

На правах рукописи

ВОРОТНИКОВА СВЕТЛАНА ЮРЬЕВНА

**Кисспептин в регуляции гонадотропной функции у
пациенток с аденомами гипофиза**

3.1.19. Эндокринология
3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители: **Дзеранова Лариса Константиновна**
доктор медицинских наук, доцен
Станоевич Ирина Васильевна
доктор медицинских наук, доцент

**Официальные
оппоненты:** **Астафьева Людмила Игоревна**
доктор медицинских наук, профессор кафедры
нейрохирургии с курсами нейронаук научно-
образовательного центра Федерального
государственного автономного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский
центр нейрохирургии имени академика
Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Зайдиева Янсият Зайдилаевна
доктор медицинских наук, профессор, ведущий
научный сотрудник отделения охраны
репродуктивного здоровья Государственного
бюджетного учреждения здравоохранения
Московской области «Московский областной научно-
исследовательский институт акушерства и
гинекологии»

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
"Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова"
Министерства здравоохранения Российской
Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 года в ____ часов на
заседании диссертационного совета 21.1.045.01 в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России по адресу: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ
эндокринологии» Минздрава России www.endocrincentr.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2022 года

Ученый секретарь диссертационного
совета, доктор медицинских наук

Мазурина Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Аденомы гипофиза занимают третье место по частоте среди всех первичных интракраниальных опухолей, что составляет по данным различных авторов от 7,3% до 18%, 75% случаев приходится на возраст от 20 до 50 лет [Thapar K. и соав., 2001; Дедов И.И., 1999; Черebilло В.Ю., 2007]. Аденомы гипофиза нередко становятся причинами эндокринного бесплодия у молодых пациенток. В этой связи для данной категории больных актуален вопрос о реализации репродуктивной функции в период ремиссии основного заболевания. Регуляторные механизмы, лежащие в основе нарушения функции иерархической оси регуляции гипоталамус-гипофиз-яичники-матка у данной когорты пациенток в настоящее время практически не изучены.

Нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при болезни Иценко-Кушинга существенно угнетают функцию репродуктивной системы у женщин на различных уровнях регуляции, способствуя снижению секреции гонадотропинов, эстрогенов и прогестерона в яичниках, модулируя чувствительность периферических тканей к эстрадиолу [Lado-Abeal J. и соавт., 1998; Brem A.S. и соавт., 2001; Boscara M. и соавт., 2002]. В ряде последних публикаций указывается на медиаторную роль гипоталамических нейропептидов в реализации патологического механизма репродуктивной дисфункции при избытке глюкокортикоидов [Kageyama K. и соавт., 2013; Joseph D. N. и соавт., 2017], однако сведения о количественном содержании и влиянии кинспептина и нейрокинина В на секрецию гонадотропинов у женщин с болезнью Иценко-Кушинга не исследованы, отсутствуют данные об изменении уровней нейропептидов в зависимости от активности заболевания, что представляет значимый интерес для оценки репродуктивного статуса пациенток.

В реализацию развития дисфункции репродуктивной системы при акромегалии вовлечены соматотропный гормон (СТГ), инсулиноподобный фактор роста-1 (ИРФ-1), гиперпролактинемия, снижение выработки гонадотропинов на фоне сдавления гипофиза опухолевой тканью [Chrousos G.P. и соавт., 1998; Katznelson L. и соавт., 2001]. В ряде публикаций подчеркивается важная роль СТГ и ИРФ-1 в регуляции нейронов, секретирующих гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРг) [Null K.L. и соавт., 2014]. Достоверно неизвестно, насколько опухолевая гиперсекреция СТГ способствует дисфункции нейронов, секретирующих кинспептин. Кроме того, необходимо учитывать физиологическую чувствительность эндометрия и миометрия к СТГ, ИРФ-1, пролактину, что может

являться дополнительным фактором снижения репродуктивного потенциала в условиях их избытка.

Гиперпролактинемия различного генеза приводит к развитию гипогонадизма. Однако, согласно данным исследований, рецепторы к пролактину экспрессирует незначительное количество ГнРг-нейронов, и пролактин не влияет на их мембранную возбудимость [Goodman R. L. и соавт., 2004; Ramaswamy S. и соавт., 2009]. Некоторые авторы указывают на значимую роль кисспептина в патогенезе гиперпролактинемического гипогонадизма, что подтверждается фактами восстановления репродуктивной функции в экспериментах при введении нейропептида животным моделям и женщинам с опухолевой гиперпролактинемией [Sonigo C. и соавт., 2012; Millar R.O. и соавт., 2017]. Несмотря на высокую эффективность медикаментозной терапии агонистами дофаминовых рецепторов, которая в большинстве случаев позволяет добиться нормализации уровня пролактина в сыворотке крови и уменьшения размеров аденомы, 10-15% пациентов являются резистентными к действию препаратов, что определяет актуальность исследования кисспептина, как потенциальной молекулы в лечении.

Таким образом, в период изменения парадигмы механизмов регуляции репродукции, открытия новых биологически активных субстанций, участвующих в поддержании нормального функционирования иерархической оси гипоталамус-гипофиз-яичники-матка, целесообразно оценить вклад кисспептина в регуляцию репродуктивной функции у пациенток с гормонально-активными аденомами гипофиза.

Цель исследования

Изучить роль кисспептина в регуляции гонадотропной функции у пациенток с гормонально-активными аденомами гипофиза в активной стадии и ремиссии заболевания.

Задачи исследования

1. Изучить анамнестические и клинико-лабораторные характеристики пациенток репродуктивного возраста с акромегалией.
2. Исследовать уровни нейропептидов (кисспептина и нейрокинина В) в плазме крови у пациенток репродуктивного возраста с акромегалией в активной стадии заболевания и ремиссии и оценить их взаимосвязь с СТГ и ИРФ-1.
3. Изучить рецептивность эндометрия у пациенток репродуктивного возраста с акромегалией в активной стадии заболевания на основании оценки

экспрессии рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PR) и лейкемия-ингибирующего фактора (LIF).

4. Изучить анамнестические и клинико-лабораторные характеристики пациенток репродуктивного возраста с БИК.

5. Исследовать уровни нейропептидов (кисспептина и нейрокинина В) в плазме крови у пациенток репродуктивного возраста с БИК в активной стадии заболевания и ремиссии и оценить их взаимосвязь с кортизолом и адренкортикотропным гормоном (АКТГ).

6. Оценить влияние комплексной терапии тамоксифеном и каберголином на уровни гонадотропинов и кисспептина у пациенток с пролактиномами, резистентными к лечению агонистами дофаминовых рецепторов.

Научная новизна

Впервые проведен анализ уровней кисспептина и нейрокинина В у пациенток репродуктивного возраста с акромегалией и болезнью Иценко – Кушинга в активной стадии и ремиссии заболеваний. Проанализирован вклад нейропептидов в патогенез нарушения менструальной функции и взаимосвязь их уровней с активностью основного заболевания. Проведено исследование динамики концентрации кисспептина в плазме крови пациенток с пролактиномами, резистентными к лечению агонистами дофаминовых рецепторов, на фоне сочетанной терапии тамоксифеном и каберголином. На основании иммуногистохимического исследования экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, лейкемия-ингибирующего фактора впервые оценена рецептивность эндометрия у пациенток с акромегалией в активной стадии заболевания.

Теоретическая и практическая значимость

На основании изученных регуляторных механизмов, лежащих в основе функционирования иерархической оси репродуктивной системы (гипоталамус – гипофиз – яичники – матка) у пациенток с аденомами гипофиза, определена роль кисспептина и нейрокинина В в патогенезе менструальных нарушений, предложены рекомендации по совокупной оценке кисспептина и гонадотропинов для определения уровня поражения репродуктивной оси в условиях избытка гипофизарных гормонов, рекомендованы сроки проведения лабораторного исследования гонадотропной функции у женщин после проведения оперативного лечения по поводу акромегалии и болезни Иценко-Кушинга. На основании иммуногистохимического исследования выявлены особенности рецептивности

эндометрия пациенток с акромегалией, что позволяет отнести пациенток к группе высокого риска невынашивания беременности.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Концентрация кисспептина плазмы крови у пациенток репродуктивного возраста с акромегалией и болезнью Иценко-Кушинга является маркером анатомо-функционального уровня нарушения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси.

2. Совокупная оценка кисспептина и гонадотропинов в плазме крови у пациенток с гормонально-активными аденомами гипофиза свидетельствует о преимущественно гипоталамическом уровне нарушений регуляции оси репродуктивной функции при акромегалии и гипофизарном уровне – при болезни Иценко-Кушинга.

3. Особенностью рецептивности эндометрия пациенток репродуктивного возраста в активной стадии акромегалии является снижение иммуногистохимической экспрессии лейкоингибирующего фактора в стромальных клетках слизистой оболочки матки при ее достаточной чувствительности к половым стероидам, что может повышать риск невынашивания беременности.

Апробация результатов

Апробация диссертационной работы проведена на межкафедральном заседании сотрудников кафедр эндокринологии, диабетологии и диетологии, детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования и научных сотрудников клинических и лабораторных подразделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России 29.03.2022 года. Фрагменты диссертационной работы были представлены на III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (г.Москва, 2017г.), симпозиуме «Hyperprolactinemia and other endocrine causes of infertility» Европейской нейроэндокринологической ассоциация (г. Санкт-Петербург, Россия, 2017г.), XXIII Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (г. Москва, 2017 г.), на XVIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2017» (г. Москва, 2017 г.), на 18-м Конгрессе Европейской нейроэндокринологической ассоциации (ЕНЕА, Вроцлав, 2018 г.), 20-м Европейском эндокринологическом конгрессе (ЕСЕ, Барселона, 2018 г.); 18 Европейском конгрессе

«Гинекологическая эндокринология» (ISGE, Флоренция, 2018г.); 21-м Европейском эндокринологическом конгрессе (ECE, Лион, 2019 г.), VII Международной конференции Европейского общества молодых ученых-эндокринологов (EYES, г. Афины, 2019 г.). По теме диссертации опубликовано 23 печатных работы, из них 9 входят в перечень отечественных рецензируемых журналов, рекомендуемых для публикации основных результатов диссертаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3-х глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений. Библиография представлена 20 отечественными и 207 зарубежными источниками. Работа иллюстрирована 28 рисунками, и 27 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

В исследование включены 83 пациентки (51 - с БИК, 30 – с акромегалией, 5 из которых выполнено иммуногистохимическое исследование эндометрия, 2- с пролактиномами, резистентными к лечению агонистами дофамина (рис. 2), и 20 условно здоровых женщин, 17 из которых соответствовали по возрасту и индексу массы тела (ИМТ) группе пациенток с БИК и 17 - группе пациенток с акромегалией.

Набор всех пациенток проводился на базе ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России (директор – член-корреспондент РАН Мокрышева Н.Г., президент академик Дедов И.И.) в рамках проведения стационарного лечения в отделении нейроэндокринологии и остеопатий (зав.отделением д.м.н., проф. Рожинская Л.Я. (2005 – 2015 гг.), д.м.н. Белая Ж.Е. (2015 – 2021 гг.)) в период с 2015 по 2019 гг. Способ формирования выборки групп пациенток с акромегалией, БИК – сплошной, с пролактиномами – произвольный. Критериями включения являлись: возраст от 18 до 44 лет, установленный диагноз БИК, акромегалии, пролактиномы, резистентной к лечению агонистами дофамина, подписание информированного согласия. Критерии исключения: беременность и лактация, злоупотребление алкоголем, наркотическими или лекарственными препаратами, терапия половыми гормонами или их аналогами в течение 6 месяцев до включения в исследование. Оперативное лечение выполнено 47 пациенткам с БИК и 25 – с акромегалией. Ремиссия на момент динамического обследования наблюдалась у 36 и 16 человек соответственно. В ходе работы выполнено одномоментное клинико-лабораторное исследование пациенток с БИК и

акромегалией с дизайном «случай-контроль»; одномоментное иммуногистохимическое исследование эндометрия пациенток с акромегалией в активной стадии заболевания (ER, PR, LIF) с дизайном «случай-контроль»; проспективное несравнительное исследование динамики лабораторных показателей и восстановления менструальной функции у пациенток с БИК и акромегалией после проведения оперативного лечения; проспективное исследование на основании клинических случаев, в которое включены 2 пациентки с резистентными к лечению агонистами дофамина пролактиномами, получающие каберголин в дозах 3,0 мг и более не менее 6 месяцев. Клинико-лабораторное обследование пациенток выполнено на визите инициации терапии тамоксифеном в дозе 10 мг в сутки, который назначался в дополнение к каберголину, и через 3 месяца комбинированной терапии.

В рамках клинического обследования изучены демографические сведения о пациентах, возраст дебюта, первые симптомы заболевания и анамнез заболевания, гинекологический анамнез. Всем пациентам проводили общий клинический осмотр с определением массы тела, расчетом индекса массы тела, оценкой лактореи, измерением АД.

Лабораторные методы исследования. Исследование гормонов крови осуществлено на базе лаборатории клинической биохимии и гормонального анализа (зав. лабораторией Ильин А.В., с 2017г. – к.м.н. Никанкина Л.В.). Определение уровней ПРЛ, эстрадиола, ЛГ, ФСГ крови проводилось методом ИХЛА на автоматизированной системе Vitros 3600 (Johnson & Johnson, США); кортизола, АКТГ, АМГ – методом ИХЛА (Cobas 6000 Module e601 (Roche, Швейцария); ИРФ-1, СТГ - методом ИХЛА (Liaison (DiaSorin, Италия/Германия)). Исследование ингибина В и нейрокина В выполнялось посредством ИФА (ручной метод). Определение кисспептина проводилось в лаборатории нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистых заболеваний в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (зав. лабораторией д.м.н., проф. Масенко В.П.). Для исследования кисспептина выполнялось предварительное экстрагирование нейропептида из образцов плазмы с использованием набора для экстрагирования (Extraction Kit S-5000, Peninsula Laboratories International, Inc., США), колонок (Strata C18-E 200 мг/3мл, Phenomenex, США) путем лиофильного высушивания. После завершения процедуры экстрагирования образцы подвергались разведению и иммуноферментному анализу с использованием набора S-1308 Kisspeptin 54 Human, диапазон измерения 0-25 нг/мл. Учет результатов производился на микропланшетном фотометре Luminometer Photometer LM01 фирмы Beckman

Coulter (Чехия) при длине волны 450 нм. Обработка данных выполнялась с помощью алгоритма 5PL (5-параметрическая логарифмическая логистическая модель).

Инструментальные методы исследования. МРТ головного мозга выполнялось в отделении лучевой диагностики (зав. отделением – проф., д.м.н. А.В. Воронцов). Ультразвуковое исследование органов малого таза выполнялось в отделении ультразвуковой диагностики (зав.отделением д.м.н. Солдатов Т.В.) с использованием аппарата «Xario SSA-660A» Toshiba (Япония) с внутриволостным датчиком сканирования с диапазоном частот 5,0–7,5 МГц и конвексным датчиком с диапазоном частот 3,5–5,0 МГц. Объем яичников рассчитывался по формуле $V = 0,523 \times D \times Ш \times T$ (см³), где V – объем яичника, D-длина, Ш-ширина, T-толщина яичника в см, 0,523 – постоянный коэффициент.

Методы иммуногистохимического исследования (ИГХ). ИГХ проводилось в отделении патоморфологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. отделением – проф., д.м.н. А. Ю. Абросимов) Материал для анализа получен путем аспирационной биопсии или отдельного диагностического выскабливания. Рецептивность эндометрия оценивалась путем определения экспрессии ER, PR, LIF в эпителиальных и стромальных клетках слизистой оболочки матки. Материал, полученный от пациенток, фиксировался в 10% забуференном формалине, обрабатывался в аппарате гистологической проводки фирмы «Leica» и заливался в парафин. Суммарное время фиксации, проводки и заливки материала не превышало 48 часов. Далее подготавливались серийные срезы (не менее 10) толщиной 3-4 мкм, которые помещались на полилизиновые стекла (Leica, Германия) и инкубировались в термостате при температуре 37°C в течении 12 часов. Затем срезы последовательно депарафинировались в ряде растворов, состоящих из 3-х ксилолов, 2-х абсолютных спиртов, 80% и 70% спирта и дистиллированной воды, после чего препараты окрашивались гематоксилином и эозином по стандартной методике.

ИГХ выполнялось на срезах толщиной 3 мкм, расположенных на стеклах с полилизиновым слоем (Leica, Германия). Исследование проводилось на полностью автоматизированном иммуногистостейнере Leica Bond max (Германия), позволяющем депарафинизировать срезы, проводить инкубацию с антителами при постоянной заданной температуре, энзиматическую демаскировку антигенов, высокотемпературную демаскировку антигенов в буферах pH 6,0 и 8,8, подкрашивать препараты гематоксилином. Исследование выполнялось по стандартным протоколам, рекомендованным фирмой-

производителем с антителами к ER (моноклональные мышинные, ready-to-use, Leica); к PR (моноклональные кроличьи, ready-to-use, Leica); к LIF (моноклональные мышинные, 1:100, Genotex).

Оценка экспрессии ER и PR проводилась по системе HISTOScore (HS) в % по формуле: $HS=3a+2b+1c$ (числа от 1 до 3 отражают интенсивность окрашивания, выраженную в баллах; a, b, c – соответственно доли интенсивно, умеренно и слабо окрашенных клеток, выраженные в процентах). Степень выраженности экспрессии ER и PR оценивалась в процентах: 0-10 % – отсутствие экспрессии, 11-100 % – слабая экспрессия, 101-200 % – умеренная экспрессия, 201-300 % – выраженная экспрессия. Оценка экспрессии LIF проводилась полуколичественным методом по шестибалльной системе: 2 балла – до 20 % окрашенных клеток; 4 балла – от 20 до 40 % окрашенных клеток; 6 баллов – более 40 % окрашенных клеток.

Методы статистического анализа. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows v.10 (StatSoft inc., USA. Количественные данные представлялись в виде медиан и квартилей (1 и 3 квартили) – Me [Q1; Q3], в случае качественных признаков результаты – в виде долей с указанием 95% доверительного интервала (ДИ) относительных частот. Сравнительный анализ независимых групп по количественному признаку проводился с помощью критерия Манна-Уитни (КМУ) для двух выборок и критерия Краскела-Уоллиса - для нескольких выборок, по качественному признаку – с использованием двустороннего точного критерия Фишера (ТКФ). Для сравнения зависимых групп применялся критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ проводился непараметрическим методом с применением расчета коэффициента корреляции Спирмена (r). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для нивелирования проблем множественных сравнений применялась поправка Бонферрони.

Результаты исследования

Анамнестические и клиничко-лабораторные особенности пациенток репродуктивного возраста с акромегалией

В исследовании приняли участие 30 пациенток, медиана возраста в группе составила 37 [30;42] лет, ИМТ – 26,1 [24,7;30,5] кг/м², медиана возраста дебюта заболевания - 30 [26;34] лет, а период от первых признаков акромегалии до проведения оперативного лечения - 5 [3;8] лет. При анализе клинических проявлений в дебюте заболевания доля гинекологической патологии в структуре первичной симптоматики акромегалии составила 30% (Рисунок 1).

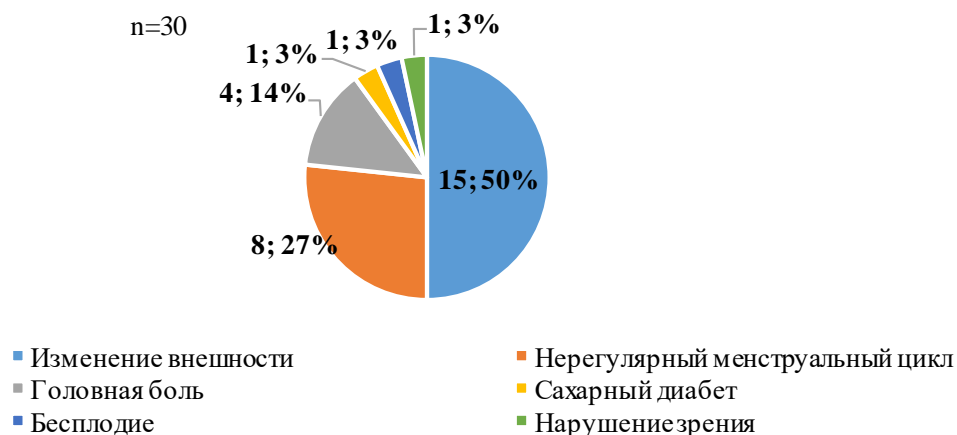


Рисунок 1 - Первые клинические признаки заболевания среди пациенток с акромегалией репродуктивного возраста

Возраст менархе в группе составил 13 [13;14] лет. Беременности в анамнезе имели 27 пациенток, при этом 2/3 (70%) из них – более одной (Рисунок 2). Медиана возраста наступления последней беременности составила 30 [25;35], а медиана периода от беременности до дебюта заболевания - 3 [1;8] лет. У 8 пациенток беременности возникли в активной стадии заболевания, 4 из них - завершились самопроизвольным прерыванием в первом триместре.

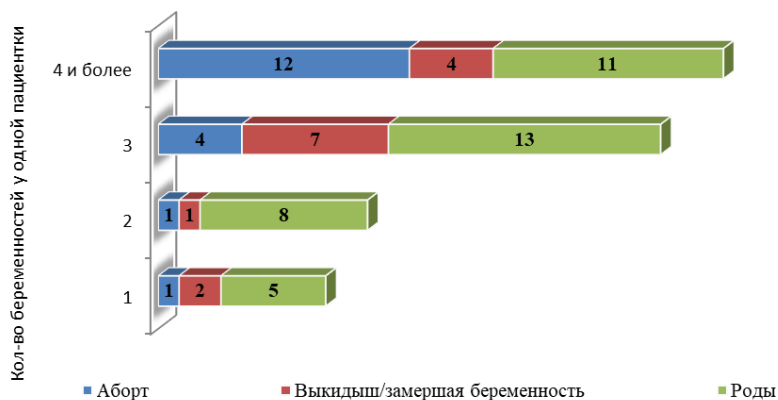


Рисунок 2 – Исходы беременностей (n=69) в группе пациенток репродуктивного возраста с акромегалией (n=27)

На момент включения в исследование нарушения менструального цикла зафиксированы у 46,7% (95% ДИ [28,3%; 65,8%]) пациенток (Рисунок 3).

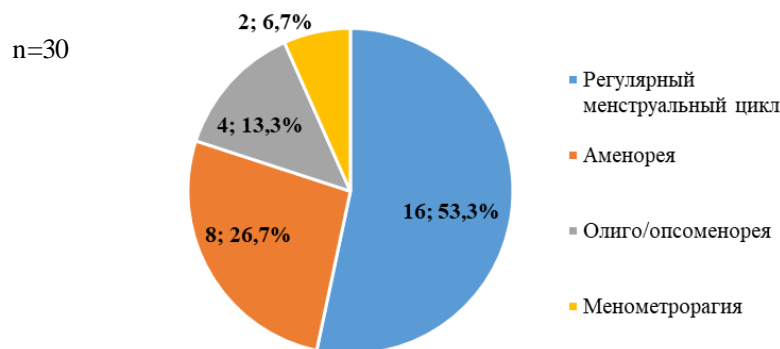


Рисунок 3 – Частота и виды нарушений менструальной функции у пациенток репродуктивного возраста в активной стадии акромегалии

Ультразвуковые признаки гинекологической патологии в группе представлены на Рисунке 4.

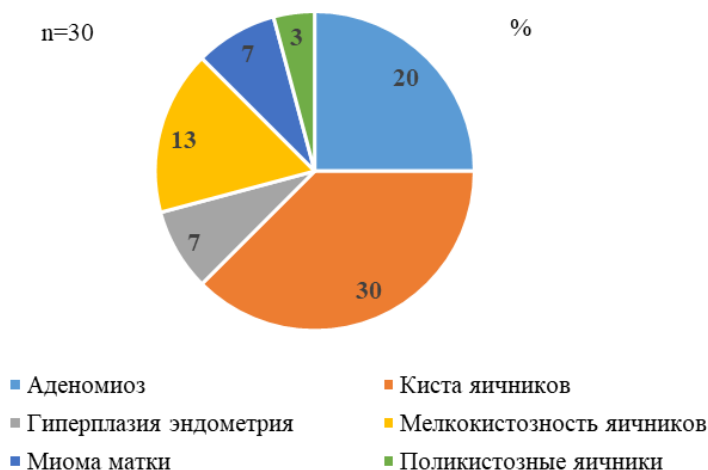


Рисунок 4 – Ультразвуковые признаки патологии органов малого таза у пациенток с акромегалией

Согласно анамнестическим данным гиперпролактинемия диагностирована у 15 из 30 (50% (95% ДИ [31%; 69%])) пациенток. По результатам гормонального анализа при включении в исследование повышенный уровень пролактина наблюдался у 10 пациенток (30,3% (95% ДИ [15%; 50%])) в виду медикаментозной компенсации на фоне терапии агонистами дофамина.

При анализе гормональных показателей менструальной функции у пациенток с акромегалией в сравнении со здоровыми добровольцами отмечено статистически значимое снижение уровней гонадотропинов и ингибина В (Таблица 1).

Таблица 1 - Сравнение гормональных показателей в группах акромегалии и здоровых добровольцев

Показатели (Ме [Q1;Q3])	Группа акромегалии (n=30)	Группа здоровых добровольцев (n=17)	p*
ФСГ (Ед/л)	3,9 [2,4; 5,0]	6,5 [5,2; 7,9]	<0,001
ЛГ (Ед/л)	2,9 [1,3; 4,1]	4,6 [4,1; 5,9]	0,002
ЛГ/ФСГ	0,7 [0,5; 1,0]	0,7 [0,5; 0,9]	0,956
Эстрадиол (пмоль/л)	113,6 [87,0; 202,1]	114,4 [102,4; 174,5]	0,653
Пролактин (мЕд/л)	449,1 [143,5; 601,9]	283,0 [215; 342]	0,213
АМГ (нг/мл)	0,7 [0,3; 1,6]	1,6 [0,8; 2,3]	0,086
Ингибин В (пг/мл)	32,9 [19,7; 76,7]	79,1 [65,6; 98,6]	0,004

*Критерий Манна-Уитни, критически значимый уровень $p < 0,007$ с учетом поправки Бонферрони

При анализе показателей нейропептидов в группе пациентов с акромегалией киспептин характеризовался сниженным уровнем в сравнении с группой здоровых добровольцев 7,2 [0,1;11,7] и 12,5 [11,8;13,6], $p=0,0002$, КМУ (Рисунок 5).

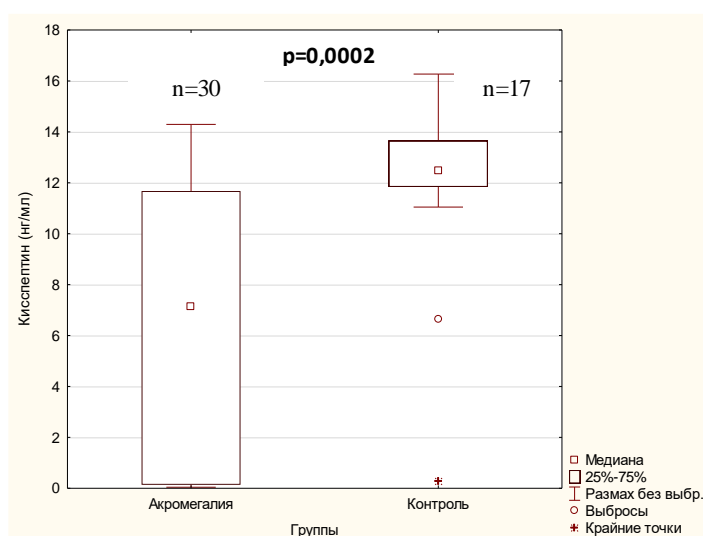


Рисунок 5 – Уровень киспептина у пациенток в активной стадии акромегалии в сравнении со здоровыми добровольцами (КМУ, критически значимый $p < 0,05$)

Уровень нейрокинина В статистически не отличался от такового в группе здоровых добровольцев 0,08 [0,07;0,09] и 0,07 [0,06;0,1], $p=0,650$, КМУ.

При разделении группы пациенток с акромегалией на подгруппы с регулярным и нерегулярным менструальным циклом в сравнении с группой сравнения сохранялись те же тенденции, что и при сравнении группы в целом, за исключением достоверных отличий в уровне ингибина В. Несмотря на то, что разница в уровне пролактина по группам не достигла статистической значимости при множественном сравнении, отмечено повышение уровня данного гормона в группе пациенток с акромегалией и нарушениями менструального цикла в сравнении со здоровыми женщинами и пациентками с акромегалией с сохранной менструальной функцией, $p=0,002$ и $p=0,015$ соответственно, КМУ, критически

значимый уровень $p < 0,05$. При сравнении гормональных показателей пациенток с акромегалией с гипер- или нормопролактинемией статистически значимые различия между подгруппами удалось получить только в отношении уровня ЛГ ($p = 0,008$, КМУ). Уровень ксипептина в подгруппах пациентов с гипер- и нормопролактинемией не отличался ($p = 0,286$, КМУ). Аналогичные результаты получены в отношении нейрокинаина В ($p = 0,633$, КМУ).

При проведении корреляционного анализа отмечено наличие статистических закономерностей в уровнях гонадотропинов, соотношения ЛГ/ФСГ, нейропептидов и гормонов, отображающих активность заболевания (Таблица 2).

Таблица 2 - Корреляционная связь гонадотропинов и нейропептидов с гормональными показателями, характеризующими активность заболевания, у пациенток репродуктивного возраста с акромегалией (корреляция Спирмена, критически значимый уровень $p < 0,01$)

Параметры		Коэффициент корреляции (r), n=30	Уровень p*
Ксипептин	СТГ	-0,54	0,002
Ксипептин	ИРФ-1	-0,66	<0,001
ЛГ	СТГ	-0,43	0,018
ЛГ	ИРФ-1	-0,49	0,006
ЛГ/ФСГ	Ксипептин	0,48	0,008
ЛГ/ФСГ	СТГ	-0,44	0,015
ЛГ/ФСГ	ИРФ-1	-0,50	0,005

Выявлены отрицательные корреляционные связи между уровнями ксипептина и гормональными показателями, непосредственно характеризующими степень активности акромегалии (Рисунок 6а, 6б).

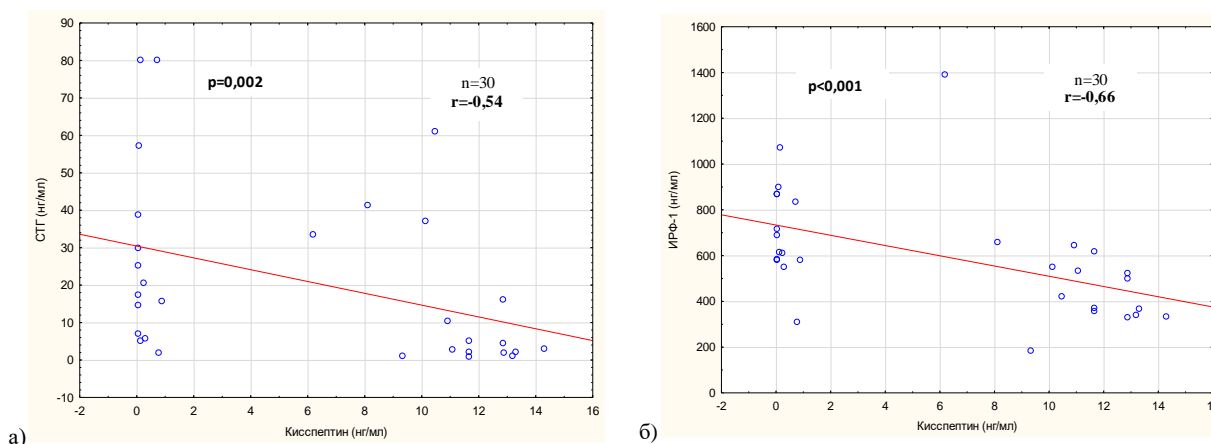


Рисунок 6 - Корреляционная зависимость уровней ксипептина и СТГ (а), ИРФ-1 (б) у пациенток в активной стадии акромегалии (корреляция Спирмена, критически значимый уровень $p < 0,01$)

Часть вышеуказанных закономерностей сохранилась и при анализе подгрупп пациенток с акромегалией с регулярным и нерегулярным

менструальным циклом, корреляций уровня пролактина с нейропептидами или гонадотропинами не выявлено.

Оперативное лечение было проведено 25 пациенткам. Период лабораторного динамического обследования варьировал от 6 до 20 месяцев. После проведения трансназальной трансфеноидальной аденомэктомии ремиссия достигнута у 16 человек, 8 пациенткам рекомендована терапия аналогами соматостатина, 1 - лучевая терапия.

Динамика менструальной функции представлена в Таблице 3, у одной пациентки с ремиссией заболевания проведена гистерэктомия, в результате чего она выбыла из исследования. Восстановление менструального ритма наблюдалось только в случаях достижения ремиссии заболевания – у 5 женщин в течение 3 месяцев после проведения оперативного лечения.

Таблица 31 - Изменение менструальной функции и исход трансназальной аденомэктомии у пациенток с акромегалией

Менструальная функция до операции	Менструальная функция после операции	Исход операции	Количество пациентов из общей группы n=24
Регулярный менструальный цикл	Регулярный менструальный цикл	Ремиссия	9/24
Аменорея	Регулярный менструальный цикл	Ремиссия	2/24
Олигоменорея	Олигоменорея	Ремиссия	1/24
Олигоменорея	Регулярный менструальный цикл	Ремиссия	3/24
Регулярный менструальный цикл	Регулярный менструальный цикл	Отсутствие ремиссии	4/24
Аменорея	Аменорея	Отсутствие ремиссии	3/24
Менорагия	Менорагия	Отсутствие ремиссии	2/24

При анализе гормональных показателей среди пациенток с ремиссией акромегалии (n=9), отмечено повышение уровня ЛГ и ФСГ, снижение кисспептина (Рисунок 7), что, однако, не достигло статистической значимости, вероятно, в виду малочисленности выборки ($p=0,110$; $p=0,050$; $p=0,008$ соответственно, критерий Вилкоксона, критически значимый $p<0,006$ с учетом поправки Бонферрони).

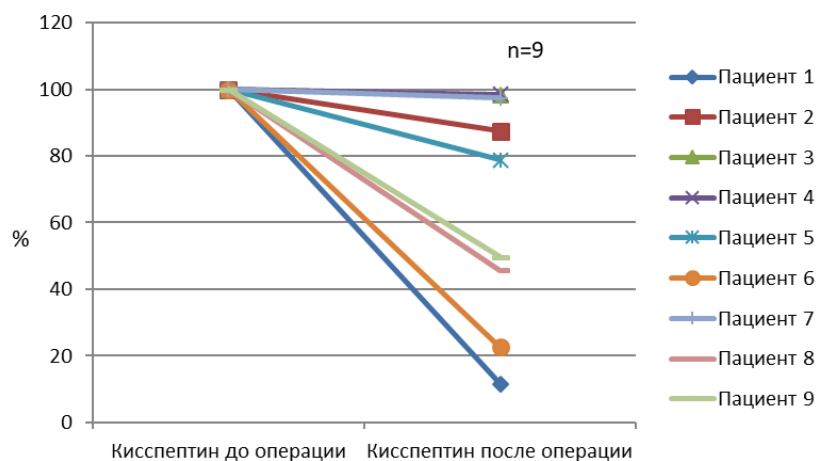


Рисунок 7 – Снижение уровня кисспептина у пациенток с акромегалией после проведения радикального хирургического лечения (в процентах к дооперационному уровню)

Исследование рецептивности эндометрия у пациенток в активной стадии акромегалии на основании иммуногистохимической оценки экспрессии ER, PR, LIF в слизистой оболочке матки средней стадии фазы секреции

Для реализации исследования получено 6 образцов секреторного эндометрия пациенток репродуктивного возраста с впервые установленным диагнозом акромегалии и сохранным двухфазным менструальным циклом - основная группа (I группа); группа сравнения была представлена образцами секреторного эндометрия 5 женщин без доброкачественных заболеваний внутренних гениталий (IIА группа) и образцами секреторного эндометрия 5 пациенток, страдающих миомой матки и/или аденомиозом (IIБ группа).

Статистической разницы в показателях экспрессии ER и PR между исследуемыми группами не получено, критерий Краскела-Уоллиса (Таблица 4).

Таблица 4 – Уровни экспрессии ER и PR (%) в эпителиальных и стромальных клетках секреторного эндометрия пациенток I, IIА и IIБ групп

Тип клеток эндометрия	Группы						p
	Основная (I), n=6		Группа сравнения А (IIА), n=5		Группа сравнения Б (IIБ), n=5		
	ER	PR	ER	PR	ER	PR	
Эпителиальные	160 [150;200]	225 [180;260]	180 [180;210]	250 [180;250]	180 [100;180]	220 [180;230]	0,519 (ER) 0,788 (PR)
Стромальные	120 [120;140]	170 [160;210]	140 [120;180]	200 [290;210]	110 [100;140]	200 [180;200]	0,495 (ER) 0,671 (PR)

Образцы эндометрия больных, страдающих активной стадией акромегалии, не отличались от группы IIА (здоровые) по экспрессии LIF, как, в целом, в эпителиальных клетках, так и в поверхностных эпителиоцитах, содержащих

зрелые пиноподии, однако отмечена более низкая экспрессия LIF в строме эндометрия (Таблица 5, Рисунок 8).

Таблица 5 – Уровни экспрессии LIF в эпителиальных и стромальных клетках секреторного эндометрия пациенток I, ПА и ПБ групп (баллы)

Тип клеток эндометрия	Группы			p
	Основная (I), n=6	Группа сравнения А (ПА), n=5	Группа сравнения Б (ПБ), n=5	
Эпителиальные	3 [2;4]	4 [4;4]	2 [0,5;2]	0,079
Поверхностные эпителиоциты	4 [4;4]	6 [4;6]	4 [2;4]	0,592
Стромальные	1,3 [0,5;2]	4 [2;4]	0,5 [0,5;0,5]	0,012* p_{I-II}=0,030** p_{I-III}=0,329** p_{II-III}=0,016**

* – критерий Краскелла – Уоллиса, критически значимый $p < 0,017$ с учетом поправки Бонферрони;
** – критерий Манна – Уитни, критически значимый $p < 0,05$

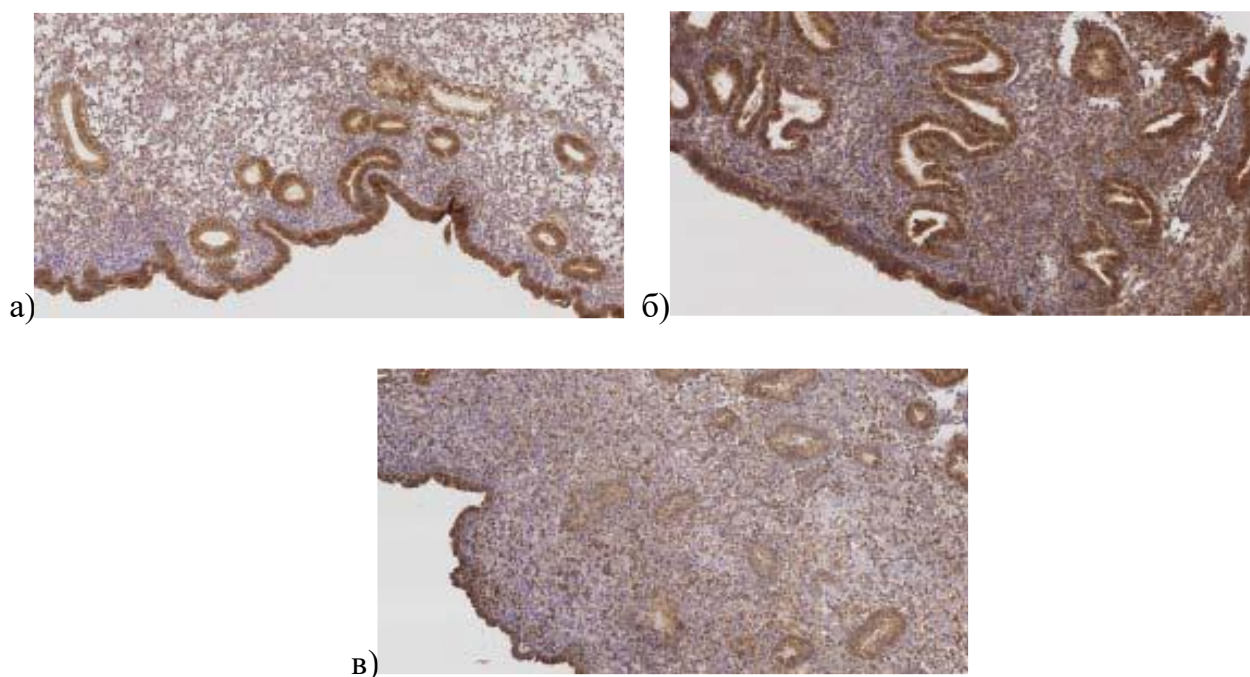


Рисунок 8 – а – LIF в эндометрии 1-й группы, иммунопероксидазная реакция: высокая экспрессия маркера в пиноподиях, умеренная экспрессия маркера в строме и железах эндометрия пациенток с акромегалией, $\times 200$; б – LIF в эндометрии группы 2А, иммунопероксидазная реакция: высокая экспрессия маркера в пиноподиях, железах и строме эндометрия пациенток, $\times 200$; в – LIF в эндометрии группы 2Б, иммунопероксидазная реакция: низкая экспрессия маркера в строме и железах эндометрия, умеренная экспрессия в пиноподиях пациенток с патологией миометрия, $\times 200$

Анамнестические и клинико-лабораторные особенности пациенток репродуктивного возраста с БИК.

В исследование включена 51 пациентка с БИК. Медиана возраста в группе составила 33 [27;38] года, ИМТ – 31,1 [25,6;34,8] кг/м². Медиана возраста дебюта заболевания достигла 29 [22;34] лет. Доля гинекологической патологии в структуре первичной симптоматики БИК составила 29% (Рисунок 9).



Рисунок 9 – Первые клинические признаки заболевания среди пациенток с БИК репродуктивного возраста

Возраст менархе в группе составил 13 [12;14] лет. Медиана возраста последней беременности среди 36 пациенток составила 25 [22;30] лет (Рисунок 10). Период от беременности до дебюта заболевания в группе составил 3 [1;8] года.

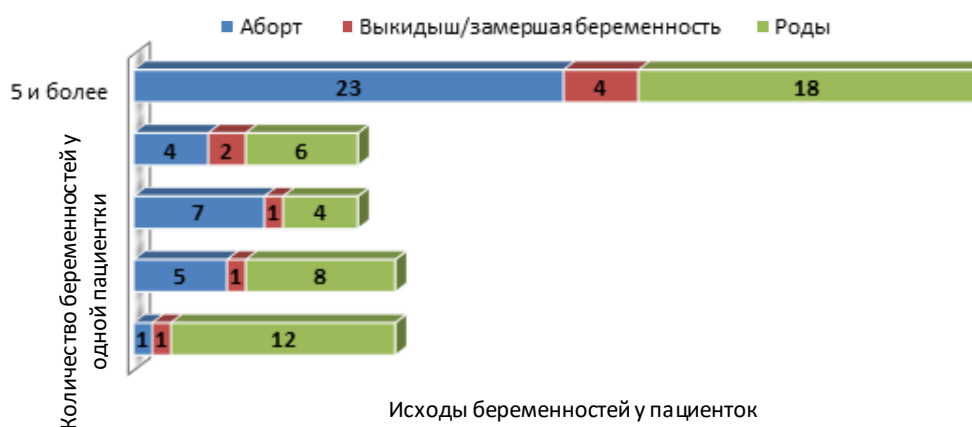


Рисунок 10 – Исходы беременностей (n=97) в группе пациенток репродуктивного возраста с БИК (n=37)

При анализе гинекологического анамнеза на момент включения в исследование нарушения менструального цикла отмечены у 64,7% (ДИ [50,1%; 77,6%]) пациенток (Рисунок 11).

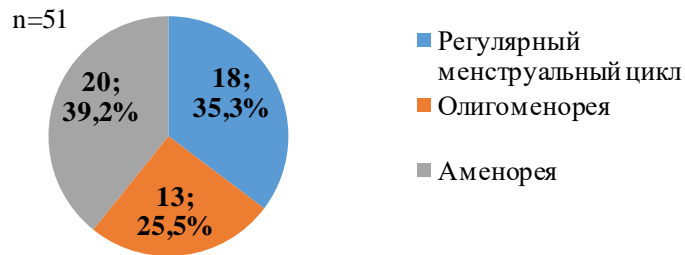


Рисунок 11 – Характеристика менструальной функции у пациенток репродуктивного возраста в активной стадии БИК

Ультразвуковые признаки гинекологической патологии представлены на Рисунке 12.



Рисунок 12 – Ультразвуковые признаки патологии органов малого таза у пациенток репродуктивного возраста в активной стадии БИК

Согласно анамнестическим данным и результатам гормонального обследования гиперпролактинемия у пациенток с БИК диагностировалась в 12 случаях (24% (95% ДИ [13%; 37%])), на момент включения ни одна из пациенток не получала терапию агонистами дофамина.

При анализе уровня гормональных показателей у пациенток с БИК отмечено статистически значимое снижение уровня ФСГ (Таблица 6) в сравнении с группой здоровых добровольцев.

Таблица 6 – Сравнение гормональных показателей у пациенток репродуктивного возраста в активной стадии БИК и группы сравнения (критерий Манна-Уитни, критически значимый $p < 0,007$)

Показатели (Ме [Q1;Q3])	Группа БИК (n=51)	Группа здоровых добровольцев (n=17)	p*
ФСГ (Ед/л)	4,7 [3,1; 5,6]	5,9 [5,2; 7,9]	0,002
ЛГ (Ед/л)	3,2 [1,67; 5,27]	4,6 [4,1; 6,1]	0,052
ЛГ/ФСГ	0,7 [0,3; 1,3]	0,7 [0,5; 1,0]	0,612
Эстрадиол (пмоль/л)	116,4 [90,1; 182,3]	122,5 [103,0; 199,3]	0,311
Пролактин (мЕд/л)	347,0 [236,9; 542,3]	283,0 [215,0; 324,0]	0,059
АМГ (нг/мл)	0,7 [0,3; 2,3]	1,6 [0,8; 2,3]	0,113
Ингибин В (пг/мл)	54,8 [24,1; 85,1]	79,1 [65,6; 98,6]	0,021

При анализе результатов количественного исследования нейропептидов статистически значимых различий в группах по уровню кинспептина не выявлено (Рисунок 13), медиана нейрокинина В оказалась выше в группе пациенток с БИК (КМУ, $p=0,042$).

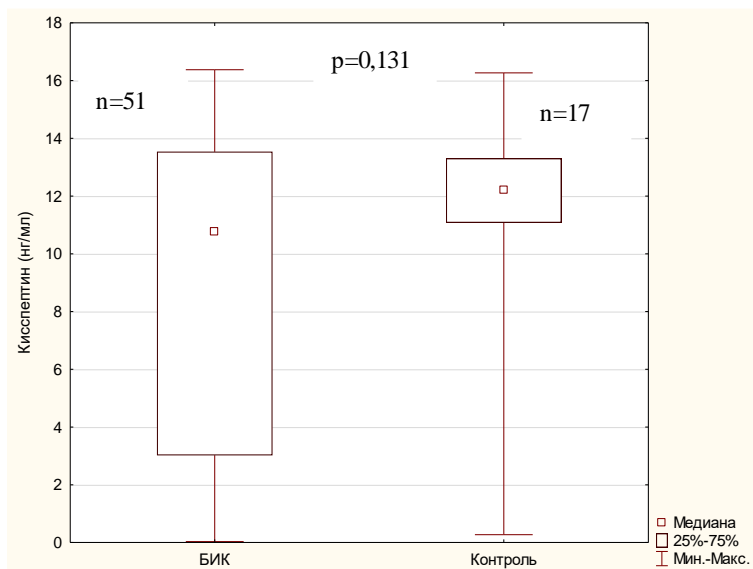


Рисунок 13 – Сравнение уровня кинспептина у пациенток репродуктивного возраста в активной стадии БИК и группы сравнения

При сравнительном анализе гормональных показателей и уровней нейропептидов в подгруппах с регулярным менструальным циклом и менструальной дисфункцией статистически значимые различия получены в уровне кортизола в плазме крови в утренние часы при исследовании ритма, $p=0,0002$ (КМУ, критически значимый $p < 0,004$ с учетом поправки Бонферрони).

При проведении корреляционного анализа между уровнями гормонов, отображающих активность основного заболевания (АКТГ и кортизол), и нейропептидами в группе пациенток с БИК отмечено наличие положительной связи между уровнями кинспептина и кортизола 23.00 ($r=0,37$, $p=0,011$, корреляция Спирмена, критически значимый $p < 0,012$ с учетом поправки Бонферрони). Кроме того, выявлена отрицательная связь средней силы между кинспептином и нейрокинином В ($r=-0,55$, $p=0,013$, корреляция Спирмена, критически значимый уровень $p < 0,01$ с учетом поправки Бонферрони, Рисунок 14). В группе пациенток с нарушениями менструального цикла отмечена отрицательная связь между ФСГ и кортизолом/АКТГ в 23.00 ($r=-0,43$, $p=0,009$ и $r=-0,44$, $p=0,011$ соответственно).

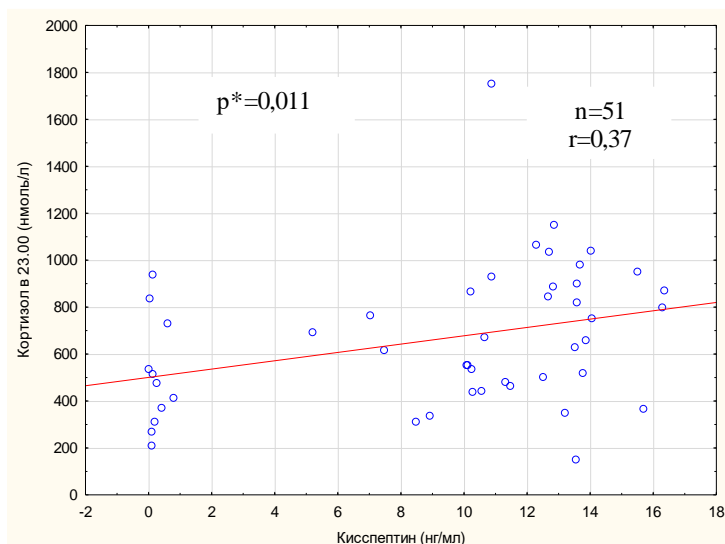


Рисунок 14 – Прямая зависимость уровня кортизола в вечернее время и кисспептина у пациенток в активной стадии БИК

Оперативное лечение проведено 47 пациенткам, ремиссии удалось достигнуть у 36 человек. Состояние менструальной функции анамнестически оценивалось у всех пациенток, лабораторно – в 25 случаях, период до повторного исследования варьировал от 3 до 26 месяцев. Восстановление регулярности менструаций при достижении ремиссии заболевания наблюдалось у 18 женщин в первые 3 месяца после трансназальной аденомэктомии (Таблица 7).

Таблица 7 – Изменение менструальной функции и исход трансназальной аденомэктомии у пациенток с БИК

Менструальная функция до операции	Менструальная функция после операции	Исход операции	Количество пациенток n=47
Регулярный менструальный цикл	Регулярный менструальный цикл	Отсутствие ремиссии	6/47
Регулярный менструальный цикл	Аменорея		1/47
Аменорея	Регулярный менструальный цикл		1/47
Олигоменорея	Регулярный менструальный цикл		1/47
Олигоменорея	Аменорея		1/47
Олигоменорея	Олигоменорея		1/47
Регулярный менструальный цикл	Регулярный менструальный цикл	Ремиссия	8/47
Регулярный менструальный цикл	Аменорея		2/47
Аменорея	Регулярный менструальный цикл		13/47
Аменорея	Аменорея		3/47
Аменорея	Олигоменорея		1/47
Олигоменорея	Аменорея		4/47
Олигоменорея	Регулярный менструальный цикл	5/47	

По данным гормонального исследования у пациенток с достигнутой в результате радикального лечения ремиссией заболевания статистически значимые различия отмечены только в отношении уровня кисспептина, выявлено его снижение в сравнении с дооперационными показателями ($p=0,0005$, критически значимый уровень $p<0,006$ с учетом поправки Бонферрони).

Гормональное обследование пациенток с пролактиномами, резистентными к лечению агонистами дофамина (описание клинических наблюдений).

В исследовании проанализирован уровень кисспептин у двух пациенток до и через 3 месяца сочетанного лечения (Таблица 8). У пациенток с резистентными к терапии агонистами дофамина пролактиномами при дополнительном назначении селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов тамоксифена к терапии каберголином отмечался позитивный эффект в отношении восстановления менструальной функции.

Таблица 8 – Изменение менструальной функции и исход трансанзальной аденомэктомии у пациенток с БИК

Терапия	Пациентка №1, 17 лет		Пациентка №2, 33 года	
	Каберголин	Каберголин+ Тамоксифен	Каберголин	Каберголин+ Тамоксифен
Размеры аденомы	10*9,4*8 мм		8*11*13 мм	
Доза каберголина	4,5 мг		4,5 мг	
Доза тамоксифена	10 мг		10 мг	
Менструальный цикл	Аменорея	Восстановление менструального цикла, (доминантный фолликул по данным УЗИ малого таза)	Аменорея	Восстановление менструального цикла, (доминантный фолликул по данным УЗИ малого таза)
ЛГ (Ед/л)	4,2	5,3	6,7	5,0
ФСГ (Ед/л)	3,4	6,0	5,6	5,7
Ингибин В (нг/мл)	103,7	73,3	68,2	78,2
Пролактин (мЕд/л)	2828	3000,1	2658	1515
Кисспептин (нг/мл)	0,0405	0,0525	0,0688	0,077

Динамика пролактина у пациенток была различной, в одном случае наблюдалось снижение уровня пролактина – на 43,0%, в другом – повышение на 6,1%. При этом у обеих пациенток отмечено повышение уровней ЛГ, а также ФСГ у одной из женщин. Изменений в концентрации кисспептина не получено, несмотря на восстановление менструальной функции.

Выводы

1. Нарушения менструального цикла у пациенток репродуктивного возраста с акромегалией наблюдаются в 46,7% (95% ДИ [28,3%; 65,8%]) случаев. В сравнении со здоровыми женщинами отмечено снижение уровней гонадотропинов и ингибина В. Вне зависимости от наличия менструальной дисфункции отмечается снижение уровня ФСГ.

2. Концентрация нейрокинаина В у пациенток репродуктивного возраста с акромегалией не отличается от здоровых женщин. Уровень кисспептина снижен, коррелирует со степенью активности акромегалии.

3. Секреторный эндометрий пациенток репродуктивного возраста с акромегалией в сравнении с женщинами без патологии матки характеризуется особенностями рецептивности – снижением экспрессии LIF в стромальных клетках при отсутствии изменений экспрессии ER и PR в эпителии и строме, что может являться одним из факторов риска невынашивания беременности.

4. Нарушения менструального цикла у пациенток репродуктивного возраста с болезнью Иценко-Кушинга встречаются в 64,7% (95% ДИ [50,1%; 77,6%]). В сравнении со здоровыми женщинами отмечено снижение уровня ФСГ. Менструальная дисфункция ассоциирована с гиперкортизолемией.

5. Уровни кисспептина и нейрокинаина В у пациенток репродуктивного возраста с болезнью Иценко-Кушинга не отличаются от группы здоровых женщин. Кисспептин положительно коррелирует с гиперкортизолемией и снижается в период ремиссии заболевания.

6. У двух пациенток с пролактиномами, резистентными к лечению агонистами дофаминовых рецепторов, на фоне сочетанной терапии каберголином и тамоксифеном не отмечено изменения кисспептина, несмотря на восстановление менструальной функции, что свидетельствует о реализации эффекта тамоксифена преимущественно на уровне яичников и эндометрия.

Практические рекомендации

1. Лабораторную оценку гонадотропной функции в репродуктивном возрасте при отсутствии регулярного менструального цикла целесообразно проводить не ранее, чем через 3 месяца после оперативного лечения гормонально-активных аденом гипофиза.

2. Пациенткам репродуктивного возраста с менструальной дисфункцией, гиперпролактинемией и аденомами гипофиза целесообразно исследование уровня ИРФ-1 для исключения акромегалии.

3. Пациенток с акромегалией следует относить к группе высокого риска невынашивания беременности в связи с особенностями рецептивности эндометрия.

4. Кисспептин возможно рассматривать в качестве перспективной субстанции для коррекции репродуктивных нарушений у пациенток с акромегалией.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. **Воротникова С.Ю.**, Станоевич И.В., Дзеранова Л.К., Луценко А.С. Влияние соматотропного гормона (гормона роста) и инсулиноподобного фактора роста 1-го типа на регуляцию женской репродуктивной системы. Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18. – № 2. – С. 45-51. DOI 10.17116/rosakush201818245-51.
2. **Воротникова С.Ю.**, Дзеранова Л., Станоевич И.В., Пигарова Е.А., Андреева Е.Н., Никанкина Л.В., Масенко В.П. Особенности гормональной регуляции менструальной функции у пациенток репродуктивного возраста с акромегалией. Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15. – № 4. – С. 59-64. DOI.org/10.14341/omet10049.
3. **Воротникова С.Ю.**, Дзеранова Л.К., Станоевич И.В., Злотникова О.А., Грезина Е.В. Особенности гинекологического анамнеза и эхографической картины органов малого таза у пациенток репродуктивного возраста в активной стадии акромегалии. Инновационные технологии в эндокринологии. сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». – 2017. – С. 268.
4. **Воротникова С.Ю.**, Дзеранова Л.К., Станоевич И.В., Ильин А.В. Особенности гормонального профиля и функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у пациенток репродуктивного возраста с болезнью Иценко-Кушинга и акромегалией. Сборник тезисов XVIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя – 2017». - 2017. – С.167-168.
5. Мельниченко Г.А., Станоевич И.В., Селиванова Л.С., **Воротникова С.Ю.**, Ткачук А.В., Луценко А.С. Рецептивность эндометрия при акромегалии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17. – № 6. – С. 12-18. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-6-12-18.
6. Станоевич И.В., **Воротникова С.Ю.**, Селиванова Л.С., Тарасова А.В., Иващенко О.В., Тарбаева Н.В. Аденомиоз при акромегалии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17. – № 3. – С. 116-123. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-3-116-123.
7. Станоевич И.В., Дзеранова Л.К., Кудрина Е.А., **Воротникова С.Ю.**, Луценко А.С., Грезина Е.В., Мамхегова Б.С. Клинические особенности аденомиоза

- при акромегалии. Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18. – № 2. – С. 71-76. DOI 10.17116/rosakush201818271-76.
8. Станоевич И.В., **Воротникова С.Ю.**, Луценко А.С., Грезина Е.В., Селиванова Л.С., Григорьев А.Ю. Структура гинекологической патологии у пациенток с акромегалией. Сборник тезисов XVIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя – 2017». – 2017 – С.148-149.
 9. Дзеранова Л.К., Скуридина Д.В., **Воротникова С.Ю.**, Пигарова Е.А. Особенности течения беременности и родов у пациенток с пролактиномами на фоне лечения каберголином. Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 13. – № 3. – С. 60-63. DOI.org/10.14341/omet2016360-63.
 10. Луценко А.С., **Воротникова С.Ю.**, Станоевич И.В., Зенкова Т.С., Азизян В.Н., Григорьев А.Ю., Белая Ж.Е. Патогенетическая связь метаболических нарушений и гинекологической патологии при акромегалии: представление клинического случая. Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14. – № 3. – С. 59-63. DOI.org/10.14341/omet2017359-63.
 11. Мельниченко Г.А., Станоевич И.В., Селиванова Л.С., **Воротникова С.Ю.**, Ткачук А.В., Луценко А.С., Григорьев А.Ю. Экспрессия маркеров пролиферации, апоптоза и рецепторов стероидных гормонов в эндометрии при акромегалии: есть ли онкологический потенциал? Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18. – № 1. – С. 28-35. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-1-28-35.
 12. Калмыкова З.А., **Воротникова С.Ю.**, Федорова Н.С., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Воронцов А.В. Эффективность назначения высоких доз каберголина при лечении резистентных пролактином: клиническое наблюдение. Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16. – № 2. – С. 89-94. DOI.org/10.14341/omet10243/
 13. Федорова Н.С., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., **Воротникова С.Ю.**, Мельниченко Г.А. Применение тамоксифена у пациенток с пролактиномами, резистентными к агонистам дофамина. Проблемы эндокринологии. – 2017. – Т. 63. – № 5. – С. 291-298. DOI 10.14341/probl2017635291-298.
 14. **Vorotnikova S.**, Fedorova N., Pigarova E., Dzeranova L., Rozhinskaya L. A clinical observation of natural pregnancy in woman with resistant prolactinoma after complex therapy of selective and non-selective dopamine agonists. Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia. – 2013. – 1. – №35 – P. 367.
 15. **Vorotnikova S.**, Pigarova E., Stanoevich I., Lutsenco A., Dzeranova L. Successful Pregnancy Outcome in Patient with Active Acromegaly Treated with Octreotide. EYES 2017 meeting abstract book. – 2017. – P.86.
 16. **Vorotnikova S.**, Skuridina D., Dzeranova L., Pigarova E., Belaya Z. Pregnancy outcome in women with prolactinomas exposed to dopamine agonists at early stages of gestation. Endocrine Abstracts. – 2017. V.49. – EP1034. DOI: 10.1530/endoabs.49.EP1034.
 17. **Vorotnikova S.**, Tarasova A., Pigarova E., Lutsenko A., Stanoevich I., Dzeranova L. Pregnancy outcomes in women with active acromegaly. Endocrine Abstracts. – 2018. – V.56. – P764. DOI: 10.1530/endoabs.56.P764.

18. **Vorotnikova S.**, Pigarova E., Dzeranova L., Malysheva N., Nikankina L. Kisspeptin and neurokinin B in regulation of menstrual function in patients with Cushing disease before and after transsphenoidal surgery. ENEA abstract book. – 2018. – P.0208.
19. **Vorotnikova S.**, Dzeranova L., Pigarova E., Fedorova N. Experience in complex therapy of selective and non-selective dopamine agonists in women with resistant prolactinomas for recovering of ovulation function. Endocrine Abstracts. – 2018. – V.56. – P764. DOI: 10.1530/endoabs.56.P764.
20. **Vorotnikova S.**, Tarasova A., Pigarova E., Lutsenko F., Stanoevich I., Dzeranova L. Pregnancy outcomes in women with active acromegaly. Endocrine Abstracts. – 2018. – V.56 – P.764. DOI: 10.1530/endoabs.56.P764.
21. **Vorotnikova S.**, Dzeranova L., Pigarova E., Stanoevich I., Fedorova N. Hormonal regulation of pituitary-ovarian axis in women of reproductive age with acromegaly and cushing's disease. Endocrine Abstracts. – 2019. – V.67. – GP33. DOI: 10.1530/endoabs.67.GP33
22. **Vorotnikova S.**, Pigarova E., Dzeranova L., Masenko V. Low levels of kisspeptin in patients with acromegaly. Endocrine Abstracts. – 2019. – V.63. – P1140. DOI: 10.1530/endoabs.63.P1140.
23. **Vorotnikova S.**, Pigarova E., Dzeranova L., Fedorova N. Kisspeptin in regulation of menstrual function in patients with resistant hyperprolactinemia. Endocrine Abstracts. – 2019. – V.63. – P1136. | DOI: 10.1530/endoabs.63.P1136.

Список сокращений

АКТГ – аденокортикотропный гормон
 БИК – болезнь Иценко-Кушинга
 ГнРг – гонадотропин-рилизинг-гормон
 ДИ – доверительный интервал
 ИГХ – иммуногистохимическое исследование
 ИМТ – индекс массы тела
 ИРФ-1 – инсулиноподобный фактор роста – 1
 КМУ – критерий Манна-Уитни
 ЛГ – лютеинизирующий гормон
 Me (Q1 – Q3) – медиана (1-й и 3-й квартили)
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 СТГ – соматотропный гормон
 ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
 ЭДТА - этилендиаминтетрауксусная кислота