер В.К., 1985)

Данное исследование в некоторой степени объединяет все эти теории старения, так как изучаются биохимические изменения липидного обмена на фоне регуляторных изменений, проявлением которых является климактерический невроз.

Мало вероятно, что старение генетически запрограммировано, за исключением некоторых видов животных, например лососевых рыб, так как основные события старения развиваются в пострепродуктивный период или на фоне угасания репродуктивной функции, и, следовательно, не могут закрепиться, что делает их неинформативными для эволюции (Фролькис В.В.,1982). Более приемлемой является точка зрения, что старение «генетически не запрограммировано, но генетически детерминировано, представлено особенностями биологической организации жизнедеятельности организма, его свойствами» (Фролькис В.В., 1988, с.33), что определяет различную продолжительность жизни разных видов животных.

По мере наступления возрастных климактерических изменений постоянство внутренней среды постепенно нарушается. В процессе старения происходит физиологическое ослабление механизмов регуляции, постепенное прекращение координированности физиологических процессов, ослабевают компенсаторные реакции (Крымская М.Л., 1989). По сути дела, старея человек начинает жить как бы в состоянии хронического стресса, и поэтому становиться всё более и более беззащитным, когда действительный стресс предъявляет свои требования к организму. Старение является, как бы, итогом всех стрессов в течении жизни индивидуума (Selye H., 1970). Время является универсальным стрессовым фактором (Дильман В.М., 1986). И несмотря но то, что это положение было выдвинуто ещё на заре изучения проблемы старения (Комфорт А., 1967), оно не потеряло своей актуальности. В настоящее время практически все исследователи согласны с тем, что наиболее общий результат старения – снижение адаптационных возможностей организма, и что познание этих механизмов приведёт к познанию механизмов старения (Дильман В.М., 1986; Фролькис В.В., 1988; и др.).

Изменение гормонального баланса в климактерическом периоде является очень сильным эндогенным стрессовым фактором и поэтому КС можно рассматривать как «болезнь адаптации» (Дильман В.М., 1968. 1983, 1986), т.е. проявления дезадаптации. Это особенно ярко выражено при климактерическом неврозе, клиника которого подобно синдрому психической дезадаптации. И в том, и в другом случае в основе лежат изменения гипоталамуса – центра нейрогуморальной регуляции, центрального звена адаптационной системы организма и лимбико-ретикулярного комплекса, ответственного за психо-эмоциональные и мотивационные реакции.

Регуляция и саморегуляция происходит на всех уровнях организации живых систем, начиная от молекулярного (биохимического) и клеточного уровня и заканчивая центральным – нервным, с центром в гипоталамусе. Соответственно нарушения процессов адаптации могут происходить на всех уровнях, и состояние липидного обмена, особенно на уровне клеточных мембран позволяет оценить состояние самых нижних – элементарных уровней системы адаптации – молекулярного и клеточного.

 С возрастом изменение адаптационных возможностей организма приводит к уменьшению его «запасов прочности». Что показано на рисунке, приведённом ниже, где ломаная линия между верхней и нижней прямыми обозначает колебания различных свойств организма вследствие спонтанных изменений (флуктуаций) или вследствие резкого изменения условий существования (Виленчик М.М., 1987).

Периоды колебания различных параметров организма совместимых с жизнью

Возраст организма

Это происходит в результате изменения, центрального звена регуляции организма – головного мозга. Мы стареем, потому что стареет наш мозг. Но в основе возрастных изменений головного мозга лежат изменения на молекулярном уровне, на уровне клеточных мембран, которые приводят к нарушению функции нервных клеток, к уменьшению количества и изменению качества рецепторов, изменению активного и пассивного транспорта, что в конечном итоге приводит к нарушению регуляторных влияний на синтез белков, жиров и углеводов, на метаболизм в целом, на межклеточные взаимодействия. Клеточная мембрана совмещает в себе функцию эффекторного органа и очень мощного регулятора, и в то же время защищает клетку от внешних воздействий. Все эти мембранные сдвиги в нервных клетках приводят, как уже отмечалось, к уменьшению надёжности регуляции гомеостаза, к развитию возрастных изменений во всех органах и тканях, к старению организма (Фролькис В.В., 1982, 1988; Виленьчик М.М., 1987).

### 2.1. Изменения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы в климактерическом периоде

До настоящего времени не угасают споры, на каком же уровне происходят первичные изменения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе приводящие к изменениям, свойственным климактерическому периоду. Большинство исследователей считают, что первичные изменения возникают на уровне яичников, угасание функции которых генетически запрограммировано количеством заложенных в яичниках фолликулов. При рождении в яичниках девочки имеется около 1 миллиона первичных фолликулов, но уже к менархе их количество сокращается до 300 – 400 тысяч, за время репродуктивного периода атрезии подвергается около 30 – 40 фолликулов при каждой овуляции. Таким образом, к периоду менопаузы остаётся лишь

Секреция эстрадиола снижается задолго до менопаузы (Lauritzen C., 1975; Utian W., 1977). Масса яичника начинает уменьшаться с 30 лет (Фанченко Н.Д., Щедрина Р.Н., 1998). К периоду менопаузы гормонообразование эстрогенов не только угасает, но и изменяется его характер: основным, циркулирующим эстрогеном становиться эстрон, его уровень в 2 – 3 раза выше, чем уровень эстрадиола, и составляет в среднем 100 пкмоль/л, но, тем не менее, его уровень ниже уровня, определяемого у женщин в репродуктивном периоде (Сметник В.П. и др., 1988; Utian W.H., 1977; Cauley J.A., 1991). При этом циркулирующий в крови эстрон большей частью имеет не яичниковое происхождение, а образуется путём биотрансформации в жировой ткани, печени и коже из андростендиола, синтезируемого в надпочечниках (также из других андрогенов) (Фанчеко Н.Д., Щедрина Р.Н., 1998; Sitteni P.K., MacDonald P.C., 1973). Небольшие количества эстрадиола могут образоваться из эстрона (Siiteni G., 1975).

Таким образом, циркулирующие в постменопаузальном периоде эстрогены в основном являются продуктом периферической ароматизации стероидов, секретируемых надпочечникам. А так как, эта периферическая конверсия осуществляется в жировой ткани, то ожирение может приводить к изменению содержания эстрогенов, и, соответственно к различным нарушениям, проявляющимся в климактерическом периоде (Фанченко Н.Д., Щедрина Р.Н., 1998).

Функция гипоталамо-гипофизарной системы изменяется вторично, в ответ на недостаток эстрогенов повышается секреция гонадолиберинов гипоталамусом и гонадотропных гормонов гипофизом. В процессе возрастной биологической трансформации в яичниках происходят сложные функциональные и биохимические изменения, ведущие к истощению фолликулярного аппарата и резистентности его к гонадоторпным стимулам, по мере чего происходит постепенное снижение синтеза эстрогенов и прогестерона, кроме этого снижается продукция ингибина, являющегося блокатором синтеза фолликолостимулирующего гормона (ФСГ) аденогипофизом. Все эти изменения в конечном итоге приводят к компенсаторному повышению уровня секреции ФСГ и лютеинизурующего гормона (ЛГ) аденогипофизом (Сметник В.П. и др., 1988).

Доказано значительное повышение уровня ФСГ и ЛГ гормонов в постменопаузе. ФСГ повышается в 10 – 15 раз, по сравнению с фолликулиновой фазой у молодых женщин, ЛГ в 3 – 4,5 раза. Уровень обоих гормонов затем постепенно снижается, при этом снижение положительно коррелирует со снижением массы тела (Вихляева Е.М., 1997; Фанченко Н.Д., Щедрина Р.Н., 1998; Wide L. et al., 1973; Chakravarti S. et al., 1976; Kwekkeboom D.J. et al., 1990). Корреляция между уровнем ФСГ и ЛГ и развитием климактерического синдрома отсутствует, но существует определённая взаимосвязь между индексом ФСГ/ЛГ и течением климактерического периода (Крымская М.Л., 1989; Сметник В.П. и др., 1988).

Механизм развития резистентности яичников изучен недостаточно. По-видимому, важную роль играет значительное уменьшение содержание эстрогенных рецепторов, снижение их чувствительности, связанное с нарушением структуры и функции плазматических мембран клеток яичников (Виленьчик М.М., 1987; Сметник В.П. и др., 1988). Utian считает, что изменения, происходящие в яичниках в климактерическом периоде подобны истинной эндокронопотаии (Utian W., 1987).

С другой стороны некоторые авторы, такие как Дильман В.М. (1968, 1983,1986), Баранов В.Г. (1961,1983) считают, что первичные возрастные изменения возникают на уровне гипоталамуса, а уже затем развиваются в гипофизе и яичниках. В первую очередь они связаны с повышением порога чувствительности гипоталамуса в процессе онтогенетического развития. По мнению Дильмана В.М. именно повышение порога чувствительности гипоталамуса к включению репродуктивной функции в детском возрасте и выключении её в старости. Так постепенное и постоянное повышение порога чувствительности гипоталамуса приводит через механизмы обратной связи к тому, что необходимо постоянное компенсаторное повышение секреции эстрогенных гормонов, что в свою очередь ведёт к нарушению в каком-то определённом возрасте работы гипатоламо-гипофизарно-яичниковой системы, тогда когда уровень эстрогенов оказывается ниже критического уровня порога чувствительности гипоталамуса.

То есть, повышение порога в тоническом центре обеспечивает возрастное включение репродуктивной функции, и, не прекращаясь в последующем, приводит вследствие ослабления механизмов обратной связи к возрастному повышению секреции гонадотропинов. Повышение концентрации гонадотропинов приводит к избыточной стимуляции яичников, что ведёт с одной стороны к повышению продукции яичниками эстрогенов, а с другой к повреждению ткани яичников. Так возрастное повышение концентрации в крови ФСГ вызывает повреждение гранулёзной ткани, а повышение ЛГ – гиперплазию интерстициальной ткани яичников. Всё это приводит к изменению пути синтеза половых гормонов, так как интерстициальной тканью яичников секретируются предшественники эстрогенов, а в гранулёзной ткани происходят процессы, обеспечивающие трансформацию андрогенов в эстрогены. Поэтому Дильманом (1968) было высказано предположение, что в репродуктивном периоде по мере увеличения возраста яичники начинают продуцировать вместо 17-β-эстрадиола другие эстрогеноподобные стероиды, обозначаемые как «неклассические фенолстероиды», в менопаузу яичники вырабатывают в основном только неклассические фенолстероиды.

Эти «неклассические фенолстериоды» обладают как общими, так и отличными свойствами от классических эстрогенов:

1. Они, в основном, обладают слабым эстрогенным действием.
2. Они обладают более слабым ингибирующим действием на гипоталамо-гипофизарную систему. Но всё же более выраженным, чем эстрогенный эффект, так если соотношение эстрогенного эффекта эстрадиола и эстриола равняется примерно 1:100, то соотношение их центрального ингибиторного эффекта составляет 1:25.
3. Неклассические фенолстероиды являются антиметаболитами классических эстрогенов, то есть они препятствуют действию эстрогенов на уровне эффекторных органов.
4. Неклассические фенолстероиды имеют свойства несвойственные классическим эстрогенам.

Продолжающееся в процессе старения повышение гипоталамического порога в циклическом центре на каком-то этапе приводит к нарушению функционированию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, и тем самым выключает репродуктивную функцию.

 Таким образом, возраст наступления климакса определяется с одной стороны, скоростью с которой по мере старения происходит повышение гипоталамического порога в циклическом центре, а с другой – величиной компенсаторной реакции яичников, то есть пределом их способности к повышению продукции половых гормонов под влиянием повышения содержания в крови гонадотропинов (Дильман В.М., 1968, 1983, 1986; Dilman V.M., 1981).

Свою правоту автор доказывает тем, что пересадка яичников от старых крыс к молодым и наоборот приводила к тому, что яичники старых крыс восстанавливали циклическую деятельность, а в яичниках молодых крыс в организме старых развивались изменения свойственные угасанию репродуктивной функции. Также имеются наблюдения, что некоторые препараты, изменяющие чувствительность гипоталамуса, например – эпиталамин (препарат эпифиза) или леводопа (предшественник катехоламинов) восстанавливали циклическую деятельность яичников у старых лабораторных животных. Кроме этого двухсторонняя оофороэктомия у менопаузальных женщин приводит к ещё большему уменьшению уровня эстрогенов (Дильман В.М., 1968, 1983, 1986).

В противовес этому сторонники первичных изменений яичников приводят в пример то, что чувствительность аденогипофиза в климактерическом периоде сохраняется, или даже повышается. Так при назначении небольших доз этинилэстрадиола отмечается снижение уровня гонадотропинов (Сметник В.П., 1988; Greenblatt R., Heithecker R., 1986). Чувствительность гипофиза сохраняется и к действию гонадолиберина (Фанченко Н.Д., Щедрина Р.Н., 1998). Но эти данные одновременно указывают на то, что в климактерическом периоде происходят изменения гипоталамуса.

Таким образом, несмотря на различные взгляды на механизм развития климакса, можно сделать вывод о том, что независимо от причин в климактерическом периоде происходит угасание деятельности яичников и изменение функциональной активности гипоталамуса. Вероятно, изменения происходят одновременно, как на центральном уровне – гипоталамическом, так и, на уровне периферических эндокринных желёз – яичников под действием общих причин, например возрастным изменением плазматических мембран.

Следует отметить, что при физиологическом течении климактерического периода, характеризующегося синхронно возникающими изменениями стероидогенной функции яичников и гонадотропной функции гипоталамо-гипофизарной системы, которые не вызывают нарушения функционального состояния в организме женщины, вероятно развиваются определённые реакции в нейроэндокринной системе, способствующие установлению гомеостаза на качественно ином уровне (Сметник В.П. и др., 1988).

## 3. Механизм развития климактерического синдрома

### 3.1.Изменение ЦНС и её вегетативных отделов при климактерическом синдроме

Современная концепция климактерического синдрома придаёт большое значение возрастному характеру изменения гипоталамических структур центральной нервной системы. Показателями возрастных функциональных изменений в состоянии вегетативных нервных центров наряду с вазомоторными симпатокотоническими проявлениями, служат и другие признаки – повышение уровня гонадотропных гормонов, повышение артериального давления, веса и гиперхолестеринемия.

При изучении функционального состояния при КС с помощью клинико-физиологических исследований выявлены выраженные – лабильность сосудистых реакций, снижение общего коркового тонуса, ослабление торможения и инертность нервных процессов; а также нарушение взаимоотношения между корой больших полушарий и нижележащими нервными образованьями (Замановский Ю.Ф., 1975). При не осложненном течении климакса изменения высшей нервной деятельности выражены в меньшей степени. По данным Вихляевой Е.М. (1998), эти нарушения проявляются в 45 – 55 лет и характеризуются, в основном, недостаточностью внутреннего торможения и некоторым ослаблением нервных процессов. Лабильность гипоталамического отдела центральной нервной системы (ЦНС) сочетается у больных климактерическим синдромом с заметным снижением устойчивости к различным эндо- и экзогенным воздействиям.

При изучении характера электрической активности мозга у больных с КС Ткаченко Н.М. (1988) выявила отсутствие возрастных особенностей электрической активности, характерных для женщин с физиологическим течением климактерического периода. У больных с КС выявляется ряд нарушений, не коррелирующих с возрастом, совокупность которых представляет весьма сложную картину, характеризующуюся многокомпонентностью проявлений, отражающих развитие патологического процесса на разных уровнях ЦНС.

Сопоставление характера электрической активности мозга при физиологическом течении климактерического периода и КС показало, что основную роль в процессах электрогенеза мозга у больных КС играют не возрастные изменения деятельности ЦНС, а развитие различных патологических процессов на разных уровнях ЦНС. Отмечается ослабление ретикулокортикальных активирующих кортикофугальных влияний коры на подкорковые структуры. Неравномерные функциональные сдвиги в различных отделах мозга обуславливает изменения внутримозговых межцентральных отношений (Ткаченко Н.М., 1988).

При анализе изменений показателей на фоне функциональных нагрузок при КС получены данные, свидетельствующие о том, что при вовлечении в патологический процесс различных отделов гипоталамуса значительно изменяются гомеостатические возможности организма и возникают разнонаправленные сдвиги вегетативных и психоэмоциональных показателей (Ткаченко Н.М., 1988). К таким же выводам пришёл Замановский Ю.Ф. (1975) изучая электроэнцефалографию и системные двигательные реакции у женщин с КС. Он обнаружил нарушение корковых процессов и изменение электроэнцефалграфии вне зависимости от возраста и клинических проявлений.

При изучении нейроэндокринной системы у женщин с развившимся КС обращает на себя внимание исключительная её лабильность, в связи, с чем даже обычные стимулы не выходящие за пределы повседневных ситуационных раздражителей, а тем более превышающие их по силе, могут агравировать патофизиологические системные сдвиги (Вихляева Е.М., 1998).

В комплексе многообразных системных нарушений при КС важная роль отводится вегетативной неустойчивости, обусловленной неадекватной, недостаточной или черезмерной деятельности приспособительных, защитных и регуляторных систем организма (Вихляева Е.М., 1998), нарушения обратных связей (Ткаченко Н.М., Ильина Э.М., 1984).

### 3.2. Изменение гипоталамо-гпофизарно-яичниковой системы при климактерическом синдроме

При КС отмечается коррелятивной связи между изменением уровня эстрогенных гормонов и психо-эмоциональными нарушениями при КС (Замановский Ю.Ф., 1975; Ткачнко Н.М., Ильина Э.М., 1984; Сметник В.П. и др., 1988; Крымская М.Л., 1989; Вихляева Е.М., 1997, 1998; Utian W.H., 1972; Thompson B., Hart S.A., Durno D., 1973; Mekinlay S.M., Jefferys M., 1974; Greene J.G., Cooke J., 1980; Mutthews K.A. et al., 1990; и др.) из чего некоторые авторы особенно англоязычные сделали вывод о не связанности климактерического периода и психоэмоциональных нарушений.

С другой стороны Campbell обнаружил даже некоторое повышение уровня эстрадиола и эстрона у пациенток с приливами и психо-эмоциональными нарушениями (по К.Н. Жмакину, 1986). Гудкова М.А. с соавтор. (1994) у части пациенток с психоэмоциональными нарушениями при КС То же обнаружила относительную гиперэстрогенемию. Отмечено, что психоэмоциональные нарушения чаще возникают у женщин с интенсивными приливами, то есть с выраженным КС, что отмечается многими исследователями (Краснощёкова Л.И., 1985; Thompson B., Hart S.A., 1973; Mekinlay S.M., Jefferys M., 1974; Mekinlay S.M., Brambilla D.J., Posner J.G., 1992), и то, что эстрогенная терапия положительно влияет на психо-эмоциональное состояние в период естественной менопаузы и после двухсторонней оофороэктомии, но не эффективна в постменопаузе (Ткаченко Н.М., Ильина Э.М., 1984; Dennerstein L. et al., 1979; Sherwin B.B., Gelfand M.M., Brender W., 1985; Montgomery J.C. et al., 1987), особенно у пациенток с относительной гиперэстрогенемией, снижая уровень эмоциональных расстройств почти в три раза по тестам многопрофильного исследования личности (Гудкова М.А. и др., 1994), а применение андрогенных препаратов приводит к ухудшению состояния данной группы пациентов (Замановский Ю.Ф., 1075). Кроме того, показана значимость уровня эстрогенов от выраженности характерных симптомов депрессии, в частности депрессивного торможения у мужчин (Кохненко Э.М., Краснова В.Н., 1985). Всё это доказывает наличие определённой связи между изменением уровня эстрогенов и психо-эмоцинальными нарушениями в климактерическом периоде.

### 3.3. Изменение нейромедиаторного обмена при КС с психоэмоциональными нарушениями

Психоэмоциональные нарушения вообще, и, при КС в частности связывают с изменением обмена нейромедиаторов, например катехоламинов и серотонина, изменением активности моноаминоксидазы. При развитии КС особая роль отводится катехол-эстрогенам, так эти соединения принимают непосредственной участие в регуляции функции гипоталамуса, играя роль буфера. Катехоламины и катехоламинэргические нейроны лимбико-преоптической области мозга участвуют в ингибирующем обратную связь действии эстрогенов на высшие регуляторные центры и необходимы для активации продукции гонадолиберинов. Снижение уровня эстрогенов приводит к уменьшению уровня катехол-эстрогенов и относительному увеличению, вследствие этого уровня катехоламинов (Ткаченко Н.М., Ильина Э.М., 1984; Фанченко Н.Д., Щедрина Р.Н., 1998). Об участии катехоламинов в патогенезе КС свидетельствует и то, что применение агонистов α-адренорецепторов (клонидин, вералиприд и др.) положительно влияет на течение КС (Ткаченко Н.М., Ильина Э.М., 1984; Вихляева Е.М., 1998). Не следует забывать, что подобные проявления могут быть вызваны не только изменением уровня нейромедиаторов, но и изменением уровня рецепторов к ним, количество которых с возрастом, как известно уменьшается, а также изменением их качественных характеристик, которые тоже происходят с возрастом, что отмечается многими авторами (Виленьчик В.М., 1987; Фролькис В.В., 1988), и которые в свою очередь связаны с изменением липидного бислоя плазматических мембран. Показано, что при иммобилизационном стрессе у крыс, в процессе которого происходит разрушение фосфатидилхолина (ФХ) в мембранах головного мозга, с образованием продуктов его распада – лизофосфатидилхолина и арахидоновой кислоты, происходит десентизация адренорецепторов (Torda T. et al., 1981). А активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) приводит к уменьшению связывания меченого 3Н-алпренолола при эмоционально-болевом стрессе у крыс (Прилипко Л.Л. и др., 1983). При этом антиоксиданты, изменяя состояние липидного бислоя мембран, влияют на активность нейромедиаторных систем. Определённое значени здесь имеет изменение ХС/ФЛ коэффициента (Молочкина Е.М. и др., 1991; Молочкина Е.М., Боровок Н.В., Бурлакова Е.Б., 1991).

Особое внимание в последнее время уделяется изменению уровня эндогенных опиоидов при КС – β-липотропина и β-эндорфина. Снижение их уровня при патологическом течении КП, особенно β-эндорфина, отмечается многими исследователями (Gerazzani et al., 1982, по Ткаченко Н.М., Ильиной Е. М., 1984; Snowder E.U., Khan-Dawood F.S., Dawood M.Y., 1984; Casper R.F., Yen S.S.C., 1985). Антагонист эндогенных опиоидов - налоксон вызывает у лабораторных животных, например у морфин-зависимых крыс, изменения подобные приливам (Teppen R. Et al., 1987). В то же время под действием налоксона Lightman et al. (1981) отмечает снижение частоты и интенсивности приливов у женщин с КС (по Ткаченко Н.М., Ильиной Е.М., 1984). Значительное снижение β-эндорфина наблюдается непосредственно перед приливом и повышается через 15 минут после его начала (Teppen R. et al., 1987). При введении β-эндорфина уровень лютеинизирующего гормона в крови снижается (Reidi R.L. et al., 1981). А после двухсторонней оофороэктомии концентрация эндогенных опиоидов в крови снижается на 50% (Фанченко Н.Д., Щедрина Р.Н., 1998).

Таким образом, всё это указывает на сущв на изменение внутренней среды организма.

### 3.4. Изменение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при климактерическом синдроме

В осуществлении неспецифических приспособительных реакций важнейшая роль принадлежит гипоталамо-гпофизарно-надпочечниковой системе. Соответственно, при КС, как при проявлении дезадаптационной патологии, изменения данной системы закономерны.

При старении изменения основных функций коры надпочечников носят разнонаправленный характер. Так, глюкокортикоидная функция надпочечников существенно не меняется (Сметник В.П., Бутарева Л.Б., Романенко А.М., 1984; Сметник В.П. и др., 1988). Андрогенная функция в целом снижается, но выработка отдельных фракций андрогенов изменяется по разному: уровень дегидроэпиандростерона снижается вдвое, тестостерона на треть, а андростендиона – незначительно (Vermeulen A., 1980; Tacacs J. et al., 1983). Возрастная перестройка организма приводит и к снижению минералокортикоидной функции коры надпочечников, что приводит к снижению плазменного уровня альдостерона (Crane M., Harris J., 1976; Satura et al., 1980, по Сметник В.П. с соавтор., 1988).

При КС изменения андрогенной функции коры надпочечников носят противоположный характер, так уровень всех фракций адрогенов во время прилива повышается, особенно андростендиона и дегидроэпиандростендиона (Meldrum D.R. et al., 1980). Gastrogiovanni et al. (1980) обнаружили повышение уровня тестостерона у больных с КС с выраженными психоэмоциональными нарушениями (по Сметник В.П. с соавтор., 1988).

Также у больных с КС обнаружена повышенная концентрация кортизола в крови, и в то же время значительное повышение уровня аденокортикотропоного гормона (АКТГ), при этом существует коррелятивная зависимость между повышением концентрации АКТГ и степенью тяжести КС, что можно рассматривать как показатель несогласованной деятельности центрального и периферического звеньев системы АКТГ - кора надпочечников при КС (Сметник В.П., Бутарева Л.Б., Романенко А.М., 1984; Сметник В.П. и др., 1988).

Таким образом, можно сделать вывод, что развитие КС сопровождается активацией андрогенной и глюкокортикоидной функций коры надпочечников, что можно рассматривать как один из возможных механизмов развития климактерического синдрома, как реакции дезадаптации. Появление при этом множества симптомов нарушения вегетативных отделов ЦНС, свидетельствует, что эта реакция определяется деятельностью как периферических механизмов с участием глюкокортикоиодов коры надпочечников, так и центральных отделов.

Повышение уровня плазменного тестостерона у больных с КС с психоэмоциональными нарушениями и нормализация его на фоне приёма дексаметазона, сопровождающаяся положительным клиническим эффектом (Сметник В.П. и др., 1988), позволяет предположить, что андрогенная гиперфункция коры надпочечников играет определённую роль в возникновении патологических форм поведения при климактерическом синдроме.

### 3.5. Изменение гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при климактерическом синдроме

Важная роль в нейрогуморальной и гормональной регуляции обмена и функций организма в процессе старения принадлежит гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе, что объясняется широким диапазоном действия тиреоидных и тиреотропного гормонов на организм (Чеботарёв Д.Ф., 1978, 1980?).

При этом нарушения функции щитовидной железы обнаруживаются практически у каждой второй – третьей больной с патологическим течением климактерического периода (Крымская М.Л., 1989).

Балан В.Е. (1984), изучая состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при различных формах КС, обнаружила прямую коррелятивную зависимость между тяжестью КС и уровнем ТТГ в крови, также достоверное увеличение Т3 при неизменном уровне Т4.

Это опять же свидетельствует о нарушении механизмов обратной связи в системе гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа при КС, так как повышение уровня Т3 должно бы было привести к ингибированию тиреотропной функции аденогипофиза.

При физиологическом течении климактерического периода напротив в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе устанавливается своеобразное состояние «покоя», характеризующееся уменьшением функциональной активности периферических и центральных звеньев данной системы (Балан В.Е., 1984; Сметник В.П. и др., 1988).

Таким образом, данные многочисленных исследований указывают на сложный механизм развития КС, в основе которого лежит нарушение адаптационных механизмов на различных уровнях регуляции, в период возрастной перестройки организма женщины на фоне угасания функции яичников. При этом особенности течения КП, и, в том числе развитие психоэмоциональных нарушений, определяется резервными возможностями организма, высших отделов ЦНС ко времени наступления этого периода у женщины (Вихляева Е.М., 1998). Пусковым факторов этих нарушений может являться изменение нейронов высших центров вегетативной нервной системы и всего лимбико-ретикулярного комплекса, в ответ на изменение внутренней среды (Крымская М.Л., 1989; Бутарева Л.Б., Ильина Э.М., Балан В.Е., 1989), в том числе и связанное с изменением состава плазматических мембран этих нейронов.

## 4. Изменения липидного обмена с возрастом

В настоящее время убедительно доказано, что с возрастом наступают закономерные изменения в различных звеньях липидного обмена. Это касается всех трёх липидных фондов организма: резервно-энергетического - представленного в основном триглицеролами (ТГ) жировой ткани, структурного – в основном это холестерол (ХС) и фосфолипиды (ФЛ) клеточных мембран и обменного - представленного всеми классами липидов присутствующих в организме (свободные жирные кислоты, холестерол, триглицеролы, фосфолипиды и др.) и циркулирующие в крови и межклеточной жидкости. Это проявляется прежде всего в повышении содержания жировой ткани в организме человека с возрастом, повышения содержания общих липидов (ОЛ), и, особенно холестерола в крови, изменении состава липидов мембран (Климов А.Н., 1981; Фролькис В.В., 1982; Климов А.Н., Никульчева Н.П., 1995).

Липидный обмен не только изменяется с возрастом, но сами по себе различные изменения метаболизма липидов непосредственно влияют на продолжительность жизни, так показано, что ограничение калорийности диеты при сохранении её полноценности ведёт к увеличению продолжительности жизни лабораторных животных почти в два раза (\*????\*), и приводят к развитию различных заболеваний, например к атеросклерозу.

Изменения липидного обмена удобнее рассматривать по каждому липидному фонду организма отдельно.

### 4.1. Изменение резервно-энергетического фонда липидов с возрастом

С возрастом данный липидный фонд подвержен значительным индивидуальным изменениям в зависимости характера питания образа жизни и социальных условий каждого конкретного человека. Но тем не менее происходит закономерное повышение содержания жировой ткани в организме. При этом даже в том случае, если масса тела не увеличивается относительное содержание жировой ткани повышается за счёт уменьшения мышечной и костной ткани с возрастом (Дильман В.М., 1968, 1986; Фролькис В.В., 1982 и др.).

Следует отметить, что вес тела, точнее содержание жировой ткани связано с возрастом наступления менопаузы, как уже отмечалось выше, и частотой развития климактерического синдрома. Так, у женщин с избыточной массой тела менопауза наступает раньше и КС развивается чаще, протекает тяжелее (Дильман В.М., 1968; Klinga K., Holst Th., Runnebaum R., 1983). Кроме этого многочисленными исследованиями показана взаимосвязь ожирения и некоторых заболеваний связанных с возрастом, так ожирение является фактором риска развития ИБС, гипертонической болезни, сахарного диабета и др. Данная теме очень обширна и важна, но детальное изучение изменений резрвно-метаболического фонда липидов не входит в задачи настоящего исследования.

### 4.2. Изменение липидов плазмы крови

Подавляющее большинство исследователей установили повышение содержания холестерола (ХС) в плазме крови людей и животных с возрастом (Богацкая Л.Н., Новикова С.Н., 1979; Лопухин Ю.М. и др., 1983; Климов А.Н., Никульчева Н. П., 1995; Carlson L., Fröerg S., Nye E., 1968; Lindren F.T., Adamson G.L., Jenson L.S., 1975; Klarfajr J., Mizrahy O., Assa S., 1978; и др.). Но это повышение ХС с возрастом не имеет строгой линейной зависимости, при рождении уровень ХС минимален, максимальное повышение его уровня происходит в первый год жизни, после чего его повышение резко замедляется и в возрастном интервале 35 – 45 вновь ускоряется, затем после 60 – 69 уровень его повышения вновь замедляется и даже появляется тенденция к его снижению (Фролькис В.В., 1982; Лопухин Ю.М. и др., 1983). Так при рождение содержания ХС в крови очень низкое и составляет 1,9 – 2,1 ммоль/л (Glueck C.J. et al., 1976), но уже через одну неделю возрастает в два раза в среднем …. Затем ситуация изменяется, так после 60-ти лет средний уровень ХС в крови у женщин составляет 6,6 – 6,7 ммоль/л, у мужчин – 6,3 – 6,4 ммоль/л (Фролькис В.В., 1982). Причём разница между уровень ХС пожилых и старых женщин статистически достоверна (Чебатарёв Д.Н., 1976). Это можно объяснить двумя причинами, во-первых , резким изменением состояния липидного обмена у женщин на фоне КП, связанное с уменьшение защитной роли эстрогенов, и, во-вторых, это может быть связано с более раним вымиранием мужчин с нарушениями липидного обмена и гиперхолестеролемией (Фролькис В.В., 1982). Следует отметить, что повышение ХС в плазме крови идёт в основном за счёт этерифицированного холестерола (ЭХС), где он оставляет до 75% от общего холестерола (ОХС). Так у новорождённой мыши содержание ОХС составляет 1,4 мг/г тела, а отношение неэтерифицированного холестерола (НЭХС) к этерифицированному - 4,0, у взрослой же при содержании ОХС – 6 мг/г отношение НЭХС/ХС уменьшается 2,7 (Климов А.Н., Мограчева Е.Я., 1982\*?; Климов А.Н., Никульчева Н.П., 1995).

При старении содержание ХС повышается, не только в крови, но и во многих органах и тканях, но при этом какой-либо зависимости между уровнем ХС в крови И уровнем ХС в тканях не обнаруживается (Фролькис В.В., 1982; Климов А.Н., Алкенис Е.Г., Лозовский В.Г., 1984). Более того доказано, что содержание ХС в крови не отражает его истинного содержания в организме, несмотря на то, что весь ХС организма подвижен и обладает способностью (но в различных тканях с различной скоростью) обмениваться с ХС плазмы (Лопухин Ю.М. и др., 1983; Sabin J.R., 1977; Myant N.B., 1981).

***ОЛ***? Изменения общих липидов (ОЛ) плазмы крови подчинятся закономерностям подобным при изменении ХС (Фролькис В.В., 1982).

Уровень триглицеролов (ТГ) у новорожденных тоже очень низок – 0,22 – 0,44 ммол/л (Wile, Phillips, 1971 по Фролькису В.В., 1982). Затем он постепенно повышается и достигает к 20 –30 годам – 0,77 – 1,32 ммоль/л, а к 50 – 59 составляет – 1,10 – 1,54 ммоль/л, при этом тоже отмечаются половые различия, и в сыворотке мужчин концентрация ТГ на 0,22 – 0,55 ммоль/л выше, чем у женщин (Carlson L. et al., 1968). После 60-ти лет эти различия начинаю исчезать, как за счёт снижения уровня ТГ у мужчин, так и его повышения у женщин. Рихтер В., Богацкая Л.Н. (1978) объясняют столь разнонаправленные изменения одновременным, но разной степени снижением скорости синтеза ТГ и снижением активности липолитических ферментов, в частности липопротеидлипазы.

Дильман В.М. (1968, 1986) отмечает повышение уровня неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в плазме крови, связанное со снижением в старости в большинстве тканей интенсивности их окисления (Фролькис В.В., 1982, 1988). В то же время при ожирении, а с возрастом количество жировой ткани несомненно увеличивается, на фоне относительного снижения (по отношению к массе жировой ткани) уровня НЭЖК, вследствие уменьшения чувствительности жировой ткани к липолитическим стимулам, наблюдается увеличение содержания НЭЖК в сыворотке, вследствие повышения массы жировой ткани (Goth E., 1971).

***ФЛ?***

При старении возникают закономерные изменения в составе липопротеидов (ЛП), в виде повышения содержания атерогенных ЛП – липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), и снижения содержания антиатерогенных ЛП – липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (Климов А.Н., 1981; Климов А.Н., Никульчева Н.П., 1995; Lingren F.T., Adamson G.L., Jenson L.C., 1975; и др.) Для иллюстрации приводиться таблица, показывающая закономерности изменения ЛП и половые различия в содержании ЛП, в виде более низкого содержания у женщин атерогенных ЛП – ЛПОНП и ЛПНП, и более высокого антиатерогенных – ЛПВП.

Содержание ЛП в плазме крови в различные возрастных группах (мг/л)

(По Lingren F.T., Adamson G.L., Jenson L.C., 1975, с изменениями)

Возраст

### 4.3. Изменение липидов мембран при старении

Нарушение состава и структуры липидного бислоя биологических мембран играет значительную роль в механизмах старения. Это связано с теми витальными функциями, которые выполняют биологические мембраны, и в первую очередь плазматические мембраны. Плазматическая мембрана совмещает в себе множество универсальных функций – защитную, транспортную, диэлектрическую, а также некоторые специфические функции характерные для некоторых видов клеток – участвует в процессах фагоцитоза в макрофагах, в процессах передачи импульса в области синаптических контактов и многое другое. Кроме этого плазматическая мембрана представляет собой универсальную регуляторную структуру, способную к кооперативным переходам индуцированных как в белках, так и в липидах, при различных функциональных состояниях (Бурлакова Е.Б., 1981; Конев С.В., Нисебаум Г.Д., Волотовский И.Д., 1982; Конев С.В., 1987; Коломийцева С.В., 1989). Поэтому любое грубое повреждение структуры мембраны приводит к гибели клеток, нет мембраны – нет клетки. При нарушениях мембран совместимых с функционированием, клетка переходит на качественно иной уровень регуляции.

Плазматическая мембрана является той клеточной структурой, изменение которой в процессе старения могут быть критическими для способности клеток к делению. Так ухудшение реагирования старых клеток на действие митогенных факторов - одна из причин их изменённой пролиферативной активности. Известно, что фибробласты новорожденных более чувствительны к эпидермальному и тромбоцитарному факторам роста, чем фибробласты взрослых (Виленчик М.М., 1987).

Макроскопически плазматические мембраны с возрастом практически не изменяются (Артюхин Н.Н., 1979), что связано с тем, что макроскопические изменения приводят к гибели клеток. Но выявляется множество структурных и функциональных изменений плазматических мембран в процессе возрастного развития. Так с возрастом изменяется величина мембранного потенциала (МП), но изменяется неоднородно: МП клеток печени, мышечных волокон и нейронов головного мозга практически не изменяется; клеток щитовидной железы падает, а гладкомышечных клеток сосудов – повышается (Танин С.А., 1976; Фролькис В.В., 1982, 1988). Также неоднородно изменяется электровозбудимость отдельных клеток: возбудимость скелетно-мышечных волокон снижается, а вставочных мотонейронов спинного мозга растёт (Танин С.А., 1976; Фролькис В.В., 1988).

Фролькис В.В. (1982, 1988) обнаружил, что при старении клетка переходит в состояние «гиперполяризации», суть которой состоит в ограждении клетки от черезмерных стимулирующих влияний внешней среды. Гиперполяризация возникает в нормально функционирующих клетках при активации генома, биосинтеза белка, и вызывается различными факторами – гормонами, медиаторами и другими. Но у старых животных гиперполяризацию вызывают допороговые дозы этих веществ, в то время как реакционная способность снижена (Фролькис В.В., 1982, 1988).

При старении нарушаются и другие важнейшие мембранные процессы, например, такие как мембранное пищеварение (Валенкович Л.Н., Морозов К.А., Угалев А.М., 1978). Изменяются рецепторные свойства клеток, в том числе и нейронов головного мозга (Виленчик М.М., 1987, и др.), связанное не только с изменением количества и качества рецепторов, но и с изменением физико-химических свойств их липидного окружения, что в основе нарушения механизмов адаптации ( ).

Для осуществления всех тех функций, которые присущи клеточным мембранам необходима не только их структурная сохранность, нормальная физиологическая активность мембранных белков, но крайне важен определённый состав ФЛ липидного бислоя мембраны, определённое соотношение ХС/ФЛ, что в свою очередь отвечает за физико-химические свойства липидного бислоя, такие как консистенция, температура и кооперативность фазовых переходов, микровязкость. Так физико-химические свойства липидного бислоя биологических мембран определяют такие её функции, как пассивный транспорт жирорастворимых веществ, проницаемость для воды и электролитов, а также они влияют на активность многих мембрано-связанных ферментов, например Na+-K+-АТФазу, рецепторов, а также как показано в последнее время даже на активность водо-растворимых цитоплазматических ферментов, например щелочную фосфотазу (Лопухин Ю.М. и др., 1983; Конев С.В., 1987; Климов А.Н., Никульчева Н.П., 1995; McElhaney R.N., 1976, 1984; Eze M.O., 1991).

Как известно ФЛ мембран функционирующих клеток могут находиться в двух фазовых состояниях – жидкокристаллическом и твердокристаллическом, характеризующиеся различными физическими свойствами: проницаемостью, подвижностью ацильных цепей, подвижностью ФЛ в пределах липидного бислоя, упорядоченностью, площадью занимаемой одной молекулой, толщиной липидного бислоя, микровязкостью и др. Переход ФЛ мембрана из одного в фсят от ФЛ состава, длины жирокислотных остатков в ФЛ, степени их ненасыщенности, гетерогенности, наличия примесей. Температура фазового перехода повышается с увеличением длины и насыщенности ацильных остатков ФЛ. Гомогенизированные ФЛ липосомы, то есть состоящие из молекул ФЛ одного вида обладают выраженной кооперативностью фазового перехода – фазовый переход их совершается в небольшом температурном промежутке, практически точечном. Пи увеличении гетерогенности ФЛ и особенно при включении примесей в ФЛ бислой, например, таких как холестерол, фазовый переход теряет своя кооперативность и растягивается в температурном промежутке, а при высоких концентрациях некоторых примесей, таких как ХС в концентрации свыше 33 моль%, фазовый переход вообще прекращается (Eze M.O., 1991). Это имеет огромное значение для осуществления адаптационных механизмов ну уровне плазматических мембран.

 Кроме этого ФЛ бислой плазматических мембран сам непосредственно участвует в реализации внешних воздействий на клетку. Исследования Barridge M.J., Irvince R.F. (1984) и Nishizuka I. (1986) показали механизм участия некоторых ФЛ липидного бислоя плазматических мембран, например – фосфатидилинозитола, в реализации внешних воздействий на клетку, осуществляемый сложным каскадным путём при участии соответствующих киназ, с использованием АТФ для образования биологических мессенджеров инозит-1,4,5,-трифосфата и 1,2-диглицерида. Механизм этот запускается различными факторами – гормонами, нейромедиаторами, факторами роста и т.д.

Таким образом, в основе функциональных нарушений клеток при старении помимо других механизмов лежат изменения свойств плазматических мембран, которые определяются, в свою очередь, нарушениями структуры и состава белков и липидов составляющие эти мембраны. Мембраны клеток, их липидный бислой представляет собой важнейшую гомеостатическую постоянную, для которой существуют определённые, но в настоящее время мало изученные, механизмы регулирования и адаптации к меняющимся условиям. Время как универсальный повреждающий фактор приводит к закономерным изменениям липидного состава мембран. Целью данного исследования является изучение этих механизмов, на основании изменения состава мембранных липидов при нарушении общих механизмов адаптации, проявлением чего является климактерический невроз.

Доказано, что с возрастом происходит снижения содержания полиненасыщенных жирных кислот в ФЛ плазматических мембран, приводящее уплотнению ФЛ бислоя, снижению его микровязкости, повышению температуры фазового перехода гель - жидкий кристалл (Владимиров Ю.М. и др., 1983; Рахимджанов А.Р., Шамсиев Э.С., 1989; Титов В.Н., 1998; Grirna L.G., Banber A.A., 1972; Vordek M.L., 1982). Так, например, в мембранах митохондрий старых (33 месяца) крыс по сравнению с молодыми (4 месяца) значительно повышается содержание сфингомиелина и холестерола, при этом повышается доля пальмитиновой кислоты среди ацильных остатков ФЛ, и, несмотря на то, что среди ацильных остатков кардиолипина растёт доля длинноцепочных полиненасыщенных жирных кислот, с возрастом общий индекс ненасыщенности снижается (Виленчик М.М., 1987). Снижается и общее содержание ФЛ (Vordek M.L., 1982).

# Литература

1. A Modern Approach to the Perimenopausal Years./ Ed. R. Greenblatt, R. Heithecker. – Berlin – New York: Walter de Gruyter. – 1986. – 256 p.
2. Barridge M.J., Irvince R.F. Inositol trisphosphatr, a novel second messenger in cellular signal transduction.// Nature. – 1984. – Vol. 312. – P. 315 – 321.
3. Carlson L., Fröerg S., Nye E. Effect of age on blood and tissue lipid levels in the male rat.// Gerontologia. – 1969 .- Vol. 14. – P. 65 – 68.
4. Casper R.F., Yen S.S.C. Neuroendocrinology of menopausal flushes, a hypothesis of flush mechanisms.// J. Clin. Endocr. – 1985. – Vol. 23. – N 3. – P. 293 – 312.
5. Cauley J.A. et al. Reliability and interretations among serum sex hormones in postmenopausal women.// American journal of epidemiology. – 1991. – Vol. 133. – p. 50 – 57.
6. Chakravarti S., Collins W.P., Forecast J.D., Neuton J.R., Oram P.H., Sudd J.U.W. Hormonal profiles after the menopause.// British medical journal. – 1976. – N 2. – p. 784 – 787.
7. Dennerstein L. et al. Hormone therapy and affect.// Maturitas. – 1979. – N 1. – P. 247 – 259.
8. Dilman V.M. The low of deviation of homeostasis and diseases of aging. – Boston. – 1981.
9. Eze M.O. Phase Transitions in Phospholipid Bilaers: Lateral Phase Separations Play Vital Roles in Biomembranes.// Biochemical Education. – Vol. 19. – N 4. – P. 204 – 208.
10. Glueck C.J., Gartside P., Fallat R.W., Sielsk J., Steiner P.M. Longevity syndromes: familial hypobeta and familial hyperalpha lipoproteinemia.// J. Lab. Clin. Med. – 1976. – Vol. 88. – P. 941 – 957.
11. Goth E. Hormonal regulation of lipolysis.// Polypeptide Hormones./ Ed. by E.Goth and J.Fövengi. – Budapest. Akademiai Kiadó. – 1971. – P. 165 – 176/
12. Grirna L.G., Banber A.A. Age-related changes in membrane lipid content and enzyme activities.// Biochim. et biophys. acta. – 1972. – Vol. 288. – N 4. – P. 347 – 353.
13. Klarfajn J., Mizrahy O., Assa S. A study on serum lipids of the Elderly.// J. Gerontol. – 1978. – Vol. 33. – P. 48 – 51.
14. Klinga K., Holst Th., Runnebaum R. Influence of severe obesity on peripheral hormone concentrations in pre- and postmenopausal women.// Europ. J. Obstet. Gynecol. – 1983. – Vol. 15. – N 2. – p. 103 – 112.
15. Kwekkebomm D.J. et al. Serum gonadotropins and alpha-subunit decline in aging normal postmenopausal women.// Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 1990. – Vol. 70. – p. 944 – 950.
16. Lauritzen C. The hypothalamic anterior pituitary system in the climacteric age period.// Estrogens in the Postmenopause./ Ed. P. Van Keep, C. Lauritzen. – Basel. –1975. – Vol. 3. – p. 20 –31.
17. Lindren F.T., Adamson G.L., Jerson L.C. Lipid and lipoprotein measurements in normal adult American population.// Lipid. – 1975. – Vol. 10. – P. 751 – 756.
18. Matthews K.A. et al. Influences of natural menopause on psychological characteristics and symptoms of middle-aged hearty women.// Journal of consulting and clinical psychology. – 1990. – Vol. 58. – P. 345 – 351.
19. McElhaney R.N. The Relationship between Membrane Lipid Fluidity and Phase State and the Ability of Bacteria and Mycoplasmas to Grow and Survive at Various Temperatures.// Membrane Fluidity./ Ed. by M. Kates and L.A. Manson. – New York. Plenum Press. – 1984. – P. 249 – 278.
20. McElharey R.N. The Biological Significance of Alterations in the Fatty Acid Composition of Microbial Membrane Lipids in Response to changes in Environmental Temperature.// Extreme Environments: Mechanisms of Microbial Adaptation./ Ed. by M.R. Heinrich. – New York. Academic Press. – 1976. – P. 255 – 281.
21. McKinlay S.M., Brambilla D.J., Posner J.G. The role normal menopause transition.// American journal of human biology. – 1992. – N 4. – P. 37 – 46.
22. McKinlay S.M., Jefferys M. The menopausal syndrome.// British journal of preventive and social medicine. – 1974. – Vol. 28. – P. 108 – 115.
23. Meldrum D.R., Shamorki J.M., Frumar A.M., Erlik Y. Gonadotropins, estrogens and adrenal steroids during the menopausal hot flush.// J. clin. Endocr. – 1980. – Vol. 50. – N 4. – P. 685 – 689.
24. Montgomery J.C. et al. Effect of oestrogen and testosteron implants on psychological disorders in climacteric. – Lancet. – 1987.
25. Myant N.B. The Biology of Cholesterol and Related Steroids. – London. William Heinemann Medical Books. – 1981.
26. Neugarten B., Kraines R. Menopausal symptoms in women of various ages.// Psychosom. Med. – 1965. – Vol. 27. – p. 270.
27. Nishizuka I. Studies and perspectives of proteinkinase C.// Science. – 1986. – Vol. 233. – P. 305 – 312.
28. Reidi R.L., Hoff J.D., Yen S.S.C., Li C.H. Effects of exogenous β-endorphin on pituitary hormon secretion and its disappearance rate in normal human subjects.// J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1981. – Vol. 52. – P. 1179 – 1182.
29. Sabin J.R. Cholesterol. – New York and Basel. Marcel Decker. – 1977.
30. Selye H. Stress and Aging.// J. Amer. Geriatr. Soc. – 1970. – Vol. 18. – P. 669 – 680.
31. Sherwin B.B., Gelfand M.M., Brender W. Androgen enhances sexual motivation in females: a prospective, cross-over study of sex steroid administration in the surgical menopause,// Psychosomatic medicine. – 1985. – Vol. 47. – P. 339 – 351.
32. Siiteni G. Postmenopausal estrogen production.// Front. Hormone Res. – Karger, Basel. – 1975. – Vol. 3. – p. 40 – 44.
33. Sitteni P.K., Mac Donald P.C. Role of extraglandular estrogen in human endocrinology.// Handbook of Physiology./ Ed. R.O. Greep, E.B. Astwood. – Part 1. – Baltimore.: Williams and Wilkins. – 1973. – p. 615 – 629.
34. Snowden E.U., Khan-Dawood F.S., Dawood M.Y. The effect of naloxone on endogenous gonadotropins and prolactin during the menstrual cycle.// Endocrinology. – 1984. – Vol. 59. N 2. – P. 298 – 302.
35. Teppen R., Neri A., Kaufman N. et al. Menopausal hot flushes and plasma β-endorphins.// Obstet. Gynecol. – 1987. – Vol. 70. – N 2. – P. 150 – 152.
36. Thompson B., Hart S.A., Durno D. Menopausal age and symptomology in general practice.// J. of biosocial Science. – 1973. – N 5. – P. 71 – 82.
37. Torda T., Jamaguchi I., Hirata F. et al. Quinacrine blocked desentization of adrenoreceptors after immobilization stress or repeated injection of isoproterenol in rats.// J. Pharmacol. exp. Ther. – 1981. – Vol. 216. – N 2. – P. 334 – 338.
38. Utian W. Overview or menopause.// Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1987. – Vol. 156. – N 5. – P. 1280 – 1283.
39. Utian W.H. Current status of menopause and postmenopausal estrogen therapy.// Obstet. Gynecol. Surv. – 1977. – Vol. 32. – N 4. – p. 193 – 204.
40. Utian W.H. The true clinical features of postmenopause and oophorectomy and their response of oestrogen therapy.// South African medical journal. – 1972. – Vol. 46. P. 732 – 737.
41. Vordeck M.L., Martin A.P., Long J.W. et al. Aging-dependent modification of Lipid composition and Lipid structural order parameter of hepatic mitochondrial.// Arch. Biochem. and Biophys. – 1982. – Vol. 217. – N 1. – P. 351 – 361.
42. Wide L. et al. Radioimmunosorbent assay of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in serum and urine from men and women.// Acta endocrinologica. – 1973. – Vol. 174. – p. 3 – 58.
43. Артюхина М.М. Структурно-функциональная организация нейронов и межнейрональных связей. – М. – 1979.
44. Балан В.Е. Функциональное состояние тиреотропно-тиреоидной системы при физиологическом и патологическом климактерии.// Акушерство и гинекология. – 1984. - № 2. – с. 20 –22.
45. Баранов В.Г., 1961\*?
46. Баранов В.Г., 1983?
47. Биология старения./ Под. ред. В.В. Фролькиса. – Л.: Медицина. – 1982. – 616 с.
48. Богацкая Л.Н., Новикова С.Н. Липиды крови у больных пожилого и старческого возраста при атеросклеротическом кардиосклерозе различной степени выраженности.// Атеросклероз и возраст. – Киев. – 1979. – с. 27 – 28.
49. Бурлакова Е.Б. Роль липидов мембран в процессе передачи информации.// Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. М.: Наука. – 1981. – с. 23 – 26.
50. Бутарева Л.Б., Ильина Э.М., Балан В.Е. Патогенетические механизмы возникновения «приливов» у больных с климактерическими расстройствами симпатико-адреналового характера.// Акушерство и гинекология. – 1989. - № 10. – с. 30 – 33.
51. Валенкович Л.Н., Морозов К.А., Угалев А.М. Взаимоотношение полостного и мембранного пищеварения.// Физиология человека. – 1978. – т. 4. – с. 77 – 85.
52. Виленьчик М.М. Биологические проблемы старения и долголетия. - М.: Знание.- 1987. – 224 с.
53. Вихляева Е.М. Климактерический синдром и его лечение. – М.: Медицина. – 1966. – 138 с.
54. Вихляева Е.М. Климактерический синдром.// В кн. Руководство по эндокринной гинекологии./ Под ред. Е.М. Вихляевой. – М.: «Медицинское информационное агентство». – 1998, с. 603 – 650.
55. Вихляева Е.М. Постменопаузальный синдром и стратегия заместительной гормональной терапии.// Акушерство и гинекология. – 1997, № 5, с. 51 –56.
56. Дильман В.М. Большие биологические часы. Введение в интегральную медицину. – М.: Знание. – 1986. – 256 с.
57. Дильман В.М. Старение, климакс и рак. – Л.: Медицина. – 1968. – 378 с.
58. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. – Л.: Медицина. – 1983. – 408 с
59. Замановский Ю.Ф. Возрастные нейрофизиологические особенности и климактерические расстройства у женщин. – М.: Медицина. – 1975. –191 с.
60. Климактерический синдром./ Под. ред. В.П. Сметник, Н.М. Ткаченко, Г.А. Глезер, Н.П. Москаленко. – М.: Медицина. – 1988. – 288 с.
61. Климов А.Н. Липопротеиды плазмы крови, их функция и метаболизм.// В кн.: Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. - М.: Медицина. – 1981. – с. 45 – 47.
62. Климов А.Н., Никульчева Н.П. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. – Спб. Питер Пресс. – 1995. – 303с.
63. Колесникова Т.Н. Патофизиология системных изменений при преждевременном климаксе.// Акушерство и гинекология. – 1990. - № 12. – с. 7 – 11.
64. Коломийцева И.К. Радиационная биохимия мембранных липидов. М.: Наука. 1989. – 181с.
65. Кольтовер В.К. Детерминированная надёжность ферментов и стохастическая природа старения.// Надёжность биологических систем./ Д.М. Гродзинский, Ю.А. Кутлахмедов, И.Н. Гудков. – Киев. Наука думка. – 1985. – с. 148 – 161.
66. Комфорт А. Биология старения . Пер. с англ. – М.: Мир. – 1967.
67. Конев С.В. Структурная лабильность биологических мембран и регуляторные процессы. – Минск.: «Наука и техника». – 1987. – 240с.
68. Конев С.В., Нисебаум Г.Д., Волотовский И.Д. Структурное состояние белков и биологических мембран как регуляторов свободно-радикальных реакций.// Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. – М.: Наука. – 1982. – с. 37 – 50.
69. Коханенко Э.М., Краснова В.Н. Нейроэндокринная дисфункция при депрессиях.// В сб. Клиническая психоэндкринология. – М. – 1985. – с. 29 – 39.
70. Кранощёкова Л.И. Психопатологические синдромы у женщин с эндокринной дисфункцией в климактерическом периоде.// В сб. Клиническая психоэндокринология. – М. – 1985.- с. 77 – 80.
71. Крымская М.Л. Климактерический период. - М.: Медицина, 1989. – 272 с.
72. Молочкина Е.М., Боровок Н.В., Бурлакова Е.Б. Модификация липидного компонента нейрональных мембран антиоксидантом как способ управления их функциональной активностью.// Биологические мембраны. – 1991. – т.8. - № 11. – с. 1146 – 1147.
73. Молочкина Е.М., Боровок Н.В., Кашкова Г.Д., Бурлакова Е.Б. Внутриклеточная сигнализация. – М.: Наука. – 1991.
74. Прилипко Л.Л., Каган В.Е., Меерсон Ф.З. Роль липидов в изменении свойств β-адренорецепторов мозна при эмоционально-болевом стрессе.// Бюллетень экспериментальной медицины и биологии. – 1983. - № 11. – с. 6 – 8.
75. Рахимджанов А.Р., Шамсиев Э.С. Характеристика мембран эритроцитов здоровых людей.// Лабораторное дело. – 1989. - № 8. – с. 22 – 25.
76. Рихтер В., Богацкая Л.Н. Возрастные изменения активности липопротеидлипазы.// Вопросы геронтологии. – Киев. – 1978. – с. 76 – 81.
77. Селье Г. Стресс без дистресса. Пер. с англ. – М.: Прогресс. – 1982.
78. Слепышева Э.И., Лопырина Г.А. Современные особенности климактерия у женщин.// Акушерство и гинекология. – 1986, № 5, с. 38 – 40.
79. Сметник В.П. Климактерические расстройства и принципы заместительной гормонотерапии.// Тер. архив. – 1995, ( 10, с. 70 – 74.
80. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. – СПб.: СОТИС. – 1995. – 224 с.
81. Потёмкин В. Климакс и климактерический синдром.// Врач. – 1999. - № 1. – с. 15 – 18.
82. Сметник В.П. Лечение и профилактика климактерических расстройств.// Клиническая фармакология и терапия. – 1997. – т. 6. - № 2. – с. 86 – 91.
83. Сметник В.П., Бутарева Л.Б., Романенко А.М. Состояние системы АКТГ – кора надпочечников при физиологическом и патологическом течении климактерия.// Акушерство и гинекология. – 1984. - № 8. – с. 56 – 58.
84. Орловская Д.Д. Психические расстройства при эндокринных заболеваниях.// Руководство по психиатрии./ Под ред. А.В. Снежневского. – М.: Медицина. – 1983. - т. 2. – с. 176 – 211.
85. Танин С.А. К характеристике функциональных свойств мотонейронов спинного мозга старых крыс. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1976. – т. 83. – с. 911 – 913.
86. Тигранян Р.А. Стресс и его значение для организма. – М.: Наука. – 1988.
87. Титов В.Н. Патогенез атеросклероза для XXI века. // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. - № 1 . с. 3 – 11.
88. Ткаченко Н.М. Состояние вегетативной нервной системы при физиологическом течении климактерического и климактерическом синдроме.// В кн. Климактерический синдром./ Под ред. В.П. Сметник, Н.М. Ткаченко, Г.А. Глезер, Н.П. Москаленко. – М.: Медицина. – 1988. – с. 65 – 157.
89. Ткаченко Н.М., Ильина Э.М. Методологические аспекты изучения патогенеза вазомоторных и психоэмоцианальных расстройств при климактерическом синдроме.// Акушерство и гинекология. – 1984, № 2, с. 10 – 15.
90. Тювина Н.А., Балобанова В.В., Балан В.Е., Бутарева Л.Б. Психиатрический аспект климактерического синдрома: клиника и лечение.// Акушерство и гинекология. – 1993. - № 4. – с. 34 – 37.
91. Условия жизни и пожилой человек./ Под ред. Д.Ф. Чеботарёва. – М.: Медицина. – 1978.
92. Фанчеко Н.Д., Щедрина Р.Н. Нейрогуморальная регуляция и состояние репродуктивной системы в период угасания.// В кн. Руководство по эндокринной гинекологии./ Под ред. Е.М. Вихляевой. – М.: «Медицинское информационное агентство». – 1998. – с. 175 – 194.
93. Фролькис В.В. Старение и увеличение продолжительности жизни. – Л.: Наука. – 1988. – 289с.
94. Холестериноз./ Под ред. Ю.М.Лопухина, А.И.Арчкова, Ю.А.Владимирова, Э.М.Коган. – М.: Медицина. – 1983. – 352с.