

НОВОЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА

Расуль-Заде Ю.Г., Иргашева Н.М., Клиماشкин А.А.
Ташкентский педиатрический медицинский институт

XULOSA

Premenstrual sindrom (PMS) reproduktiv yoshdagi ayollarga sezilarli ta'sirko'rsatadigan keng tarqalgan kasallikdir. Uning butun dunyo bo'ylab tarqalishi 47,8 foizni tashkilotadi, og'ir alomatlar bemorlarning 3-8 foiziga ta'sir qiladi, bu ularning kundalik hayotiga sezilarli darajada ta'sir qiladi. PMS etiologiyasiga gamma-aminobutiril kislota (GABA) o'tkazuvchanligining buzilishi va neyrosteroid darajasidagi o'zgarishlar, xususan, allopregnanolon bilan bog'liq deb hisoblanadi. Ushbu maqolada biz PMS etiologiyasi bo'yicha so'nggi tadqiqotlarning umumiy ko'rinishini taqdim etamiz.

Kalit so'zlar: premenstrual sindrom, PMS tarqalishi, allopregnanolon, neyrosteroidlar, klinik ko'rinish, etiologiya, patogenez.

Многие женщины репродуктивного возраста сталкиваются с дисфорией и физическими симптомами, проявляющимися приблизительно за две недели до начала менструации. Этот дискомфорт, как физический, так и психологический, связан с лютеиновой фазой менструального цикла и обычно уменьшается после наступления менструации. Данный комплекс симптомов определен как предменструальный синдром (ПМС). Распространенность ПМС в мире оценивается примерно в 47,8 процентов, причем наиболее тяжелую форму ПМС, известную как предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР), испытывают 3-8 процентов женщин репродуктивного возраста [1, 11].

Следует отметить, что ПМДР классифицируется как гинекологическое заболевание в Международной классификации болезней (МКБ-10) и как психиатрическое расстройство в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам (DSM-5). Это указывает на многогранность синдрома и широкий спектр его проявлений. Среди наиболее распространенных психических симптомов ПМС выделяются раздражительность, плаксивость, тревожность и депрессивное настроение. Физические симптомы, в свою очередь, включают в себя вздутие живота, болезненность молочных желез и головные боли. Важными факторами риска являются гормональные изменения, стресс, диета и нарушения в нейротрансмиссии. Также предполагается, что тяжесть ПМС выше у незамужних женщин по сравнению с замужними, у женщин с более низким экономическим статусом и у тех, у кого в семье были подобные случаи. На развитие ПМС влияют и поведенческие и социальные факторы, такие как прием лекарств, курение, употребление алкоголя и кофеина,

SUMMARY

Premenstrual syndrome (PMS) is a prevalent condition that significantly affects women of reproductive age. Globally, its prevalence is estimated at 47.8 percent, with 3 to 8 percent of women experiencing severe symptoms that greatly impact their daily lives. The etiology of PMS is believed to be associated with abnormalities in gamma-aminobutyric acid (GABA) conductance and fluctuations in neurosteroid levels, particularly allopregnanolone. This article provides an overview of recent studies on the etiology of PMS.

Keywords: premenstrual syndrome, PMS prevalence, allopregnanolone, neurosteroids, clinical presentation, etiology, pathogenesis.

а также уровень образования. Возраст, количество предыдущих беременностей и характер предыдущего менструального цикла также рассматриваются как возможные факторы риска, хотя их влияние на развитие ПМС остается предметом дискуссий [24].

Для диагностики ПМС необходимо исключить другие заболевания, которые могли бы более точно объяснить наблюдаемые симптомы. Патогенез предменструального синдрома представляет собой сложный процесс, который до конца не раскрыт. Существует несколько теорий, которые пытаются объяснить причины его симптомов. Классическая теория связывает ПМС с гормональными колебаниями в течение месячного цикла, особенно ухудшение настроения и повышенную тревожность, которые прежде всего ассоциируются со снижением уровня эстрогенов и прогестерона [9].

Особое внимание в последнее время уделяется метаболиту прогестерона - аллопрегнанолону. Аллопрегнанолон является аллостерическим модулятором ГАМК-рецепторов в центральной нервной системе (ЦНС), который взаимодействует с альфа- и бета-субъединицами в аминокислотных остатках белковой последовательности рецептора m1-m3, что объясняет его широкий спектр воздействия на различные пути развития ЦНС. Более того, аллопрегнанолон может синтезироваться de novo не только в мозге, но и в яичниках и надпочечниках благодаря наличию в этих органах необходимых ферментов для его образования [7].

Понимание значения аллопрегнанолона в облегчении симптомов ПМС может предоставить важную информацию о причинах самого расстройства. Следует отметить, что при использовании аллопрегнанолон в качестве нового препарата для лечения

послеродовой депрессии он не только смягчает аффективные расстройства, но и подавляет воспалительную реакцию. Такое двойное действие потенциально может уменьшить выраженность периферических симптомов, включая боль. Благодаря стероидной структуре прогестерона и его метаболитов, они способны проникать через гематоэнцефалический барьер, особенно если они образуются в периферических тканях, как это происходит в яичниках [2, 25].

Важно отметить, что наличие ПМС является фактором риска для развития послеродовой депрессии (ППД). Считается, что оба состояния обусловлены гормональными изменениями, включая повышение и последующее снижение половых гормонов, а также наличие подгрупп восприимчивых лиц. Благодаря этим ассоциациям и повышенному интересу к нейростероидам, аллопрегнанолон стал одним из наиболее актуальных факторов, связанных с этиологией ПМС в последние годы [6].

Женщины, переживающие предменструальные симптомы, демонстрируют ухудшение реакции на стресс, что может быть обусловлено действием стероидных гормонов [18]. Эти гормоны, через разнообразные механизмы, подавляют активность оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники (НРА). Прогестерон, а точнее, его метаболит - аллопрегнанолон, усиливает проводимость ГАМК и сдерживает образование кортиколиберина (КРГ) в клетках гипоталамуса. С другой стороны, эстроген подавляет генерацию свободных радикалов, что приводит к снижению окислительного стресса в организме. Более того, некоторые исследования, такие как работа Granda и соавторов, предполагают, что при ПМС может наблюдаться аномальная окислительная и воспалительная активность [13].

Существует гипотеза о том, что при ПМС происходит аномальный ответ на эстрадиол и возрастает уровень окислительного стресса, учитывая, что антиоксиданты в больших концентрациях оказывают провоспалительное воздействие, а эстрадиол имеет второй пик концентрации в ранней лютеиновой фазе. Важно отметить, что метаболиты эстрогенов могут вызывать образование кислородных радикалов, хотя современные исследования не позволяют однозначно оценить роль окислительного стресса в развитии ПМС [13].

Интересно, что не наблюдается существенных различий в уровне гормонов в течение месячного цикла между здоровыми женщинами и теми, у кого есть ПМС [31]. Однако у женщин с предменструальным дисфорическим расстройством (ПМДР) выше концентрация аллопрегнанолона и его образование из прогестерона. Это указывает на возможное нарушение метаболического пути прогестерона у женщин с ПМС и предполагает существование группы женщин, чувствительных к концентрации этого гормона. Эта чувствительность подтверждается результатами исследования Schmidt и коллег, которые обнаружили,

что повторное введение прогестерона женщинам с ПМС во время приема лейпролида приводило к повторному появлению симптомов [13].

Выработка аллопрегнанолона значительно снижает предменструальные симптомы у женщин. В рамках другого исследования у женщин с ПМДР, принимавших аллопрегнанолон, было отмечено снижение чувствительности рецепторов ГАМК-А во время фолликулярной фазы. Эти данные подчеркивают важную роль этого метаболита в развитии описываемого расстройства: высокий уровень аллопрегнанолона может объяснить, почему стрессовая реакция у женщин с предменструальными расстройствами притуплена, учитывая упомянутое влияние ГАМК-проводника на кортикотропин-рилизинг-гормон [4].

Однако блокирование синтеза аллопрегнанолона приносит пациенткам облегчение, как уже было упомянуто. Это может быть объяснено реакцией на вещества в самой центральной нервной системе (ЦНС). Стероидные гормоны, благодаря своей структуре, могут взаимодействовать не только трансмембранно с клеткой, но и через рецептор, связанный с G-белком, что приводит к изменениям в клеточном геноме. Теоретически, при повышении уровня прогестерона происходит унимодальное увеличение аллопрегнанолона, а также адаптация - понижение регуляции рецептора для поддержания постоянного торможения ГАМК. Однако снижение концентрации этого вещества в поздней лютеиновой фазе может нарушить физиологический ГАМК-глутаматный баланс. Адаптационные изменения не успевают за снижением аллопрегнанолона, который был выше исходного уровня у женщин, страдающих этим расстройством. ГАМК-рецепторы не восстанавливаются вовремя, что приводит к нарушению ГАМК-проводимости, возможно, объясняя повышенную активность прифронтальной коры, наблюдаемую в ходе исследований с применением методов медицинской визуализации [3,22].

Согласно данному предположению, появление симптомов обусловлено не самой концентрацией нейростероидов, а их снижением. По-видимому, рецептор ГАМК-А адаптируется к изменениям концентрации нейростероидов путем изменения своей конформации. У женщин с ПМДР наблюдается сниженная чувствительность к бензодиазепинам и прегнанолону, что, вероятно, связано с адаптацией рецептора, включающей повышенную экспрессию дельта-субъединицы [14]. Эта субъединица не реагирует на бензодиазепины, но высокочувствительна к аллопрегнанолону. Ее повышенная экспрессия, наряду с другими субъединицами, может отражать попытку адаптации к падению концентрации аллопрегнанолона в конце лютеиновой фазы. Исследование Timby (2016) и соавторов показывает, что у женщин с ПМДР изменена чувствительность к аллопрегнанолону. Подобная теория была представлена Maguire и коллегами (2009) относительно послеродовой де-

прессии (ППД). Отличие в механизмах адаптации при ППД и ПМС, вероятно, проявляется не только в их концепции, но и в степени выраженности этих адаптаций. В частности, длительное воздействие аллопрегнанолон на клетки ГАМК во время второго и третьего триместров беременности может быть связано как с адаптацией на уровне рецептора и клеточного генома, так и с более высокими концентрациями прогестерона по сравнению с лютеиновой фазой [5].

В отличие от этого, изменения при ПМС, возможно, связаны с быстрой адаптацией к аллопрегнанолону и структурными изменениями в рецепторе ГАМК-А, что объясняет менее выраженные симптомы. Кроме того, связь между ПМС и ППД подтверждается тем, что ПМС предрасполагает к ППД и при ППД, и при ПМС наблюдается подгруппа женщин, чувствительных к гормональным колебаниям.

Важно поддерживать скептицизм при обсуждении связи между наступлением предменструального синдрома (и колебаниями уровня производных прогестерона. Исследования Schmidt и соавторов (1998) показали, что устранения колебаний гормонов в лютеиновой фазе недостаточно для предотвращения появления симптомов ПМС. Интересно, что исследователи обнаружили существование подгруппы, чувствительной к гормональным колебаниям: именно пациентки с ПМС в анамнезе реагировали на гормональные вмешательства по сравнению с группой здоровых женщин. Основываясь на этих данных и учитывая аномальный ответ на бензодиазепины у пациенток с ПМС, можно сделать вывод, что аномальные адаптивные реакции рецептора ГАМК-А являются одной из основных, но не единственной проблемой, с которой сталкиваются женщины с ПМС [23].

Кроме того, в своем более позднем исследовании Schmidt и соавторы указали, что ключевую роль в возникновении симптомов играет не высокий уровень прогестерона, сохраняющийся в течение длительного времени, а изменения концентрации прогестерона. Данное исследование дает более полное представление о роли половых гормонов в развитии расстройства: результаты показывают, что решающее значение может иметь не повторный прием препарата, а изменения концентрации половых гормонов. В обоих случаях это может указывать на аномальную адаптацию рецептора ГАМК-А [23].

Дополнительное значение гормонов подчеркивается способностью эстрогенов стимулировать факторы роста, такие как BDNF [18]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRIs), используемые для лечения ПМС, также стимулируют его образование, и их эффективность в лечении служит косвенным доказательством важности нарушений серотонинергической проводимости в этиопатогенезе этой патологии. Визуализационные исследования также свидетельствуют об изменении ГАМК- и серотонинергической проводимости в миндалевидном ядре и прифронтальной коре у пациенток, страдаю-

щих предменструальным дисфорическим расстройством [10].

Быстрое действие ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRIs) при ПМС представляет собой потенциальный механизм, требующий дополнительного исследования.

В контексте быстрого реагирования на лечение препаратами SSRIs необходимо исследовать альтернативный механизм, отличающийся от классической модели, применимой к аффективным расстройствам. В классической модели эффекты препаратов проявляются через несколько недель, что отличается от наблюдаемого быстрого ответа у пациенток с ПМС. Один из весомых аргументов в пользу важности серотонинергической проводимости - это снижение уровня серотонина в периферической крови в лютеиновую фазу у женщин с ПМС. Применение SSRIs приводит к увеличению концентрации серотонина в синаптической щели, что ведет к повышению серотонинергической нейротрансмиссии. Недавние исследования также отмечают увеличение поглощения серотонина и уровня транспортера серотонина в предменструальный период у женщин с ПМС, что коррелирует с усилением депрессивных симптомов и подчеркивает значение изменений внеклеточного уровня серотонина в этом контексте [21].

Другая теория предполагает, что SSRIs стимулируют фермент, ответственный за производство аллопрегнанолон, что объясняет быстрое клиническое действие после приема препарата. В рамках аллопрегнанолонового пути фермент 5-альфа-редуктаза катализирует превращение прогестерона в 5-альфа-дигидропрогестерон, а затем 3-альфа-гидроксистероиддегидрогеназа способствует превращению альфа-дигидропрогестерона в аллопрегнанолон. Также прогестерон может превратиться в 5-бета-дигидропрогестерон при участии фермента 5-бета-редуктазы, а затем 3-альфа-гидроксистероиддегидрогеназа участвует в образовании прегненолона [26].

Аллопрегнанолон и прегнанолон, действуя как положительные аллостерические модуляторы ГАМК, усиливают ее функцию, в то время как их изомеры, такие как изоаллопрегнанолон и эпипрегнанолон, выступают как отрицательные аллостерические модуляторы, подавляя ГАМК-ергическую нейротрансмиссию [19]. Дегидроэпиандростерон, еще одно производное прегнанолон и отрицательный аллостерический модулятор, может потенциально конкурировать с аллопрегнанолоном за субстрат. Возможно, механизм ПМС/ПМДР включает в себя более высокие уровни отрицательных аллостерических модуляторов по сравнению с положительными, что предполагает их важную роль в патогенезе этих расстройств [15].

Griffin и соавторы предполагают, что SSRIs могут модулировать активность нейростероидогенных ферментов, увеличивая их аффинность к субстрату. Например, они предполагают, что SSRIs могут

повышать аффинность а-HSD к а-DHP, что потенциально усиливает его функцию. Однако конкретный механизм воздействия SSRIs на эти ферменты пока остается неизвестным [19].

Механизм действия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в лечении ПМС/ПМДР запутан и включает в себя модуляцию ГАМК через нейроактивные стероиды. Воздействие SSRIs на уровень нейроактивных стероидов включает перенаправление биосинтетических путей от прогестерона к нейроактивным метаболитам. Кроме того, усиление положительной функции ГАМК и конкурентное ингибирование субстратов ферментов играют свою роль в этом процессе. Эти механизмы могут способствовать модуляции уровня нейроактивных стероидов, что может оказывать влияние на симптомы ПМС/ПМДР [19].

Иммунная дисрегуляция является одним из ключевых факторов развития ПМС у женщин. Исследование Gold et al. выявило повышенный уровень hs-CRP у женщин с ПМС, что указывает на роль иммунного компонента в этом расстройстве. Однако центральное влияние этих веществ на ПМС требует дальнейшего изучения [12].

Сильная корреляция уровня hs-CRP с болью в животе, наблюдающейся у пациенток с ПМС, может свидетельствовать о местном воспалительном процессе, но центральный уровень цитокинов остается неизвестным. В исследовании, где уровень hs-CRP был связан с расстройствами настроения, не учтены факторы, такие как статус пациентов, их распространенность и индекс массы тела на момент взятия образцов. Другое исследование Puder et al. (2006) показало, что независимо от ИМТ уровень hs-CRP одинаков у женщин с разным ИМТ, а течение низкоградиентного воспаления не зависит от ИМТ. Это важно для понимания роли воспаления в патогенезе ПМС, учитывая, что уровень hs-CRP был наиболее высоким в раннюю фолликулярную фазу.

Другое исследование, не учитывающее курение и аффективные расстройства, показало повышенный уровень воспалительных цитокинов у женщин с ПМС (включая IFN-гамма, IL-2, IL-10, IL-12, IL-4). Однако временной критерий для появления этих маркеров в крови остается неясным. Маркеры, такие как IFN-гамма, косвенно указывают на активность Т-лимфоцитов и связаны с уровнем IL-1, что подчеркивает важность взаимосвязи противо- и провоспалительных факторов [27].

Результаты лечения отдельных форм ПМС противовоспалительными препаратами подтверждают важность воспаления в этом расстройстве.

Метаанализ, проведенный Klusmann и коллегами, выявил более выраженную реактивность оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» в лютеиновую фазу по сравнению с фолликулярной фазой, связанную с повышенным уровнем кортизола в этот период [17]. Исследование Ноу и соавторов обнаружило,

что у женщин с ПМС наблюдается заторможенная утренняя реакция на кортизол. Эта дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) может быть вызвана длительным воздействием циклических стрессоров [16].

Также установлено, что ПМС влияет на экспрессию кортизола на стресс и связано с изменениями функции ГГНС, что часто сопровождается аффективными расстройствами. Отмечается, что реакция кортизола и симпатической нервной системы нарушается в лютеиновую фазу, но не в фолликулярную. Однако в исследовании Viau V (1991), и коллег не хватает данных, чтобы однозначно определить, вызывает ли данное нарушение только прогестерон через аллопрегнанолон или же и прогестерон, и эстроген.

Существующие данные позволяют предположить, что препараты, содержащие эстрадиол, могут улучшить функцию оси НРА, как указывает улучшение функции после их применения. Кроме того, регулирование уровня прогестерона может предотвратить аномальную адаптацию рецепторов ГАМК-А и, таким образом, предотвратить изменения в ГГНС.

В контексте этиологии ПМС рассматривается также роль пролактина. Исследования с бромокриптином дают косвенные доказательства влияния пролактина на ПМС, особенно учитывая более высокие концентрации пролактина в лютеиновую фазу, ассоциируемую с симптомами ПМС [20]. Повышенный уровень пролактина связан с масталгией, а снижение его уровня, как показано, приводит к клиническому улучшению состояния пациенток, что соответствует теории, предложенной Carroll и Steiner (1978).

Генетические исследования не привели к четким выводам относительно конкретных генов, активно участвующих в развитии ПМС. Однако семейные исследования указывают на значительный генетический компонент и подтверждают теорию существования подгруппы восприимчивых пациентов. Например, исследование Widholm и Kantero обнаружило, что у детей матерей с ПМС вероятность развития расстройства выше. Дополнительно, исследование монозиготных и дизиготных близнецов показало более чем 40% вероятность развития расстройства, если один из близнецов страдает от ПМС [8].

Несмотря на не окончательно изученный этиопатогенез, исследования маркеров ПМС и прогресс в области методов визуализации обосновывают применение многих препаратов в лечении ПМС.

В заключение, можно отметить что предменструальный синдром и предменструальное дисфорическое расстройство представляют сложные медицинские состояния, в развитии и проявлении симптомов которых играют роль множество факторов. Нейроактивные стероиды, иммунная система, реакция кортизола и функция оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники имеют значительное влияние на патогенез этих расстройств.

Важную роль в поддержании гормонального

баланса и воздействию на нервную систему играют эстрогены и пролактин. Генетические факторы, хотя не являются однозначными в определении этих расстройств, существенно влияют на их восприимчивость.

Необходимо отметить, что механизмы развития ПМС/ПМДР еще не до конца поняты, и дальнейшие исследования в этой области необходимы для более глубокого понимания этих состояний и разработки эффективных методов лечения, способных улучшить качество жизни женщин, страдающих от этих расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. A D. M., K S., A D., Sattar K. Epidemiology of Premenstrual Syndrome (PMS)-A Systematic Review and Meta-Analysis Study // *J Clin Diagn Res.* -- 2014. -- Feb. -- Т. 8, № 2. -- С. 106-9.
2. Balan I., Patterson R., Boero G., Krohn H. и соавт. Brexanolone therapeutics in post-partum depression involves inhibition of systemic inflammatory pathways // *EBioMedicine.* -- 2023. -- Mar. -- Т. 89. -- С. 104473.
3. Bini J. The historical progression of positron emission tomography research in neuroendocrinology // *Front Neuroendocrinol.* -- 2023. -- Jul. -- Т. 70. -- С. 101081.
4. Bixo M., Johansson M., Timby E. и соавт. Effects of GABA active steroids in the female brain with a focus on the premenstrual dysphoric disorder // *J Neuroendocrinol.* -- 2018. -- Feb. -- Т. 30, № 2.
5. Boyle P., Andralojc K., van der Velden S. и соавт. Restoration of serum estradiol and reduced incidence of miscarriage in patients with low serum estradiol during pregnancy: a retrospective cohort study using a multifactorial protocol including DHEA // *Front Reprod Health.* -- 2023. -- Т. 5. -- С. 1321284.
6. Cao S., Jones M., Tooth L. и соавт. History of premenstrual syndrome and development of postpartum depression: A systematic review and meta-analysis // *J Psychiatr Res.* -- 2020. -- Feb. -- Т. 121. -- С. 82-90.
7. Deligiannidis K. M., Meltzer-Brody S., Maximos B. и соавт. Zuranolone for the Treatment of Postpartum Depression // *Am J Psychiatry.* -- 2023. -- Sep 1. -- Т. 180, № 9. -- С. 668-675.
8. Di Benedetto M. G., Landi P., Mencacci C. и соавт. Depression in Women: Potential Biological and Sociocultural Factors Driving the Sex Effect // *Neuropsychobiology.* -- 2024. -- Т. 83, № 1. -- С. 2-16.
9. Dilbaz B., Aksan A. Premenstrual syndrome, a common but underrated entity: review of the clinical literature // *J Turk Ger Gynecol Assoc.* -- 2021. -- May 28. -- Т. 22, № 2. -- С. 139-148.
10. Dubol M., Epperson C. N., Lanzenberger R. и соавт. Neuroimaging premenstrual dysphoric disorder: A systematic and critical review // *Front Neuroendocrinol.* -- 2020. -- Apr. -- Т. 57. -- С. 100838.
11. Epperson C. N., Steiner M., Hartlage S. A. и соавт. Premenstrual dysphoric disorder: evidence for a new category for DSM-5 // *Am J Psychiatry.* -- 2012. -- May. -- Т. 169, № 5. -- С. 465-75.
12. Gold E. B., Wells C., Rasor M. O. The Association of Inflammation with Premenstrual Symptoms // *J Womens Health (Larchmt).* -- 2016. -- Sep. -- Т. 25, № 9. -- С. 865-74.
13. Granda D., Szmidt M. K., Kaluza J. Is Premenstrual Syndrome Associated with Inflammation, Oxidative Stress and Antioxidant Status? A Systematic Review of Case-Control and Cross-Sectional Studies // *Antioxidants (Basel).* -- 2021. -- Apr 14. -- Т. 10, № 4.
14. Guard M., Labonte A. K., Mendoza M. и соавт. Brexanolone Treatment in a Real-World Patient Population: A Case Series and Pilot Feasibility Study of Precision Neuroimaging // *J Clin Psychopharmacol.* -- 2024. -- May-Jun 01. -- Т. 44, № 3. -- С. 240-249.
15. Hantsoo L., Payne J. L. Towards understanding the biology of premenstrual dysphoric disorder: From genes to GABA // *Neurosci Biobehav Rev.* -- 2023. -- Jun. -- Т. 149. -- С. 105168.
16. Hou L., Huang Y., Zhou R. Premenstrual syndrome is associated with altered cortisol awakening response // *Stress.* -- 2019. -- Nov. -- Т. 22, № 6. -- С. 640-646.
17. Klusmann H., Luecking N., Engel S. и соавт. Menstrual cycle-related changes in HPA axis reactivity to acute psychosocial and physiological stressors - A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies // *Neurosci Biobehav Rev.* -- 2023. -- Jul. -- Т. 150. -- С. 105212.
18. Lanza di Scalea T., Pearlstein T. Premenstrual Dysphoric Disorder // *Med Clin North Am.* -- 2019. -- Jul. -- Т. 103, № 4. -- С. 613-628.
19. Miller K. N., Standeven L., Morrow A. L. и соавт. GABAergic neuroactive steroid response to sertraline in premenstrual dysphoric disorder // *Psychoneuroendocrinology.* -- 2024. -- Feb. -- Т. 160. -- С. 106684.
20. Nagy B., Szekeres-Barthó J., Kovács G. L. и соавт. Key to Life: Physiological Role and Clinical Implications of Progesterone // *Int J Mol Sci.* -- 2021. -- Oct 13. -- Т. 22, № 20.
21. Perez-Caballero L., Torres-Sanchez S., Romero-López-Alberca C. и соавт. Monoaminergic system and depression // *Cell Tissue Res.* -- 2019. -- Jul. -- Т. 377, № 1. -- С. 107-113.
22. Pillerová M., Borbélyová V., Hodosy J. и соавт. On the role of sex steroids in biological functions by classical and non-classical pathways. An update // *Front Neuroendocrinol.* -- 2021. -- Jul. -- Т. 62. -- С. 100926.
23. Schmidt P. J., Martinez P. E., Nieman L. K. и соавт. Premenstrual Dysphoric Disorder Symptoms Following Ovarian Suppression: Triggered

- by Change in Ovarian Steroid Levels But Not Continuous Stable Levels // *Am J Psychiatry*. -- 2017. -- Oct 1. -- T. 174, № 10. -- С. 980-989.
24. Takeda T. Premenstrual disorders: Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder // *J Obstet Gynaecol Res*. -- 2023. -- Feb. -- T. 49, № 2. -- С. 510-518.
25. Tang G. Y., Parekh J. Brexanolone injection for post-partum depression treatment // *Lancet*. -- 2019. -- Aug 3. -- T. 394, № 10196. -- С. 379.
26. Wenzel E. S., Pinna G., Eisenlohr-Moul T. и соавт. Neuroactive steroids and depression in early pregnancy // *Psychoneuroendocrinology*. -- 2021. -- Sep 24. -- T. 134. -- С. 105424.
27. Yama K., Asari Y., Ono A., и соавт. Plasma Interleukin-10 Levels Are Altered in Women with Severe Premenstrual Syndrome: A Preliminary Study // *Womens Health Rep (New Rochelle)*. -- 2020. -- T. 1, № 1. -- С. 73-79.

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

УДК: 616.5-003.829.85

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ВИТИЛИГО

Ахмеджанова З.И.¹, Жанабаева Г.У.², Ахмеджанов Р.И.¹,
Арнаутова Н.С.², Шаженова З.Ж.²

¹Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

²Каракалпакский республиканский территориальный филиал республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии

XULOSA

Ilmiy sharh vitiligoning tarqalishi va patogenezini haqida ma'lumotlarni taqdim etadi. Ushbu kasallikning paydo bo'lishining otoimmun, neuroendokrin, genetik, oksidlovchi va neyrohumoral nazariyalari bo'yicha mutaxassislarining mavjud fikrlari keltirilgan. Vitiligo bilan hastalangan bemorlarning terisida melanotsitlarning shikastlanishi va melanogenez jarayonlarining buzilishi bilan bog'liq turli omillar ko'rib chiqilgan.

Kalit so'zlar: vitiligo, melanotsit, autoimmune kasalliklar, oksidlovchi stress, neyrohumoral omillar.

Витилиго - хроническое заболевание, при котором появляются на коже пятна белого цвета, склонные к слиянию и периферическому росту, и которое встречается независимо от географической, расовой, половой или возрастной принадлежности, с частотой 1-4%, причём на молодой возраст приходится до 70% случаев [7,10].

Сведения о витилиго упоминаются в древних трактатах о медицине еще 1400 лет до н.э., а в 1842 г. D.Danielssen и W.Воеск выделили это заболевание в отдельную самостоятельную нозологическую единицу как самостоятельное заболевание витилиго было выделено в 1842 г. [30].

Распространенность витилиго среди населения мира в целом колеблется от 0,06% до 2,28% и от

SUMMARY

The scientific review presents data on the prevalence and pathogenesis of vitiligo. The existing opinions of specialists on the autoimmune, neuroendocrine, genetic, oxidative, and neurohumoral theories of the occurrence of this disease are presented. Various factors involved in damage of melanocytes and disruption of melanogenesis processes in the skin of patients with vitiligo are considered.

Keywords: vitiligo, melanocyte, autoimmune diseases, oxidative stress, neurohumoral.

0,0 до 2,16% [26]. Географические показатели распространенности этого заболевания варьируют и по данным некоторых авторов часто выше в Африке и Индии [41]. При этом заболеваемость витилиго на Индийском субконтиненте самая высокая и составляет 9,98% [27], за ней следуют Нигерия - 2,8% [16] и Румыния - 2,28% [25].

Витилиго - многофакторное заболевание, в патогенезе которого участвуют различные запускающие срыв компенсации генетические, аутоиммунные, нейрогуморальные, аутоцитотоксические дисфункции. Так по данным некоторых авторов, в развитии витилиго генетические факторы прослеживаются у 15-30% больных, однако выявить ключевые гены, ответственные за предрасположенность к заболеванию,