

Материал поступил в редакцию: 19-06-2014
Материал принят к печати: 29-07-2014
УДК 616.53-002.25-092:612.18:577.27

Immunoregulatory function of pathogenetic significant hormones in acne

Tsoy N.O., Tsoy O.G.

Astana Medical University, Astana city, Kazakhstan

This article summarizes literature data on the immunomodulatory effect of hormones involved in the pathogenesis of acne: testosterone, progesterone, prolactin. Examined the immunological effects in animals and humans, when failure or ultrahigh concentration and under conditions in vitro.

Keywords: cellular and humoral immunity, phagocytosis, interleukins (cytokines), testosterone, progesterone, prolactin

J Clin Med Kaz 2014; 2(32): 26-32

Автор для корреспонденции: Цой О.Г., д.м.н., профессор, АО «Медицинский университет Астана», тел.: 8-701-616-62-51, e-mail: oleg_tsoy@rambler.ru

БЕЗЕУ АУРУЫ КЕЗІНДЕ ПАТОГЕНДІ ЕЛЕУЛІ ГОРМОНДАРДЫҢ ИММУНДЫ РЕТТЕУ ҚЫЗМЕТІ

Цой Н.О., Цой О.Г.

Астана медициналық университеті, Астана қ., Қазақстан

Акне патогенезіне қатысушы гормондардың: тестостеронның, прогестеронның, пролактиннің иммундық модельдеу әсері туралы әдебиеттің деректері келтіріледі. Жануарлар мен адам ағзасында олар жеткіліксіз болғанда немесе өте жоғары шоғырланған кезде, сондай-ақ in vitro жағдайындағы иммунологиялық салдары қарастырылған.

Маңызды сөздер: иммунитеттің жасушалық тізбегі және иммунитеттің гуморалдық тізбегі, фагоцитоз, интерлейкиндер (цитокиндер), тестостерон, прогестерон, пролактин.

ИММУНОРЕГУЛЯТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ПРИ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ ГОРМОНОВ

Цой Н.О., Цой О.Г.

Медицинский университет Астана, г.Астана, Казахстан

Приводятся данные литературы об иммуномодулирующем действии гормонов, участвующих в патогенезе акне: тестостерона, прогестерона, пролактина. Рассмотрены иммунологические последствия в организме животных и человека при их недостаточности или сверхвысоких концентрациях, а также в условиях in vitro.

Ключевые слова: клеточное звено иммунитета, и гуморальное звено иммунитета, фагоцитоз, интерлейкины (цитокины), тестостерон, прогестерон, пролактин.

Абсолютное большинство дерматовенерологов считают акне – андрогениндуцированной дерматопатией. Высокий уровень андрогенов стимулирует секреторную активность себоцитов сальных желез кожи. Генетически детерминированная повышенная чувствительность их мембранных рецепторов, при непосредственном участии 5- α -редуктазы и других ферментов, преобразует тестостерон (ТС) в его активный метаболит – дегидротестостерон (ДГТС) [1]. Конверсия ТС в ДГТС у больных акне может быть повышена в 20-30 раз [2]. Увеличение количества активно секреторирующих сальных желез приводит к усилению себореи и усилению высыпаний акне [3]. Однако, по данным ряда авторов, уровень андрогенов в плазме крови и в моче больных угревой болезнью может находиться в пределах нормальных колебаний [2,4,5]. Таким образом, у больных акне имеется абсолютная генетически обусловленная гиперандрогения [2,6], либо относительная - повышенная чувствительность рецепторов сальных желез к нормальному или даже сниженному уровню андрогенов в организме [1,2,6-8]. По данным В.И. Альбановой и М.В. Шишкова [2], у 50-75% женщин с акне уровень ТС в крови низкий, что авторы объясняют низкой концентрацией тестостеронсвязывающего глобулина, без повышения общего ТС. Это, по их мнению, характерно для тяжелых форм угревой болезни.

Общеизвестно, что гормональная регуляция секреторной функции сальных кожных желез реализуется на уровне гипоталамуса, гипофиза, коры надпочечников, а также половых желез [8].

Считается, что подавляет секрецию ТС эстрогены (Е), их преобладание в организме приводит к уменьшению действия андрогенов. Однако их эффекты выражены значительно меньше, чем эффекты андрогенов [9]. Тем не менее, В.И. Альбанова и М.В. Шишков [2] считают, что в гормональном равновесии: андрогены + гестагены (прогестерон) / эстрогены уменьшение величины знаменателя или увеличение числителя предполагает возникновение угрей. Авторы указывают, что эстрогены у женщин усиливают в печени синтез глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что приводит к уменьшению содержания свободного ТС (св. ТС). Помимо этого, эстрогены ингибируют синтез андрогенов в яичниках посредством непосредственного подавления секреции гонадотропинов.

Наряду с вышеприведенными патогенетическими механизмами развития угревой болезни, хорошо известны при данной патологии нарушения иммунологической реактивности, касающиеся всех звеньев иммунной системы и факторов неспецифической резистентности организма. При глубоких формах акне имеет место вторичный иммунодефицит. Причем максимальный уровень нарушений состояния реактивности организма соответствует клинически наиболее выраженным угрям. В настоящее время не вызывает сомнений, что кожа представляет собой самостоятельный орган иммунной системы, где реализуются все гуморальные и клеточные иммунные реакции [9]. Насколько при этом нарушения гормонального гомеостаза участвуют в реакциях формирования иммунного дисбаланса – вопрос остается спорным. Хотя иммунорегуляторная роль половых стероидных гормонов хорошо известна. Ниже приводятся

данные доступной литературы о влиянии на функции иммунной системы и факторов неспецифической резистентности интересующих нас гормонов: тестостерона (ТС), прогестерона (ПГС), пролактина (ПРЛ).

Неоднородность клеточного состава крови у лиц разного пола и возраста объясняется выраженным влиянием половых гормонов (андрогенов, эстрогенов, ингибина, активина и др.) [10-12].

Гормональная регуляция гемо- и иммунопоэза является биологической закономерностью, сформированной в процессе филогенеза [13].

Ядерные (внутриклеточные) рецепторы стероидных половых гормонов имеются в органах иммунной системы и иммунокомпетентных клетках (ИКК) - лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах.

Половые стероиды, являясь плейотропными гормонами, осуществляют свои эффекты через специфические рецепторы, а также влияют на развитие, созревание, дифференцировку, активацию и гибель иммунокомпетентных клеток. Доказано, что половые стероидные гормоны могут регулировать способность зрелых эффекторных лимфоидных клеток к реализации иммунного ответа [14-18].

У млекопитающих половые различия морфологии и функциональной активности иммунной системы хорошо известны. У самок лабораторных животных достоверно больше масса селезенки и содержащейся в ней лимфоидной ткани, В-лимфоцитов, антителообразующих клеток (АОК) при иммунизации, продукция интерлейкинов (ИЛ) и γ -интерферона; выше иммунный ответ, чем у самцов. Аутоиммунным заболеваниям также чаще подвержены особи женского пола [12].

Из клинических наблюдений хорошо известны половые различия в возникновении заболеваний, связанных с нарушениями регуляции иммунитета, а случаи положительного влияния беременности на течение болезни свидетельствуют о том, что эндокринные механизмы являются важными в иммунопатогенезе этих нарушений.

В 80-90 годы прошлого столетия было выполнено большое количество экспериментальных исследований по выяснению действия *in vitro* и *in vivo* различных половых гормонов на иммунные реакции, функции органов и клеток иммунной системы. Характерным для этих работ является как значительные расхождения результатов исследований, так и их трактовка.

Судить о регулирующем влиянии того или иного гормона на пролиферативный потенциал, функциональную активность и метаболический статус клеток можно используя различные методологические подходы. Ведущим является – «метод выключения», реализующийся на практике с помощью моделей гормонодефицитных эндокринопатий [19]. Благодаря именно данному исследовательскому подходу, в науке появились такие понятия как гормонозависимые биохимические реакции и процессы, гормонозависимая пролиферация и дифференцировка клеток, гормонозависимая экспрессия генов и др. [21].

Этот метод, как и любой другой метод, может таить в себе возможности ошибок. Однако они устраняемы с помощью экспериментальной гормонотерапии, проводимой животным и людям с той или иной гор-

монодефицитной эндокринопатией. Если подобная заместительная терапия отменяет эффекты, связанные с не недостатком гормона, если к тому же доказана соответствующая чувствительность клеток к исследуемому гормону в условиях *in vitro*, найдены специфические рецепторы, посредники, то вывод о гормонозависимости (либо гормоноконтролируемости) клеток, определенных клеточных процессов и реакций считается достаточно обоснованным [19,22].

Существуют и гормоны-ингибиторы, осуществляющие тормозную регуляцию тех же процессов [10,21,22]. В отсутствии их клеточные функции и отдельные реакции могут усиливаться. Известно, что один и тот же гормон в отношении одних клеток и процессов может выступать как стимулятор, а в отношении других – как ингибитор, контролирующей (сдерживающей) ту или иную функцию, процесс) [10,19,21,23]. Такие функции, процессы принято обозначать как гормоноконтролируемые [24].

Тестостерону отводится ведущая роль в генезе акне. Хотя, по данным В.Н. Гурьева [25], у женщин повышенный уровень ТС не сочетается со степенью тяжести клинических проявлений заболевания.

Есть данные, что ТС, как и ПРЛ, усиливают продукцию эритропоэтина и его стимулирующее действие на кроветворение [26]. Причем эритропоэтин индуцирует не только эритроидную, но и мегакариоцитарную дифференцировку или пролиферацию, при обязательном участии интерлейкина-3 (IL-3), вырабатываемого индукторными Т-лимфоцитами (Тd-лимфоцитами – разновидностью Т-хелперов) [27].

Сведения литературы о влиянии андрогенов на иммунологическую реактивность организма весьма противоречивы. С одной стороны, установлено, что реализация нормального иммунного ответа осуществляется при физиологическом уровне ТС в крови. У рептилий весной содержание Th1-+ тимоцитов стабильное, но снижается осенью и зимой, когда уровень андрогена в крови также уменьшается [28]. Так, при снижении концентрации ТС в крови, обусловленной любой причиной (возрастная инволюция семенников, хирургическая кастрация, действие больших доз антигенов и др.), уровень иммунной реактивности у мышей также снижается [29]. У мужчин с гипогонадизмом резко снижено количество Т-лимфоцитов; при этом имеет место средняя (заметная) прямая корреляционная связь между названным показателем и уровнем ТС в крови. Установлена средней интенсивности обратная корреляционная связь между концентрацией ТС в крови и степенью бластной трансформации лимфоцитов с ФГА; повышенный уровень иммуноглобулина А [30]. В опытах *in vitro* ТС стимулирует выработку гормона тимулина тканью вилочковой железы человека [31]. Метаболиты дегидроэпиандростенола (ДГЭС) - андростендиол (АСД) и андростенстриол (АСТ) повышают резистентность к инфекции; кроме того, последний усиливает пролиферативный ответ лимфоцитов селезенки мышей, стимулированный конкавалином (Кон) и липополисахаридом (ЛПС) [29].

С другой стороны, именно с андрогенами связывают возрастную инволюцию тимуса в период полового созревания, когда в лимфоидных клетках этого органа, одновременно с повышением названных гормонов в организме, существенно увеличивается уровень специфического связывания ТС [32].

Экспериментальными исследованиями доказано, что андрогенам присущ тимолитический эффект [33]; кастрация подавляет атрофию тимуса [34].

Установлено, что альвеолярные макрофаги (МФ), секретируя андрогены, моделируют функции этих клеток [35]. Дегидротестостерон снижает продукцию МФ отдельных лимфокинов: IL-4, IL-5, а также интерферона. Возможно, это объясняется содержанием в МФ 5 α -редуктазы, превращающей ТС в дегидротестостерон [36].

ТС у мышей стимулирует активность стволовых клеток костного мозга [37]. Однако усиление дифференцировки этих направлено в сторону эритроидного ряда. Тогда как образование В-лимфоцитов замедляется, снижается их общее количество в селезенке и костном мозге; ингибируется усиление тимусзависимого иммунного ответа [30,38].

Имеющиеся в литературе сведения относительно иммунодепрессивных механизмов воздействия андрогенов на лимфоидную ткань противоречивы и не всегда убедительны.

Выраженное и длительное снижение числа В-лимфоцитов в центральных и периферических органах иммунной системы, посредством введения в организм высоких доз экзогенного ТС, скорее всего, объясняется нарушением процессов дифференцировки стволовых клеток костного мозга в направлении В-лимфоцитов с одновременным торможением миграции этих клеток в селезенку [30,39].

Однако в продуктивную фазу иммунного ответа тестостерона пропионат не оказывает влияния на кооперативное взаимодействие Т- и В-лимфоцитов, повышает колониобразование [30].

И.К. Андреева с соавт. [39] предполагают, что одним из возможных механизмов воздействия ТС на лимфоидную ткань является – опосредованное им увеличение выброса в кровь кортикостероидных гормонов (КС-Г), лимфолитические и иммунодепрессивные свойства которых общеизвестны. Однако авторы тут же отмечают, что повышение уровня эндогенных ГК в крови сопровождается перераспределением В-лимфоцитов между лимфоидными органами, которое по своему характеру не совпадает с таковым, наблюдаемым при введении ТС, как по органному расселению, так и по срокам реализации.

Кроме того, ТС и 5 α -дегидротестостерон в цитозоле тимуса конкурентно ингибируют ГК-рецепторы при действии дексаметазона [38], т.е., по сути, проявляют антиглюкокортикоидное действие. Аналогичным эффектом обладают Э и андрогены печени [40].

Основные иммуномодулирующие реакции высоких дозах андрогенов и при их недостатке представлены в таблице 1.

Таблица 1. Основные иммуномодулирующие реакции высоких дозах андрогенов и при их недостатке

Высокая концентрация (преждевременное половое созревание; гиперплазия и опухоли надпочечников; экстрагонадные гонадотропин-продуцирующие опухоли у мужчин; заболевания трофобласта при беременности; феминизация; гирсутизм; регулярный прием барбитуратов, пероральных контрацептивов и др.).	Недостаточность (первичный и вторичный гипогонадизм; печеночная недостаточность; уремия; миотоническая дистрофия; синдром Клайнфелтера; крипторхизм; синдром Каллмана; синдром Дауна; регулярный прием андрогенных и глюкокортикоидных препаратов (у женщин), дигоксина и алкоголя (у мужчин), фенотиазинов, спиролактона и др.)
<ul style="list-style-type: none"> - возрастная инволюция тимуса в период полового созревания; - стимуляция выработки тимулина; - усиление пролиферативного ответа митогенстимулированных лимфоцитов; - ингибция Т-звена иммунитета; - снижение образования В-лимфоцитов; - снижение продукции IL-4, IL-5, интерферона. 	<ul style="list-style-type: none"> - резкое уменьшение Т-лимфоцитов; - усиление бластной трансформации лимфоцитов на ФГА-стимуляцию; - повышение уровня IgA.

Прогестерону (ПГС), наряду с ТС, отводится основная патогенетическая роль при угревой болезни.

По данным В.Н. Гурьева [26], у женщин с угревой болезнью имеется достоверная положительная корреляционная связь между степенью выраженности клинической картины и уровнем ПГС вне зависимости от возраста и конституции. Повышенное содержание ТС является фоном, способствующим развитию акне, тогда как прогестерон – главный патогенетический фактор, определяющий тяжесть течения.

Как и вышеописанный ТС, ПГС в малых дозах *in vitro* стимулирует индуцированную ФГА РБТЛ, а в больших концентрациях, наоборот, угнетает пролиферативный ответ лимфоцитов. Кроме того, блокирует миграцию цитотоксических лимфоцитов, но не активность сенсibilизированных клеток.

Помимо блокирования Т-клеточного созревания в тимусе, ПГС подавляет пролиферацию лимфоцитов, стимулированных митогенами и аллогенными клетками [41]; угнетает реакции клеточной цитотоксичности [42]. Так, удаление 95% ПГС из сыворотки беременных приводит к потере 80% ее депрессивного влияния на цитотоксичность [43]. Последнее во многом обусловлено активацией синтеза γ/β Т-лимфоцитами прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (PIBF) [44].

Иммуносупрессивный эффект ПГС установлен в ряде экспериментальных исследований. Это, в частности, подтверждается данными об ингибировании включения тимидина в МНК периферической крови человека [45], активации продукции ПГФ 2 α клетками интактной селезенки [46]. Так же как и Э, ПГС дозозависимо угнетает активность NK-клеток *in vitro*.

ПГС меняет Th1/Th2 баланс: усиливает формирование Th2-клеток, продуцирующих IL-10, и подавляет развитие Th1-лимфоцитов (возможно, через IL-10), который ингибирует синтез IL-12 антигенпрезентирующими клетками [47].

Секреция моноцитами *in vitro* биологически активного IL-1 зависит от уровня ПГС в крови: у женщины она выше во время лютеиновой фазы цикла, чем во время преовулярной фазы и III триместра беременности.

Влияние ПГС на процессы фагоцитоза противоположно действию Э. ПГС в концентрациях, регистрируемых при беременности, снижает активность НГ мышей в отношении *Candida albicans*, индуцированную предварительным введением E2 [48]. В опытах *in vivo* гормон оказывал достоверное подавляющее воздействие на клиренс МФ селезенки чужеродных эритроцитов, покрытых IgG [49]; причиной тому было снижение плотности Fc γ -рецепторов на фагоцитах. ПГС также угнетает процессы внутриклеточной бактерицидности. В физиологических дозах блокирует «респираторный взрыв» (по данным НСТ-теста), существенно нарушает реакции йодирования в лейкоцитах [50].

ПГС стимулирует переваривающую способность лейкоцитов у кроликов в отношении золотистого стафилококка, не влияя на комплементарную и бактерицидную активность сыворотки крови.

Обобщая вышеприведенное, следует указать основные иммуносупрессивные эффекты высоких доз ПГС:

- инволюция тимуса;
- нарушение процессов дифференцировки Т-лимфоцитов;
- подавление митогенстимулированной пролиферации лимфоцитов;
- угнетение реакции клеточной цитотоксичности;
- изменение Th1/Th2 баланса: усиление формирования Th2-клеток, продуцирующих IL-10, и подавление Th1-лимфоцитов;
- значительное снижение фагоцитарной активности кислородзависимого метаболизма НГ и макрофагов.

Таким образом, во время беременности ПГС выступает в роли естественного иммунодепрессанта: подавляет развитие Т-лимфоцитов, угнетает их пролиферативный эффект, блокирует реакции клеточной цитотоксичности, снижает эффективность фагоцитоза.

Пролактин (ПРЛ) не является стероидным гормоном, относится к семейству соматотропина, помимо аденогипофиза, может синтезироваться ИКК и не имеет принципиального значения для развития и становления иммунной системы [51]. Вместе с тем, установлена

важная роль гормонов пролактиновой группы в защите лимфоидной ткани при стрессе. На фоне воздействия стрессорных факторов

Увеличивается секреция питуитарного ПРЛ [52], а повышение его секреции гипофизом идет параллельно с высвобождением кортикотропин-рилизинг гормона [53].

Е.А. Немирович-Данченко с соавт. [54] установили, что ПРЛ увеличивает продукцию лимфоцитаактивирующих факторов (ЛАФ) макрофагами и повышает интенсивность РБТЛ в ответ на комитогенное действие ИЛ-1 β при холодовом стрессе. По мнению авторов, это можно рассматривать в качестве основных механизмов иммунопротекторного действия ПРЛ.

У гипофизэктомированных крыс ПРЛ усиливает угнетенную спонтанную пролиферацию костномозговых клеток *in vivo* и *in vitro* [55].

In vitro ПРЛ является антагонистом стрессорных гормонов (в частности, дексаметозона) в отношении лимфоцитов [56]. При этом защитный эффект реализуется через активацию протеина Stat 5, который в активированной (фосфорилированной) форме способен взаимодействовать с цитоплазматическим комплексом глюкокортикоидного рецептора, что блокирует доступ к глюкокортикоид-отвечающему элементу на молекуле ДНК. В результате связывания ГК – рецептор уровень его сигнала снижается на 75%, при этом усиливается секреция Stat 5–отвечающего элемента ДНК на Stat 5 [57].

Эндогенная пролактинемия сопровождается повышенной активностью макрофагов [58].

Протективное действие ПРЛ установлено при стресс-индуцированных язвах желудка [59] и геморрагическом шоке [16].

Приведенные противоположные дозозависимые эффекты половых гормонов в отношении клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также факторов неспецифической резистентности организма, по-видимому, можно объяснить способностью комплекса гормон-рецептор активировать новые гены при действии доз, значительно превышающих верхние пределы нормальных колебаний [27]. Кроме того, известно, что, несмотря на специфические рецепторы, каждый стероидный гормон может регулировать не только концентрацию своих собственных рецепторов, обеспечивая двухступенчатый механизм транслокации, но и модулируют также концентрацию рецепторов других стероидов, т.е. реагировать с ними. Так, андрогены при высоких концентрациях могут конкурировать с эстрогенами за связывание достаточно высокоаффинными рецепторами эстрогенов. Рецепторы андрогенов вообще проявляют высокое сродство к большому числу стероидов. Есть также мнение, что, вероятно, стероидные гормоны могут проявлять свое действие через поверхность клетки, без проникновения в ядро. И, наконец, известно о большей или меньшей специфичности к рецепторам аналогов стероидов и синтетических веществ нестероидной природы, но обладающих активностью стероидов [60].

Нельзя не отметить, что в последние десятилетия публикуется заметно меньше экспериментальных и клинических работ, посвященных иммуномодулирующей роли половых гормонов в норме и патологии.

Отчасти, это можно объяснить тем фактом, что

большинство клинических иммунологов, совершенно обосновано, не приемлют возможность применения половых стероидных препаратов в качестве иммуномодуляторов. В настоящее время успехи фундаментальной и прикладной иммунологии, позволили создать целую индустрию промышленного производства самых различных высокоэффективных иммуностропных лекарственных средств, которые включены в формуляры фармакотерапии практически всех заболеваний и патологических синдромов, сопровождающихся иммунодефицитными состояниями, а также аллергической и аутоиммунной патологии. Арсенал их постоянно совершенствуется и обновляется как в сторону конструирования препаратов полипотентного действия, так и целенаправленного селективного. Из гормональных лекарственных средств наиболее широко применяемыми до настоящего времени остаются кортикостероидные препараты, обладающие выраженным иммунодепрессорным эффектом.

Э, ПГС, ТС не обладают глюкокортикоидной активностью, но проявляют высокую конкурентную способность к истинным глюкокортикоидам (ГК) за глюкокортикоидные рецепторы в клетках тканей-мишеней, и, таким образом, могут ингибировать глюкокортикоидный эффект. Однако они проявляют специфическое биологическое действие, поэтому имеется лишь чисто теоретическая возможность использования их при различных острых заболеваниях с целью предупреждения глюкокортикоидиндуцированных нарушений морфологии и функции лимфоидной ткани и тех последствий, которые связаны с депрессией иммунной реактивности в клинике неотложных состояний [61].

Скорее всего, аналогичные показания приемлемы при мастопатиях, эстрогензависимых злокачественных опухолях молочной железы, раке матки, гипернефроме, болезни Ходжкина, лейкозах. Традиционная иммунокоррекция в этих случаях при необходимости должна проводиться после обязательного определения уровня эндогенных половых стероидных гормонов в организме, не говоря уже о гормональной терапии. Причем, нужны сведения об уровне всех стероидных половых гормонов, т.к. гормоны одного семейства могут конкурировать между собой за места связывания с ядерными рецепторами и, таким образом, имитировать гормональные эффекты друг друга [10].

Обобщая данные доступной литературы о иммуномодулирующих свойствах половых гормонов, считаем возможным сформулировать следующие основные заключения.

Во-первых, реализация адаптационных реакций иммунной системы осуществляется в условиях адекватного гомеостаза стероидных половых гормонов, любые изменения которого приводят к изменению иммунологической реактивности.

Во-вторых, стероидные гормоны одного семейства могут конкурировать между собой за места связывания с ядерными рецепторами и, таким образом, имитировать гормональные эффекты друг друга.

Третье, иммуномодулирующее действие эндогенных половых стероидов зависит от их уровня в организме, а вводимых гормональных препаратов от дозы и фармакологических характеристик.

Четвертое, высокие фармакологические дозы экзогенных половых гормонов и их синтетических аналогов оказывают игибирующее воздействие на формирование тимусзависимого иммунного ответа.

Пятое, физиологический уровень ТС в организме участвует в гормональной регуляции функций иммунной системы, тогда как гипертестостеронемия оказывает многокомпонентное иммунодепрессивное действие.

Шестое, стресс-индуцированный гормон – пролактин обладает выраженным протективным действием в

отношении лимфолитического эффекта кортикостероидов.

И последнее, высокий уровень ПГС в организме, как это имеет место при нормально протекающей беременности, а также эндогенной либо фармакологически вызванной гиперпрогестеронемии, сопровождается иммунодепрессией: подавляется развитие Т-лимфоцитов, угнетается их пролиферативный эффект, блокируются реакции клеточной цитотоксичности, снижением эффективности фагоцитоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lucky A. W. Hormonal correlated of acne hirsutism // *Am. J. Med.* – 1995. – Jan. – P. 889-894.
2. Альбанова В.И., Шишкова М.В. УГРИ. Патогенез, клиника, лечение. – М.: «Изд.-во БИНОМ». - 2009. – 112 с.
3. Descriptive epidemiological Study of acne on scholar pupils in France during autumn 1996/Daniel F., Dreno B., Poll F. et al. // *Ann. Dermatol. Venerol.* – 2000. – Mar. V. 127, № 3. – P. 273-278.
4. Meynadier J. Efficacy and safety of two zinc gluconate regimens in a treatment of inflammatory acne // *Eur. J. Dermatol.* – 2000. – Jun. – V. 10, № 4. – P. 269-273.
5. Walton S., Wyatt E.H., Cunliffe W.J. Genetic control of sebum excretion and acne – a twin study // *Br. J. Dermatol.* – 2 part. – 1995. – Feb. – P. 181-184.
6. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. – М.: ООО «ЮТКОМ», 2009. – 288 с.
7. Дарвей Э., Чу Г. Акне: Карманный справочник. – М.: МЕДпресс-информ., 2005. – 48 с.
8. Акне и розацеа / Под ред. Н.Н. Потекаева. – М.: «Изд.-во БИНОМ», 2007. – 216 с.
9. Воробьев В.М. Применение антибиотиков, аутовакцин и тималина в терапии больных вульгарными угрями и состоянии реактивности организма: Автореф. дисс. ... к.м.н. – М., 1988. – 23 с.
10. Славянская Т. А. Иммунология кожи и дерматокосметология: проблемы и перспективы // *Int. J. on Immunorehabilit.* – 2004. – Т. 6. - № 1. – С. 30-31.
11. Розен В.Б. Основы эндокринологии/3-е изд., перераб. и доп. - М.:Изд.-во МГУ,1994. - 384 с.
12. Hirahara H., Ogawa M., Kimura M. et al. Glucocorticoid independence of acute thymic involution induced by lymphotoxin and estrogen// *Cell. Immunol.*-1994.-Vol. 153.-P. 401-412.
13. Raavonen Timo. Hormonal regulation of responses// *Ann. Med.*-1994. - V. 26, № 4. - P. 255-258.
14. Гемопоз, гомоны, эволюция/ Новицкий В. В., Козлов Ю.А., Лаврова В.С., Шевцова Н.М. – Новосибирск: Наука, Сиб. предпр. РАН,1997.- 432 с.
15. Medina K.L., Kincade P.W. Pregnancy-related steroids are potential negative regulators B lymphopoiesis// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*-1994. - V. 91. - № 12. -P. 5382-5386.
16. Ширшев С.В. Механизмы иммуноэндокринного контроля процессов репродукции. Екатеринбург,2002. - Т.2.
17. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммунитет беременной женщины. - М.: Медицинская книга. - Н.Новгород: изд-во НГМА,2003. - 226 с.
18. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология (клинические очерки). - Киев,2003.
19. Влияние эстрогенов на функциональное состояние иммунной системы женщин/Илловойская И.А., Михайлов Д.С., Репина Е.А. и др. // *Иммунол.*,2011. -№2. - С.109-112.
20. Клегг П., Клегг А. Гормоны, клетки, организм /Пер. с англ. – М.:Мир,1971. – 280 с.
21. Дильман В.М., Берштейн Л.М., Цырлина Е.В. Гормоны в кспериметальной и клинической онкологии: Итоги науки и техники ВИНТИ. Сер. Онкология. Т.2. – ВИНТИ, 1990. – С. 1-216.
22. Stryer L. *Biochemistry*/ 4th ed. – New York: W.H. Freeman and Company, 1995. – 1064 pp.
23. Siddle K., Hutton J.C. (Eds.). *Peptide Hormone Action: A Practical Approach.* – Oxford, England: IRL Press at Oxford University Press, 1990. – 256 pp.
24. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача. – Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994. – 384 с.
25. Козлов Ю.А., Лаврова В.С. Система крови при сахарном диабете // *Успехи соврм. биол.* - 1988. - № 3. – С. 505-520.
26. Гурьев В.Н. Состояние эндокринной системы у женщин больных acne vulgaris. Методы гормональной коррекции: Автореф. дисс. ... к.м.н. – СПб. 1-й СПбГМУ – 2003. – 20 с.
27. Prosser C.L. (Ed.) *Comparative Animal Physiology / Fourth Edition: In 2 Vol.* – USA, Willey-Liss, 1991.
28. Молекулярная биология клетки/: В 3-х тт./В 3-х тт./2-е изд., перераб. и доп./Пер. с англ.- М.:Мир,1994.
29. El Marsi, Saad Abdel Nakim, Barid Nasri. Seasenol distribution and hormonal modulation of reptilian T cells// *Immunolog.* - 1995. - V. 193, №1 .- P. 15-41.
30. Зеленская Т.М., Никоненко И.Р. Роль половых стероидов (андрогенов) в регуляции иммунологической реактивности организма (экспериментальное исследование). *Иммунол. и аллергол. / Республ. межведомств. сб.* - Вып. 24. - Киев: «Здоровья»,1990. - С. 108-111.

31. Швецов М.В., Кеворков Н.Н., Токарь В.И. Гормонозависимые изменения некоторых показателей активности Т-лимфоцитарной системы мужчин, страдающих гипогонадизмом// МРЖ.-М. - 1983. - Раздел XX. - №5. - С.5.
32. Влияние цитокинов и нетимусных гормонов на выработку гормонов эпителиальными клетками тимуса человека in vitro/Шарова Н.И., Харченко Т.Ю., Кочергина Н.И. и др. // Иммунолог. - 1996. - №4. - С.10-12.
33. Козлов Ю.А., Плешко Р.И., Шевцова Н.М. Рецепция стероидных гормонов лимфоидными клетками мышей/ Медико-биологические аспекты нейро-гуморальной регуляции. Вып.1. - Томск,1990. - С. 62-63.
34. Castro W.L.R., Matt K.S. Prolactin and testosterone effects on the immune response of the Siberian dwarf hamster (*Protopus sungorus*)//Amer. Zool. - 1992.-V.32, № 55. - P. 1.
35. Reversal of thymic atrophy by castration/ Price Milinda A., Lee Victor W.K., Fundero John W., Boyd Richard L. // J. Cell. Biochem. - 1994. - Suppl. 18d. -P. 423.
36. Milevich L., Kaimal V., Toews G.B. Androstenedione metabolism in human alveolar macrophages// J. clin. Endocrinol. - 1983. - V. 56. - №5. - P. 920-924.
37. Dihydrotestosterone exerts a interleukin-4 (IL-4), IL-5, and γ -interferon, But not IL-2 by activated murine T cells/ Araneo Barbara A., Dowell Tad, Diegel Michael, Daynes Raymond //Blood.-1991. - V.78, № 3. - P.688-699.
38. Матросова В.Ю., Орловская И.А. Продукция костномозговых факторов, регулирующих пролиферативную активность стволовой кроветворной клетки у мышей после воздействия гормонами, вызывающими иммунодепрессивный эффект / Тез. докл. I съезда иммунолог. России. - Новосибирск,1992. - С. 294-295.
39. Catanzano-Troutand D., Ardall D., Deschaux P.A. Testosterone inhibits the immunostimulatory effect of thymosin fraction 5 on secondary immune response in mice// Int. J. Immunopharmacol. - 1992. - V. 14. - №. - 2. - P. 263-268.
40. Андреева И.К., Рахматуллин И.М., Цибулькин Л.П. Влияние тестостерона пропионата на лимфоидную систему и антителообразующую способность у золотистых хомяков // Пробл. эндокрин. - 1979. - № 5. - С. 56-59.
41. Hargrove J., Volentine G., Granner D. On the steroid requirement for induction tyrosine aminotransferase by N6-, O2-dibutyryl cyclic AMP in hepatoma cells// J. Steroid Biochem. - 1981. - V. 14. - P. 101-108.
42. Suppression of mixed lymphocyte reaction by progesterone and estradiol-17beta/ Kobayashi H., Mori T., Suzuki A. et al. //Am. J. Obstet. Gynecol. - 1979. - V. 134. - V. 134. - № 3. - P. 255-259.
43. Progesterone and estradiol suppress human monocuclear cell cytotoxicity/ Feinberg B.B., Tan N.S., Walsh S.W. et al. //J. Reprod. Immunol. - 1992. - V. 21, № 2. - P. 139-148.
44. Progesterone as an immunologic blocking factor in human pregnancy serum/ Szekeres J., Csernus V., Pejtsik S. et al. // J. Reprod. Immunol. - 1981. - V. 3, № 6. - P. 333-339.
45. Barakoni A., Polgar B., Szereres-Bartho J. The role of gamma/delta T-cell receptor-positive cells in pregnancy: part II// Am. J. Reprod. Immunol. - 1999. - V. 42, № 2. - P. 83-87.
46. Ogawa K., Sueda K., Matsui N. The effect of cortisol, progesterone and transcortin on phytohemagglutinin-stimulated human blood mononuclear cells and their interplay// J. clin. Endocrinol. - 1983. - V. 56, № 1. - P. 121-126.
47. Шидшев Н.И., Шилов Ю.И., Кеворков Н.Н. Значение репродуктивных гормонов в регуляции продукции простагландина иммунокомпетентными клетками// Бюл. эксперим. биол и мед. - 1995. - Т.120. - №8. - С.178-180.
48. Miyaura H., Iwata M. Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids// J. Immunol. - 2002. - V.168. - P. 1087-1094.
49. Suppression of anti-Candida activity of murine neutrophils by progesterone in vitro: a possible mechanism in pregnant women s vulnerability to vaginal candidiasis/ Nohmi T., Abe S., Dobashi K. et al. // Microbiol. Immunol. - 1995. - V. 39, № 6. - P. 405-409.
50. Effect of endogenous and synthetic sex steroid on the clearance of antibody-coated cells/ Schreiber A.D., Nettl F.M., Sanders H. et al.// J.Immunol. - 1988. - V.141, № 9. - P.2959-2966.
51. Association of increased estradiol and progesterone blood values with altered bovine polymorphonuclear leukocyte function/ Roht J.A., Kaeberle M.L. Appell L.H., Nachreiner R.F. //Ann. J. Vet. Res. - 1983. - V.44. - №2. - P.247-253.
52. Dorshkind K., Horseman N.D. The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone receptor deficiency// Endocr. Rev. - 2000. - V. 21, № 3. - p 292-312.
53. Neill J.D. Prolactin: its secretion and control // In: Handbook of physiology. Endocrinology. The pituitary gland and its neuroendocrine control. Washington, DC: Am. Physiol. Soc. - 1974. - S. 7. - V. IV. - P. 469-488.
54. Effects of controllable vs uncontrollable chronic stress on stress-responsive plasma hormones/ Kant G.J., Bauman R.A. Anderson S.M., Mougey E.H. // Physiol. Behav. - 1992. - V. 51. P. 1285-1288.
55. Немирович-Данченко Е.А., Фомичева Е.Е., Корнева Е.А. Роль пролактина в реализации стресс-индуцированных изменений функций иммунной системы. Мат. Съезда иммунол. и аллергол. СНГ. СПб., Рос. 8-11 июня 2003 // Аллергол. и иммунол. - 2003. - Т. 4. - № 2. - С. 77.
56. Nagy E., Berczi I. Pituitary dependence of bone marrow function // Br. J. Haematol. - 1989. - V. 71. - P. 457-462.
57. Comparison of glucocorticoid-induced effects in prolactin-dependent and autonomus rat Nb2 lymphoma cells/ Witorsch R.J., Day E. B., Lavoie H. A. et al. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1993. - V. 203. - P. 454-460.
58. Functional interactions between Stat5 and the glucocorticoid receptor/ Stoecklin E., Wissler M., Gouilleux F., Groner B. // Nature. - 1996. - V.383. - P. 726-728.
59. Романов В.А. Макрофаги очага воспаления в условиях эндокринной гиперпролактинемии / Нейрогуморальная регуляция иммунного гомеостаза: Тез. докл. 4 Всес. симпозиум. - Л.,1986. - С. 62-63.
60. Шамбах Х., Кнаппе Г., Карол В. (Ред.) Гормонотерапия. - М.:Медицина,1988. - С. 116-128.
61. Голиков П.П. Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта. - М.:Медицина,1988. - 288 с.