



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIOVIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EISSN 2181-2187

10 (72) 2024

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ NEW DAY IN MEDICINE

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

10 (72)

2024

октябрь

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com> E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

УДК 612.6, 616.89, 618.1, 615.2

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА И ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО ДИСФОРИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА

Юлдуз Гулямовна Расуль-Заде <https://orcid.org/0000-0002-6847-7257>

Иргашева Нигина Мамуровна <https://orcid.org/0009-0004-5648-0506>

Ташкентский педиатрический медицинский институт, 100140, Узбекистан Ташкент, ул.
Богишамол, 223, тел: 8 71 260 36 58 E.mail: interdep@tashpmi.uz

✓ Резюме

Предменструальный синдром (ПМС) и предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР) являются распространенными состояниями, негативно влияющими на качество жизни женщин. Этиология ПМС и ПМДР многофакторна, включая нарушения метаболизма гормонов, измененную чувствительность ГАМК-ергической системы и генетическую предрасположенность. Современные подходы к лечению включают использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, комбинированной гормональной контрацепции и новых нейростероидных препаратов. Важное значение имеют также когнитивно-поведенческая терапия и модификация образа жизни. Остается важным дальнейшее изучение роли нейровоспаления и разработки целевых терапий для улучшения качества жизни женщин с ПМС и ПМДР.

Ключевые слова: Предменструальный синдром (ПМС), предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР), метаболизм гормонов, ГАМК-ергическая система, генетические факторы, нейровоспаление, аллопрегненолон.

PATHOGENETIC MECHANISMS AND MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF PREMENSTRUAL SYNDROME AND PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER

Yulduz Gulyamovna Rasul-Zade <https://orcid.org/0000-0002-6847-7257>

Irgasheva Nigina Mamurovna <https://orcid.org/0009-0004-5648-0506>

Tashkent Pediatric Medical Institute, 100140, Uzbekistan Tashkent, st. Bogishamol, 223, tel: 8 71 260
36 58 E.mail: interdep@tashpmi.uz

✓ Resume

Premenstrual Syndrome (PMS) and Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD) are common conditions that negatively impact the quality of life of women. The etiology of PMS and PMDD is multifactorial, involving hormonal metabolism disruptions, altered sensitivity of the GABAergic system, and genetic predisposition. Modern treatment approaches include the use of selective serotonin reuptake inhibitors, combined hormonal contraception, and new neurosteroid medications. Cognitive-behavioral therapy and lifestyle modifications also play an important role. Further research into the role of neuroinflammation and the development of targeted therapies remains crucial to improving the quality of life for women with PMS and PMDD.

Key words: Premenstrual syndrome (PMS), premenstrual dysphoric disorder (PMDD), hormone metabolism, GABAergic system, genetic factors, neuroinflammation, allopregnanolone.

PREMENSTRUAL SINDROM VA PREMENSTRUAL DISFORIK BUZULISHNI DAVOLASHNING PATOTGENETIK MEXANIZMLARI VA ZAMONAVIY YONDORISHI.

Yulduz Gulyamovna Rasul-Zade <https://orcid.org/0000-0002-6847-7257>

Irgasheva Nigina Mamurovna <https://orcid.org/0009-0004-5648-0506>

Toshkent pediatriya tibbiyot instituti, 100140, O'zbekiston Toshkent, ko'ch. Bog'ishamol, 223, tel: 8 71
260 36 58 E.mail: interdep@tashpmi.uz

✓ Rezyume

Premenstrüel sindrom (PMS) va premenstrüel disforiya buzilishi (PMDD) ayollarning hayot sifatiga salbiy ta'sir ko'rsatadigan keng tarqalgan holatlardir. PMS va PMDD etiologiyasi multifaktorial bo'lib, g'ayritabiiy gormonlar almashinuvi, GABAergik tizimning o'zgargan sezuvchanligi va genetik moyillik. Hozirgi davolash usullari selektiv serotoninni qaytarib olish inhibitörlerini, kombinatsiyalangan gormonal kontratsepsiyani va yangi neyrosteroïd preparatlarini qo'llashni o'z ichiga oladi. Kognitiv xulq-atvor terapiyasi va turmush tarzini o'zgartirish ham muhimdir. PMS va PMDD bilan kasallangan ayollarning hayot sifatini yaxshilash uchun neyroinflamatsiyaning rolini va maqsadli terapiyani ishlab chiqishni yanada chuqurroq o'rganish muhim bo'lib qolmoqda.

Kalit so'zlar: Premenstrüel sindrom (PMS), premenstrüel disforik buzilish (PMDD), gormonlar almashinuvi, GABA-ergik tizim, genetik omillar, neyroinflamatsiya, allopregnenolon.

Актуальность

Предменструальный синдром (ПМС) — распространенное расстройство у женщин репродуктивного возраста, характеризующееся физическими, эмоциональными или поведенческими симптомами, появляющимися в лютеиновой фазе менструального цикла и исчезающими вскоре после начала менструации [29]. Симптомы включают болезненность и нагрубание молочных желез, вздутие живота, головную боль, перепады настроения, депрессию, тревогу, гнев и раздражительность. Принято, что для постановки диагноза эти симптомы должны не только присутствовать, но и нарушать повседневную личную и профессиональную жизнь в течение как минимум двух последовательных менструальных циклов [22].

Предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР) — наиболее тяжелая форма ПМС, характеризующаяся преимущественно эмоциональными и аффективными симптомами, не обусловленными другим психическим состоянием. ПМДР включено в Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам (DSM-5) и Международную классификацию болезней (МКБ-11) как гинекологический диагноз [36].

Согласно недавнему метаанализу, предменструальные симптомы затрагивают около половины женщин репродуктивного возраста во всем мире, но показатели распространенности варьируются в зависимости от стран и методов исследования. В США ПМС страдают 20-30% женщин, во Франции — минимум 12%, в Иране — до 98%, а ПМДР наблюдается у 3-8% женщин в США и до 17% в Бразилии [32].

Умеренные и тяжелые формы ПМС и ПМДР значительно снижают качество жизни и увеличивают общественные затраты из-за снижения производительности труда, прогулов на работе и частого обращения за медицинской помощью [12,21].

В настоящее время терапевтические подходы к лечению умеренного и тяжелого ПМС и ПМДР основываются на выясненных патогенетических механизмах этого состояния, в которых задействованы центральные нейротрансмиттеры, гормоны яичников и нейростероиды, и направлены на нормализацию функций как нейротрансмиттерных систем мозга, так и оси гипоталамус-гипофиз-яичники [14].

В качестве препаратов первой линии являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), такие как флуоксетин, пароксетин, сертралин и эсциталопрам. Серотонин — ключевой нейротрансмиттер, регулирующий настроение и поведение. Он играет фундаментальную роль в патофизиологии ПМС/ПМДР, поскольку у женщин с данным состоянием наблюдается атипичная серотонинергическая передача, низкая плотность рецепторов серотонинового транспортера, снижение уровня содержания серотонина в плазме крови в лютеиновой фазе и более высокая реактивность на серотонин в фолликулярной фазе цикла. Кроме того, гормоны яичников, воздействуя на фермент моноаминоксидазу (МАО), ответственную за деградацию серотонина, влияют на его доступность в мозге [25].

Как правило, для достижения клинической эффективности при лечении депрессии и тревожных расстройств СИОЗС требуется проведение курса продолжительностью не менее 4-8 недель. В отличие от этого, их действие при тяжелом ПМС/ПМДР проявляется быстро: в течение нескольких дней, а значительное улучшение клинической картины наблюдается максимум через 4 недели с момента начала лечения. Схемы приема СИОЗС могут быть как непрерывными (в течение всего менструального цикла), так и интермиттирующими — начиная примерно за 14 дней до ожидаемой менструации и прекращаясь во время менструации. Кроме того, СИОЗС могут назначаться в полуинтермиттирующем режиме, который состоит из низкой дозы СИОЗС во время фолликулярной фазы и более высокой дозы СИОЗС во время лютеиновой фазы [8].

По данным Кокрановского обзора, СИОЗС являются эффективным средством для уменьшения симптомов ПМС/ПМДР как при постоянном, так и при периодическом применении. Известно, что побочные эффекты СИОЗС могут нарушать приверженность пациентов к лечению, поэтому прерывистые схемы имеют преимущество в плане лучшей переносимости, более высокой степени приемлемости и меньшей частоты возникновения фармакологической зависимости [26].

Комбинированная гормональная контрацепция (КГК) может представлять собой альтернативу лечению. Основанием для применения КГК является блокада овуляторного скачка половых гормонов, поскольку предменструальные симптомы не наблюдаются вовремя ановуляторных циклов и исчезают при лечении агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) или после билатеральной оофорэктомии [3]. Наиболее эффективной КГК является комбинация прогестатена дроспиренона и этинилэстрадиола в схеме с более коротким безгормональным интервалом (4, а не 7 дней). Тем не менее, КГК может вызывать побочные эффекты, включая ухудшение настроения, особенно у уязвимых женщин (например, у тех, у кого ранее были диагностированы расстройства настроения, тревожность или расстройства пищевого поведения). Кроме того, КГК не подходит для женщин, планирующих беременность [17].

Все больше данных свидетельствует о том, что колебания овариальных гормонов (в частности, прогестерона) являются ключевыми факторами в развитии ПМС и ПМДР. Предполагается, что в основе механизма развития ПМДР лежит повышенная чувствительность к колебаниям уровня этого стероида [35].

Прогестерон взаимодействует с химическим составом центральной нервной системы (ЦНС), легко проходя через гематоэнцефалический барьер. Рецепторы прогестерона широко распространены в миндалине, гиппокампе, гипоталамусе и лобной коре. Еще в начале 1990-х годов, благодаря работам Halbreich U. и соавт. появилась гипотеза о том, что селективные модуляторы прогестероновых рецепторов (СПРМ) могут стать средством лечения ПМДР благодаря своему антагонистическому действию на рецепторы прогестерона. Первый исследуемый препарат, мифепристон, не показал эффективности в устранении симптомов тяжелого ПМС. Клинические исследования проводились рандомизированным методом, но имели некоторые недостатки в своем дизайне. Совсем недавно в качестве варианта терапии и облегчения симптомов у женщин с ПМДР был протестирован улипристал ацетат (УПА) в дозировке 5 мг/день, СПРМ второго поколения, применяемый также для экстренной контрацепции и лечения фибромиомы матки [11].

Проведенные многочисленные исследования показывают, что центральное влияние прогестерона на настроение во многом обусловлено его метаболитом аллопрегнанолоном — нейроактивным стероидом, который действует как сильный положительный модулятор рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). ГАМК является основным тормозным нейротрансмиттером в ЦНС и ключевым регулятором стресса, тревоги, состояния бдительности и судорог [40]. Вовлечение ГАМК-ергической системы в патофизиологию ПМС/ПМДР недавно вызвало растущий интерес к поиску новых методов лечения, направленных на устранение предменструальных симптомов.

В высоких концентрациях аллопрегнанолон может вызывать седативный эффект за счет активации рецепторов ГАМК, однако он может также вызывать парадоксальные реакции, проявляющиеся дисфорией у восприимчивых женщин. У женщин с тяжелой формой ПМС/ПМДР уровень аллопрегнанолона в плазме крови может находиться в пределах нормы, однако есть данные, свидетельствующие о снижении концентрации аллопрегнанолона и его предшественника прогестерона, а также о притупленной реакции на тест с ГнРГ в лютеиновую фазу менструального цикла [18,30].

Колебания аллопрегнанолона вызывают изменения в конформации рецептора ГАМК-A, достаточные для возникновения тревожных состояний у женщин с повышенной предрасположенностью. В свете этих данных учеными предпринимались попытки стабилизировать систему передачи сигналов аллопрегнанолона в целях разработки новых методов терапии ПМДР [33].

С целью модуляции баланса прогестерона и аллопрегнанолона был протестирован Дутастерид, ингибитор фермента 5-альфа-редуктазы, который превращает прогестерон в аллопрегнанолон. Как оказалось, этот препарат предотвращал повышение уровня аллопрегнанолона в лютеиновой фазе и улучшал большинство симптомов ПМДР, не оказывая при этом никакого влияния на здоровье женщин контрольной группы. Успех был настолько шутим, что В настоящее время дутастерид является потенциальным вариантом "off-label" для женщин, испытывающих побочные эффекты от СИОЗС или не получающих от них пользы [27].

Учитывая пластичность рецептора ГАМК-А, а именно, изменения в составе субъединиц и фармакологических свойствах в ответ на аллопрегнанолон у предрасположенных женщин, блокада действия аллопрегнанолон на рецептор ГАМК-А была изучена как возможный метод терапии ПМДР. Эффекты аллопрегнанолон могут быть смягчены его эндогенным изомером изоаллопрегнанолоном, стероидным модулирующим антагонистом рецептора ГАМК-А (GAMSA).

В ходе исследования фазы IIa женщины с ПМДР, получавшие сепранолон подкожно во время лютеиновой фазы, продемонстрировали значительное уменьшение симптомов настроения по сравнению с плацебо. Физические симптомы остались без изменений, а проблем с безопасностью не выявлено. В исследовании фазы IIb сепранолон в дозе 10 мг оказался более эффективным, чем 16 мг, что указывает на возможный бифазный эффект дозозависимой реакции [2, 6].

Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США был одобрен аллопрегнанолон (брексанолон) для лечения послеродовой депрессии (ППД) — расстройства, связанного с ПМС/ПМДР в контексте репродуктивной депрессии [28]. Высокий уровень аллопрегнанолон во время беременности оказывает защитное и стабилизирующее настроение воздействие, в то время как у восприимчивых женщин резкое снижение уровня аллопрегнанолон после отслойки плаценты при родах изменяет ГАМК-ергическую сигнализацию. Аналогичным образом, потенциально новыми препаратами для лечения ППД являются и другие положительные аллостерические модуляторы рецептора ГАМК-А., например, зуранолон и ганаксолон — нейроактивные стероиды, которые в настоящее время проходят испытания [7]. Вышеприведенные данные дают основание полагать, что для дальнейшего выяснения очевидных различий в эффектах аллопрегнанолон при ПМДР по сравнению с ППД, в будущих исследованиях обязательно будут учитываться женщины с обоими расстройствами, а также их генетические и эпигенетические данные, с тем, чтобы выявить надежные маркеры риска чувствительности к аллопрегнанолону [37].

Определенные генетические вариации могут предрасполагать к развитию ПМДР. В 2007 году была впервые продемонстрирована связь между ПМДР и вариантами рецептора эстрогена 1 (ESR1). Недавно Dubey и соавт. обнаружили, что гены эстроген-чувствительного эпигенетического комплекса ESC/E(Z) экспрессируются по-разному у женщин с ПМДР, что влияет на ответ на яичниковые стероиды через эпигенетические механизмы. Новые данные показывают, что у женщин с ПМДР наблюдаются ослабленный стрессовый ответ эндоплазматического ретикулума и измененный гомеостаз кальция, что повышает возбудимость нейронов [13]. Исследования на мышах выявили, что однонуклеотидный полиморфизм в гене BDNF вызывает тревожно-депрессивное поведение в ответ на эстрадиол, аналогичное наблюдаемому у женщин с ПМДР. Кроме того, была установлена связь между ПМДР и вариациями числа копий гена GABRB2, кодирующего субъединицу рецептора ГАМК-А. Эти данные могут помочь понять механизмы чувствительности к яичниковым стероидам и привести к разработке новых терапевтических подходов [23].

В настоящее время возникает интерес к определению того, вносит ли свой вклад в развитие ПМС/ПМДР повышенный иммунно-воспалительный ответ. Эстрадиол и прогестерон обладают противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, а их снижение в поздней лютеиновой фазе приводит к усилению окислительного стресса эндометрия и синтезу про воспалительных простагландинов, цитокинов, хемокинов и матричных металлопротеиназ [1]. Обширные исследования уже установили связь между хроническим воспалением и психиатрическими и соматическими расстройствами, имеющими общие признаки с тяжелым ПМС/ПМДР, включая депрессию, тревогу, мигрень и синдром хронической усталости. В последние годы в многочисленных исследованиях изучалась возможная связь между периферическим воспалением и ПМС/ПМДР, хотя полученные результаты выглядят противоречивыми [16].

Было обнаружено, что уровни про воспалительных интерлейкинов и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) в периферической крови повышены у женщин с ПМС [5]. Уровень С-реактивного белка (CRP), еще одного биомаркера воспаления, оказался положительно связан с выраженностью симптомов ПМС, в частности с настроением, поведением и болевой симптоматикой, однако новые исследования указывают на отсутствие значимого повышения периферического уровня CRP у женщин с ПМС. Более того, было выявлено повышение уровня острофазного белка гаптоглобина и компонентов комплемента C3 и C4 в плазме крови, хотя и не в пределах воспалительных показателей [38]. Интересен тот факт, что состояние микробиоты кишечника варьируется в течение менструального цикла и в зависимости от выраженности предменструальных симптомов.

Работы, исследовавшие уровень окислительного стресса у женщин с ПМС, немногочисленны и, в конечном итоге, приводят к противоречивым выводам. В них показано, что уровень

окислительного стресса не повышается у женщин с ПМС, хотя ранее Duvan и соавт. продемонстрировали снижение антиоксидантной способности плазмы в лютеиновую фазу менструального цикла у женщин с ПМС.

Более того, недавнее проспективное исследование показало, что концентрация антиоксидантных витаминов А, С и Е в сыворотке крови в целом не связана с симптомами или тяжестью ПМС, что подтверждает тезис о том, что использование антиоксидантных витаминов в качестве средства для лечения ПМС может быть безрезультатным [34].

С другой стороны, прием цинка проявил различные свойства в отношении воспаления и предменструальных симптомов. Он снижал тяжесть предменструальных симптомов и общую антиоксидантную способность у женщин с ПМС/ПМДР. Он также повышал уровень BDNF, известного регулятора нейrogenеза. Интересен тот факт, что цинк обладает множеством полезных эффектов, включая антиоксидантное, противовоспалительное и антидепрессивное действие, а его роль в качестве модулятора ПМС может проявляться через ингибирование экстрасинаптических рецепторов ГАМК-А [9].

В центре внимания последних исследований также оказались хемокины, которые уже были связаны с генерализованным тревожным расстройством, хроническим стрессом и потреблением пищи. По некоторым хемокинам (CCL2, CCL5 и CCL11) удалось предсказать более тяжелые симптомы ПМС, что указывает на возможную связь между маткой и функцией мозга через ось "матка-хемокины-мозг" [24].

Все больше доказательств указывают на то, что нейровоспаление, выраженное через ГАМК-ергическую систему, является этиологическим фактором ПМС/ПМДР. Исследования на людях ограничены, и большинство данных получено в ходе исследований на животных. Отмечается, что положительные аллостерические модуляторы рецептора ГАМК-А, такие как аллопрегнанонон, ослабляют влияние воспаления в животных моделях, в то время как ингибиторы активности рецептора ГАМК-А усиливают провоспалительные реакции. В этом контексте женщины с ПМДР, у которых изменены пластичность и чувствительность рецепторов ГАМК-А, проявляют неожиданный ГАМК-ергический ответ на аллостерические модуляторы и демонстрируют противоположное влияние на нейровоспаление по сравнению со здоровыми людьми [39].

Поскольку рецепторный канал ГАМК-А проницаем для хлоридов, изменение гомеостаза хлоридов в нейронах может быть причиной парадоксального ГАМК-ергического ответа на аллопрегнанонон, который наблюдается у чувствительных взрослых. Катион-хлоридные ко-транспортеры контролируют внутриклеточный градиент хлоридов в нейронах. Наиболее значимыми являются Na-K-2Cl ко-транспортер (NKCC1), опосредующий приток хлоридов, и K-Cl ко-транспортер изоформы 2 (KCC2), регулирующий отток хлоридов. В нормальной ЦНС взрослого человека доминирует направленный наружу насос KCC2, что позволяет поддерживать низкую внутриклеточную концентрацию хлоридов. Поэтому активация рецептора ГАМК-А вызывает приток хлоридов, что приводит к гиперполяризующему торможению. Через лиганд-зависимые ионные каналы рецептора ГАМК-А, ГАМК оказывает общее гиперполяризующее действие и ингибирующую роль в нейронах взрослого организма [39].

И наоборот, при неврологических состояниях, таких как судороги, нейропатическая боль или периферическое воспаление, микроглия и сенсорные волокна выделяют BDNF, который связывается с рецепторами тирозинкиназы В (TrkB) на нейронах и вызывает снижение активности насоса KCC2. В результате повышается внутриклеточная концентрация хлоридов, что приводит к изменению полярности ГАМК-ергической нейротрансмиссии, в результате чего ГАМК становится деполяризующим и возбуждающим. Согласно этим данным, генетические мутации, влияющие на функции хлоридного ко-транспортера, были связаны с тревожноподобным поведением и другими неврологическими заболеваниями у мышей. Интересно, что эстрогены модулируют ГАМК-ергический тонус через воздействие на хлоридный гомеостаз [31].

В частности, эстрадиол усиливает активность NKCC1 с последующим увеличением внутриклеточной концентрации хлоридов. Таким образом, действие рецепторов ГАМК-А вызывает выведение хлоридов из клетки, что приводит к деполяризации и гипервозбуждению. Это соответствует данным о том, что повышение уровня эстрадиола в лютеиновую фазу менструального цикла, по-видимому, провоцирует появление более негативных симптомов настроения. Соответственно, внутриклеточная концентрация хлорида должна учитываться при назначении лечения с использованием средств, модулирующих рецепторы ГАМК-А.

Если говорить о воспалении, то ГАМК-ергическая система играет важную роль в модуляции биологического ответа на стресс. Исследования на животных показали, что прием

аллопрегнанолон нормализует дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (НРА) благодаря седативным свойствам усиленной ГАМК-ергической передачи. Кроме того, аллопрегнанолон улучшает нейрогенез гиппокампа под влиянием хронического стресса [31].

Согласно исследованию Girdler et al. (2002), сильный стресс повышает уровень аллопрегнанолон и оказывает тормозящее действие на здоровых женщин, в то время как у больных ПМДР не наблюдается типичного всплеска аллопрегнанолон. Более того, было показано, что хронический стресс изменяет состав субъединиц рецепторов ГАМК-А и чувствительность к модуляторам. Так, женщины с ПМДР воспринимают повседневные события как более стрессовые и реагируют на стрессовые факторы повышенным возбуждением негативных чувств по сравнению с контрольной группой, при этом наблюдается замедленная и притупленная функция НРА, как и при других состояниях, связанных со стрессом [4].

Вместе с тем, для определения этиологической взаимосвязи между воспалением, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью и нейростероидной модуляцией ГАМК-ергической функции при ПМС/ПМДР необходимы более масштабные проспективные исследования. Эти исследования позволят определить, может ли воздействие на воспалительные пути способствовать уменьшению выраженности симптомов и улучшению качества жизни [15].

Кроме того, выявление причинно-следственной связи между хроническим воспалением и ПМС/ПМДР позволит рассматривать это расстройство репродуктивной системы как предвестник риска развития хронических заболеваний в будущем, учитывая данные о том, что у женщин с ПМС повышен риск развития гипертонии [20].

В последнее время все больше исследований посвящено изучению коморбидных состояний тяжелого ПМС/ПМДР, в результате которых была подтверждена тесная ассоциация с психическими расстройствами. Установлено, что женщины с тяжелым ПМС/ПМДР подвержены повышенному риску развития ППД и суицидальных настроений, у них чаще встречаются генерализованное тревожное расстройство, биполярное расстройство, расстройства пищевого поведения, аддиктивное поведение, такое как употребление никотина или алкоголя, а также плохое качество сна. Наличие травмирующих событий, физического и эмоционального насилия в детстве и посттравматического стрессового расстройства также коррелирует с ПМС/ПМДР [10].

Более того, личностные черты, особенно выраженный невротизм, и негативное отношение к менструации приводят к дисфункциональному копингу и дезадаптации к физиологическим изменениям менструального цикла, что определяет дистресс и функциональные нарушения. Исходя из этих данных, выявление характерных поведенческих и когнитивных особенностей, связанных с ПМС/ПМДР, имеет огромное значение для обеспечения надлежащего лечения с целью улучшения качества жизни [8].

Недавний систематический обзор литературы показал, что эффективными методами лечения ПМС/ПМДР являются психообразовательная и когнитивно-поведенческая терапия (КПТ). В частности, при легком и умеренном ПМС могут помочь техники релаксации и психообразование, а при тяжелом ПМС и ПМДР требуется индивидуальная когнитивно-поведенческая терапия (КПТ). Согласно результатам этого обзора, КПТ оказалась весьма эффективной при ПМС разной степени тяжести в популяции молодых женщин. Кроме того, первое испытание КПТ с использованием интернет-технологий доказало высокую эффективность в снижении симптомов ПМДР. Регулярные физические упражнения также доказали свою эффективность в устранении как физических, так и психологических симптомов легкого и тяжелого ПМС [19].

Заключение

Причины ПМС/ПМДР имеют сложный и многогранный характер. Согласно последним исследованиям, ключевую этиологическую роль играет измененная чувствительность ГАМК-ергической центральной тормозной системы к аллопрегнанолону. Генетическая и эпигенетическая предрасположенность также могут вносить свой вклад, а воспаление может представлять собой связующее звено между периферическим и комплексным неврологическим ответом на стрессовые факторы. Таким образом, в новом терапевтическом подходе к тяжелому ПМС/ПМДР задействованы нейротрансмиттерные системы мозга через модуляцию действия аллопрегнанолон на рецепторы ГАМК.

Предстоит провести дополнительные исследования, чтобы глубже понять роль нейровоспаления, разработать целевую противовоспалительную терапию и определить стратегии профилактики сопутствующего хронического воспалительного риска. Наконец, характеристика ПМС/ПМДР как

основного индикатора других коморбидных заболеваний могла бы позволить проводить своевременное и адекватное вмешательство для сохранения качества жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. AlAshqar A., Lulseged B., Mason-Otey A. et al. Oxidative Stress and Antioxidants in Uterine Fibroids: Pathophysiology and Clinical Implications //Antioxidants (Basel). 2023 Mar;26(12):4.
2. Bäckström T., Ekberg K., Hirschberg A. L. et al. A randomized, double-blind study on efficacy and safety of sepranolone in premenstrual dysphoric disorder //Psychoneuroendocrinology. 2021 Nov;133:105-426.
3. Barone J.C., Butler M.P., Ross A. et al. A scoping review of hormonal clinical trials in menstrual cycle-related brain disorders: Studies in premenstrual mood disorder, menstrual migraine, and catamenial epilepsy //Front Neuroendocrinol. 2023 Oct;71:101098.
4. Beddig T., Reinhard I., Kuehner C. et al. Stress, mood, and cortisol during daily life in women with Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD) //Psychoneuroendocrinology. 2019 Nov;109:104372.
5. Bertone-Johnson E. R. Chronic Inflammation and Premenstrual Syndrome: A Missing Link Found? //J Womens Health (Larchmt). 2016 Sep;25(9):857-8.
6. Bixo M., Ekberg K., Poromaa I. S. et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with the GABA(A) receptor modulating steroid antagonist Sepranolone (UC1010)-A randomized controlled trial //Psychoneuroendocrinology. 2017 Jun;80:46-55.
7. Cao S., Jones M., Tooth L. et al. Does premenstrual syndrome before pregnancy increase the risk of postpartum depression? Findings from the Australian Longitudinal Study on Women's Health //J Affect Disord. 2021 Jan;15(279):143-148.
8. Carlini S.V., Lanza di Scalea T., McNally S.T. et al. Management of Premenstrual Dysphoric Disorder: A Scoping Review //Int J Womens Health. 2022;14:1783-1801.
9. Carver C.M., Chuang S.H., Reddy D.S. et al. Zinc Selectively Blocks Neurosteroid-Sensitive Extrasynaptic δ GABAA Receptors in the Hippocampus //J Neurosci. 2016 Aug;36(31):8070-7.
10. Chan J.H., Lo C., Hsu C.D. et al. Premenstrual dysphoric symptoms and lifetime suicide experiences in patients with mood disorder //Gen Hosp Psychiatry. 2021 Jul-Aug;71:82-87.
11. Comasco E., Kopp Kallner H., Bixo M. et al. Ulipristal Acetate for Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder: A Proof-of-Concept Randomized Controlled Trial //Am J Psychiatry. 2021 Mar 1;178(3):256-265.
12. de Carvalho A. B., Cardoso T. A., Mondin T. C. et al. Prevalence and factors associated with Premenstrual Dysphoric Disorder: A community sample of young adult women //Psychiatry Res. 2018 Oct; 268:42-45.
13. Dubey N., Hoffman J. F., Schuebel K. et al. The ESC/E(Z) complex, an effector of response to ovarian steroids, manifests an intrinsic difference in cells from women with premenstrual dysphoric disorder //Mol Psychiatry. 2017; Aug; 22(8):1172-1184.
14. Gollapudi M., Thomas A., Yogarajah A. et al. Understanding the Interplay Between Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD) and Female Sexual Dysfunction (FSD) //Cureus. 2024 Jun;16(6):e62788.
15. Granda D., Szmidi M. K., Kaluza J. et al. 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; 10(4).
16. Hamidovic A., Mumford S., Schisterman E. et al. Neuroactive steroid hormone trajectories across the menstrual cycle in premenstrual dysphoric disorder (PMDD): the PHASE study //Mol Psychiatry. 2024 Apr 25.
17. Hantsoo L., Sajid H., Murphy L. et al. Patient Experiences of Health Care Providers in Premenstrual Dysphoric Disorder: Examining the Role of Provider Specialty //J Womens Health (Larchmt). 2022 Jan; 31(1):100-109.
18. Kaltsouni E., Fisher P. M., Dubol M. et al. Brain reactivity during aggressive response in women with premenstrual dysphoric disorder treated with a selective progesterone receptor modulator //Neuropsychopharmacology. 2021 Jul; 46(8):1460-1467.
19. Kancheva Landolt N., Ivanov K. et al. Short report: cognitive behavioral therapy - a primary mode for premenstrual syndrome management: systematic literature review //Psychol Health Med. 2021 Dec; 26(10):1282-1293.
20. Kazzi B., Shankar B., Elder-Odame P. et al. A Woman's Heart: Improving Uptake and Awareness of Cardiovascular Screening for Middle-Aged Populations //Int J Womens Health. 2023;15:1171-1183.

21. Kues J. N., Janda C., Kleinstäuber M. et al. How to measure the impact of premenstrual symptoms? Development and validation of the German PMS-Impact Questionnaire //Women Health. 2016 Oct; 56(7):807-26.
22. Lanza di Scalea T., Pearlstein T. et al. Premenstrual Dysphoric Disorder //Med Clin North Am. 2019 Jul; 103(4):613-628.
23. Li H. J., Goff A., Rudzinkas S. A. et al. Altered estradiol-dependent cellular Ca(2+) homeostasis and endoplasmic reticulum stress response in Premenstrual Dysphoric Disorder //Mol Psychiatry. 2021 Nov; 26(11):6963-6974.
24. Maes M., Abe Y., Sirichokchatchawan W. et al. The Cytokine, Chemokine, and Growth Factor Network of Prenatal Depression //Brain Sci. 2023 Apr 26;13:5.
25. Marais-Thomas H., Chapelle F., de Vaux-Boitoutzet V. et al. [Premenstrual dysphoric disorder (PMDD): Drug and psychotherapeutique management, a literature review] //Encephale. 2024 Apr; 50(2):211-232.
26. Marjoribanks J., Brown J., O'Brien P. M. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome //Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 7;6: Cd001396.
27. Martinez P. E., Rubinow D. R., Nieman L. K. et al. 5 α -Reductase Inhibition Prevents the Luteal Phase Increase in Plasma Allopregnanolone Levels and Mitigates Symptoms in Women with Premenstrual Dysphoric Disorder //Neuropsychopharmacology. 2016 Mar; 41(4):1093-102.
28. Meltzer-Brody S., Colquhoun H., Riesenbergr R. et al. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials //Lancet. 2018 Sep 22; 392(10152):1058-1070.
29. Modzelewski S., Oracz A., Żukow X. et al. Premenstrual syndrome: new insights into etiology and review of treatment methods //Front Psychiatry. 2024;15:1363875.
30. Nguyen T. V., Reuter J. M., Gaikwad N. W. et al. The steroid metabolome in women with premenstrual dysphoric disorder during GnRH agonist-induced ovarian suppression: effects of estradiol and progesterone addback //Transl Psychiatry. 2017 Aug 8; 7(8):e1193.
31. Pressey J. C., de Saint-Rome M., Raveendran V. A. et al. Chloride transporters controlling neuronal excitability //Physiol Rev. 2023 Apr 1; 103(2):1095-1135.
32. Reilly T. J., Patel S., Unachukwu I. C. et al. The prevalence of premenstrual dysphoric disorder: Systematic review and meta-analysis //J Affect Disord. 2024. Mar 15; 349:534-540.
33. Rubinow D. R. et al. One Small Step for PMDD, One Large Step for Affective Disorders //Am J Psychiatry. 2021 Mar 1; 178(3):215-217.
34. Sultana A., Heyat M. B. B., Rahman K. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Premenstrual Syndrome with Special Emphasis on Herbal Medicine and Nutritional Supplements //Pharmaceuticals (Basel). 2022 Nov 8; 15(11).
35. Sundström-Poromaa I., Comasco E., Sumner R. et al. Progesterone - Friend or foe? //Front Neuroendocrinol. 2020. Oct;59:100856.
36. Takeda T. Premenstrual disorders: Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder //J Obstet Gynaecol Res. 2023 Feb; 49(2):510-518.
37. Verbe J., Dubertret C., El-Hage W. et al. [GABAergic approach of postpartum depression: A translational review of literature] //Encephale. 2020 Apr; 46(2):123-134.
38. Watters M., Martínez-Aguilar R., Maybin J. A. et al. The Menstrual Endometrium: From Physiology to Future Treatments //Front Reprod Health. 2021;3:794352.
39. Wu C., Qin X., Du H. et al. The immunological function of GABAergic system //Front Biosci (Landmark Ed). 2017 Mar 1;22(7):1162-1172.
40. Zorumski C. F., Paul S. M., Covey D. F. et al. Neurosteroids as novel antidepressants and anxiolytics: GABA-A receptors and beyond //Neurobiol Stress. 2019 Nov;11:100196.

Поступила 20.09.2024