

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Дзеранова Лариса Константиновна,
доктор медицинских наук, доцент

Научный руководитель:
Станоевич Ирина Васильевна,
доктор медицинских наук, доцент

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Гипоталамический уровень регуляции менструального цикла у женщин репродуктивного возраста	10
1.2. Влияние СТГ и ИРФ-1 на регуляцию женской репродуктивной системы	18
1.3. Влияние гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на регуляцию женской репродуктивной системы	26
1.4. Регуляция репродуктивной функции при гиперпролактинемии	35
1.5 Заключение по обзору литературы	38
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	39
2.1. Материалы исследования	39
2.2. Дизайн исследования	42
2.3. Методы исследования	43
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	50
3.1. Анамнестические и клинико-лабораторные особенности пациенток репродуктивного возраста с акромегалией	50
3.1.1. Клинико-анамнестические характеристики пациенток репродуктивного возраста с акромегалией	50
3.1.2. Результаты лабораторного обследования пациенток репродуктивного возраста с акромегалией	53
3.1.3. Результаты динамического обследования пациенток репродуктивного возраста с акромегалией после проведения оперативного лечения	62
3.1.4. Обсуждение результатов клинико-анамнестических и лабораторных особенностей пациенток репродуктивного возраста с акромегалией.....	66
3.1.5. Результаты исследования рецептивности эндометрия у пациенток в активной стадии акромегалии на основании иммуногистохимической оценки экспрессии ER, PR, LIF в слизистой оболочке матки средней стадии фазы секреции	72
3.1.6. Обсуждение результатов исследования рецептивности эндометрия у пациенток в активной стадии акромегалии	77
3.2. Анамнестические и клинико-лабораторные особенности пациенток репродуктивного возраста с БИК	80
3.2.1. Клинико-анамнестические характеристики пациенток репродуктивного возраста с БИК.....	80
3.2.2. Результаты лабораторного обследования пациенток репродуктивного возраста с БИК.....	83
3.2.3. Результаты динамического обследования пациенток репродуктивного возраста с БИК после проведения оперативного лечения.....	89
3.2.4. Обсуждение результатов клинико-анамнестических и лабораторных особенностей пациенток репродуктивного возраста с БИК	93
3.3. Результаты гормонального обследования пациенток с пролактиномами, резистентными к лечению агонистами дофамина (описание клинических наблюдений).....	99

3.3.1. Обсуждение результатов уровня кассептина у пациенток с пролактиномами, резистентными к лечению агонистами дофамина	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	107
Выводы	110
Практические рекомендации.....	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Аденомы гипофиза занимают третье место по частоте среди всех первичных интракраниальных опухолей, что составляет по данным различных авторов от 14,4% до 22,5%, среди которых 75% случаев приходится на возраст от 20 до 50 лет [20], [69], [206]. Аденомы гипофиза нередко становятся причинами нарушения менструальной функции и эндокринного бесплодия у молодых пациенток. Регуляторные механизмы, лежащие в основе нарушения функции иерархической оси регуляции гипоталамус – гипофиз – яичники – матка у данной когорты пациенток в настоящее время практически не изучены.

При болезни Иценко – Кушинга (БИК) нарушение менструальной функции является ранним проявлением гиперкортицизма и имеет крайне высокую частоту среди клинических симптомов – до 86% пациенток [4]. Нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при БИК 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. Большая роль в патогенезе репродуктивных нарушений при БИК отводится непосредственно избытку глюкокортикоидов и их влиянию на яичники [125]. В ряде последних публикаций указывается на медиаторную роль гипоталамических нейропептидов в реализации патологического механизма угнетения репродуктивной оси у данной категории пациентов [52], [107], [108], [133]. В настоящее время в литературе не представлены сведения о количественном содержании и влиянии ксиспептина на секрецию гонадотропинов у женщин с БИК, также отсутствуют данные об изменении уровня нейропептида в зависимости от активности заболевания, что представляет значимый интерес для оценки репродуктивного статуса пациенток.

Как в случае с пациентками с БИК, у женщин с акромегалией механизмы нарушения менструальной функции не определены однозначно. В реализацию развития дисфункции репродуктивной системы при акромегалии вовлечены несколько факторов: соматотропный гормон (СТГ), инсулиноподобный фактор

роста-1 (ИРФ-1), гиперпролактинемия, частота которой при данном заболевании достигает 84%, а также снижение выработки гонадотропинов на фоне сдавления гипофиза опухолевой тканью [51], [115], [183]. Показано, что пациентки с акромегалией характеризуются сниженными уровнями эстрогенов, овариального резерва, обратной корреляцией СТГ с глобулином, связывающим половые гормоны, однако статистической взаимосвязи СТГ с тестостероном, пролактином не подтверждено [50], [111]. В ряде последних публикаций подчеркивается ключевая роль СТГ и ИРФ-1 в регуляции нейронов, секретирующих гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРг) [99]. Достоверно неизвестно, насколько опухолевая гиперсекреция СТГ способствует дисфункции нейронов, секретирующих кинесин. 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. Патологические изменения происходят как в центральных звеньях регуляции репродуктивной функции, так и на периферии [202]. На фоне повышенных уровней пролактина наблюдается снижение частоты и амплитуды ЛГ [44]. Однако, согласно данным исследований рецепторы к пролактину экспрессирует лишь небольшое количество ГнРг-нейронов, и пролактин не влияет на их мембранную возбудимость [38], [83], в связи с чем актуально предположение о вовлечении в патогенез гиперпролактинемического гипогонадизма кинесин-нейронов. Данная гипотеза подтверждается фактами восстановления репродуктивной функции при введении кинесина в экспериментах на животных и у женщин с гиперпролактинемией [201], [149]. 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 [32], что определяет актуальность поиска новых терапевтических подходов. В связи с этим

исследование кассептина, как потенциальной молекулы для коррекции гиперпролактинемического гипогонадизма при резистентности, представляет научный и практический интерес.

Таким образом, в период изменения парадигмы механизмов регуляции репродукции, открытия новых биологически активных субстанций, участвующих в поддержании нормального функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, целесообразно оценить вклад кассептина в регуляцию репродуктивной функции у пациенток с гормонально-активными аденомами гипофиза.

Цель научного исследования – изучить роль кассептина в регуляции гонадотропной функции у пациенток с гормонально-активными аденомами гипофиза в активной стадии и ремиссии заболевания.

Задачи научного исследования

1. Изучить анамнестические и клинико-лабораторные характеристики пациенток репродуктивного возраста с акромегалией.
2. Исследовать уровни нейропептидов (каспептина и нейрокина 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 (каспептина и нейрокина В) в плазме крови у пациенток репродуктивного возраста с БИК в активной стадии заболевания и ремиссии и оценить их взаимосвязь с кортизолом и адренокортикотропным гормоном (АКТГ).

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

Научная новизна исследования

Впервые проведен анализ уровней ксипептина и нейрокина 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 ксипептина 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, лейкоцит-ингибирующего фактора впервые оценена рецептивность эндометрия у пациенток с акромегалией в активной стадии заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании изученных регуляторных механизмов, лежащих в основе функционирования иерархической оси репродуктивной системы (гипоталамус – гипофиз – яичники – матка) у пациенток с аденомами гипофиза, определена роль ксипептина и нейрокина В в патогенезе менструальных нарушений, предложены рекомендации по совокупной оценке ксипептина и гонадотропинов для оценки уровня поражения репродуктивной оси в условиях избытка гипофизарных гормонов, рекомендованы сроки проведения лабораторной оценки 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 определило данную группу пациенток к группе высокого риска невынашивания беременности.

Личное участие автора в получении научных результатов

Автор работы лично производил набор участников в исследуемые группы, сбор анамнеза, осуществлял осмотр и обследование пациенток, участвовал в подготовке биологического материала для лабораторных исследований и иммуногистохимических исследований, экстрагировании образцов крови для последующего анализа концентрации киспептина, систематизировал полученные данные, осуществил статистический анализ, подготовил публикации по теме диссертации.

Положения, выносимые на защиту

1. Концентрация киспептина 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 киспептина 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 работы и публикации

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.

Фрагменты диссертационной работы были представлены на III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (г. Москва, 2017 г.), симпозиуме «Hyperprolactinemia and other endocrine causes of infertility» Европейской нейроэндокринологической ассоциации (г. Санкт-Петербург, 2017 г.), 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-м Европейском конгрессе «Гинекологическая эндокринология» (ISGE, Флоренция, 2018 г.); 21-м Европейском эндокринологическом конгрессе (ЕСЕ, Лион, 2019 г.), VII Международной конференции Европейского общества молодых ученых-эндокринологов (EYES, 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 печатного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений. Библиография представлена 20 отечественными и 207 зарубежными источниками. Работа иллюстрирована 28 рисунками и 27 таблицами.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Гипоталамический уровень регуляции менструального цикла у женщин репродуктивного возраста

На протяжении длительного времени нейроэндокринная регуляция репродуктивной функции представлялась в виде упорядоченной иерархичной системы, включающей нейроны гипоталамуса, секретирующие ГнРг, гонадотрофы, ответственные за синтез и циклический выброс лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов в системный кровоток, а также яичников, реализующих процессы стероидогенеза, и матки. Научные и клинические исследования последнего десятилетия привнесли значительные изменения в понимании сложнейшей системы регуляции инициации пубертата, становления регулярности овуляторного, менструального ритма, беременности.

В настоящее время идентифицированы нейроны, секретирующие гонадотропин-ингибирующий гормон (ГНИг), действие которого опосредуется рецептором, связанным с G-белком, и приводит к снижению активности ГнРг и подавлению репродуктивной оси [101], [119], [200]. Кроме того, выделена специализированная группа нейронов – KNDy-нейроны, которые продуцируют kissпептин, нейрокинин В и динарфин и участвуют в регуляции импульсной секреции ГнРг [163].

Kissпептин представляет собой нейропептид, кодирующийся геном *KISS1*, и выполняет основную роль в модуляции работы ГнРг-нейронов посредством изменения нейронального сигналинга, являясь медиатором обратной стероидной отрицательной и положительной связи и интегрируя влияние метаболических факторов [153], [192].

Ген *KISS1* располагается на хромосоме 1q32 и включает 4 экзона. Первичным продуктом трансляции гена является белок-предшественник, состоящий из 145 аминокислотных остатков, подвергающийся протеолитическому расщеплению до С-концевых активных пептидов – kissпептинов-54, -14, -13 и -10 [196]. В связи с ингибирующим действием в отношении метастазов меланомы белки исходно рассматривались как фактор антионкогенеза и получили название метастины. В 2001 году идентифицирован рецептор kissпептина – GPR54 [144], [157]. Ген

рецептора кисспептина расположен на 19p13.3 хромосоме и включает 5 экзонов [116]. Связывание кисспептина с рецептором приводит к внутриклеточной активации фосфолипазы C и вторичных мессенджеров, приводящих к высвобождению кальция и протеинкиназы C, реализующих функции пептида [53].

Согласно аутопсийным данным в гипоталамусе человека выделено 2 субпопуляции кисспептин-нейронов, наиболее крупная из которых располагается в инфундибулярном ядре, аналоге аркуатного ядра у других видов, а вторая – в преоптической области [94], [178]. Аксоны кисспептин-нейронов образуют густые перикапиллярные сплетения в ножке гипофиза, что обеспечивает тесный контакт с телами, дендритными и аксональными окончаниями ГнРг-нейронов [178]. Гипоталамическое распределение нейронов, секретирующих нейрокинин В и динарфин, характеризуется высокой степенью совпадения с картой локализации кисспептин-нейронов в инфундибулярной области, что позволило ряду исследователей высказаться о наличии субпопуляции кисспептин-нейронов, способных к поликомпонентной секреции нейропептидов, которая в последствии стала позиционироваться как KNDy-нейроны [49]. При этом в преоптической области идентифицирована исключительно кисспептиновая экспрессия. KNDy-нейроны влияют на активность ГнРг нейронов, координируя пульсовую гормональную секрецию [161]. Вероятно, данная популяция нейронов способна и к саморегуляции в связи с наличием KNDy-нейронов рецепторов нейрокина В и динарфина.

В настоящее время ключевая роль кисспептина в регуляции активности ГнРг-нейронов и секреции ГнРг доказана многочисленными исследованиями на животных и экспериментальных моделях. Кисспептин вызывает деполяризацию и усиление частоты пульсации нейронов ГнРг [224], стимулирует экспрессию мРНК ГнРг и секрецию ГнРг в эксплантатах гипоталамуса [207]. В *in vivo* исследованиях на животных внутрицеребральное введение кисспептина приводило к значимому повышению уровня ГнРг в цереброспинальной жидкости [143]. Кроме того, данная гипотеза поддерживается тем фактом, что при введении в срединное возвышение

антагониста кисспептина наблюдалось снижение количественных и частотных характеристик ГнРг.

Ряд авторов предполагают, что кисспептин способен к прямой стимуляции гипофизарных клеток, базируясь на данных о наличии экспрессии кисспептина и его рецептора в гонадотрофах, повышении секреции гонадотропинов при добавлении кисспептина к культуре гипофизарных клеток и идентификации нейропептида в кровотоке портальной гипоталамо-гипофизарной системы у животных [123]. Тем не менее, показано, что стимулирующее влияние кисспептина на секрецию ЛГ нивелируется применением антагонистов ГнРг [151]. К сожалению, исследование гипоталамического уровня регуляции репродукции человека затруднено ввиду сложности выполнения экспериментальной части и измерения уровня нейропептидов непосредственно в интересующей области, однако большинство исследователей интерполирует результаты, полученные на крысах и нечеловекообразных обезьянах. При этом широко изучено проявление генетических дефектов гена кисспептина или его рецептора: инактивирующие мутации проявляются гипогонадотропным гипогонадизмом и задержкой полового развития [56], [191], активирующие – преждевременным половым развитием [204].

Таким образом, модель функционирования гипоталамо-гипофизарного уровня репродуктивной оси возможно представить в виде схемы (Рисунок 1).

В настоящее время большое количество данных получено о влиянии кисспептина на секрецию ЛГ и ФСГ у здоровых добровольцев и при различных патологических состояниях. В 2005 году кисспептин-54 в виде внутривенной инфузии впервые был введен здоровым мужчинам-добровольцам, что проявлялось в стремительном и дозозависимом повышении уровня ЛГ, и менее выраженном возрастании секреции ФСГ и тестостерона [196]. Относительно безопасное со стороны развития побочных эффектов введение кисспептина повлекло в дальнейшем череду экспериментов с вариациями способов и режимов назначения нейропептида женщинам в рамках физиологической нормы (Таблица 1).

Кисспептин не только определяет пульсаторную секрецию ГнРг, но, вероятно, играет важную роль в регуляции гипоталамических «часов» функционирования

репродуктивной оси у мужчин. Так, на фоне установленного ритма секреции ЛГ однократное введение ксипептина приводило к задержке очередного пика гормона на временной интервал, равный двум пикам [46]. При этом аналогичная доза ксипептина не имела критического значения для ритма ЛГ у женщин в разные фазы менструального цикла, что авторы связывают с различными гендерными механизмами регуляции пульс-генератора ГнРг и обратной стероидной связи [45].

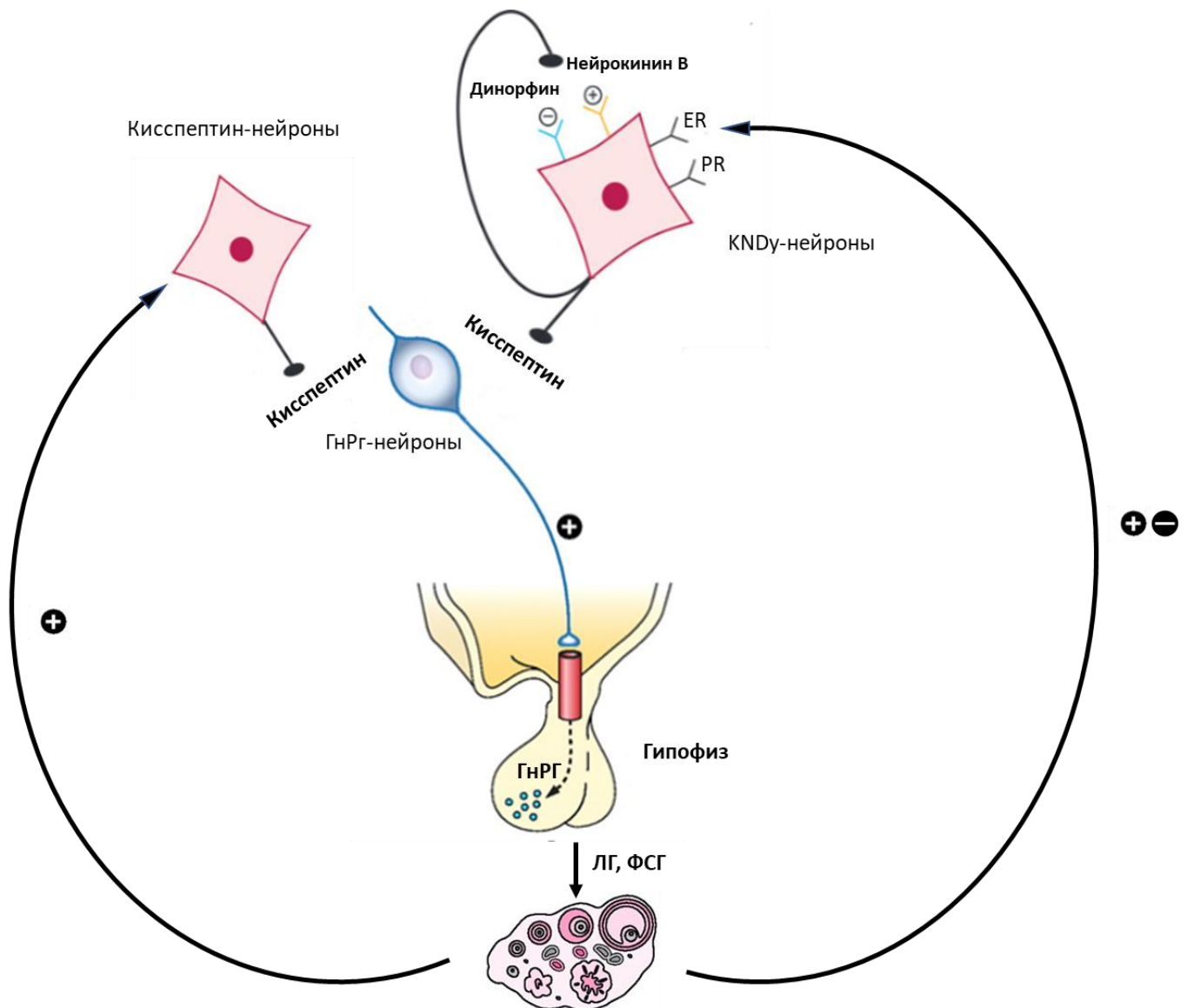


Рисунок 1 – Схематическое представление регуляции репродуктивной оси

Таблица 1 – Способы и режимы назначения ксиспептина женщинам [196]

<i>Когорта испытуемых</i>	<i>Фаза менструального цикла</i>	<i>Изоформа киспептина (Кп)</i>	<i>Способ и режим введения</i>	<i>% прироста ЛГ</i>
	Фолликулярная	Кп-54	П/к болюсно 0,4 нмоль/кг	0
	Фолликулярная	Кп-54	П/к болюсно 0,6 нмоль/кг	68
	Фолликулярная	Кп-54	П/к болюсно 6,4 нмоль/кг	151
Здоровые женщины	Фолликулярная	Кп-54	П/к болюсно 6,4 нмоль/кг, 2 раза в день 5 дней	83
	Фолликулярная	Кп-54	П/к болюсно 6,4 нмоль/кг, 2 раза в день 8 дней	212
	Фолликулярная	Кп-54	В/в болюсно 1 нмоль/кг	218
	Фолликулярная	Кп-10	П/к болюсно 2-32 нмоль/кг	0
	Фолликулярная	Кп-10	В/в болюсно 0,23 нмоль/кг	49
	Фолликулярная	Кп-10	В/в болюсно 0,24 нмоль/кг	31
	Фолликулярная	Кп-10	В/в болюсно 1–10 нмоль/кг	0
	Фолликулярная	Кп-10	В/в 90 минут 20–720 пмоль/кг/мин	0
	Поздняя фолликулярная	Кп-54	П/к болюсно 0,4 нмоль/кг	142
	Поздняя фолликулярная	Кп-10	В/в болюсно 0,24 нмоль/кг	77
	Преовуляторный пик	Кп-10	В/в болюсно 10 нмоль/кг	294
	Лютеиновая	Кп-54	П/к болюсно 0,4 нмоль/кг	61
	Лютеиновая	Кп-10	В/в болюсно 0,24 нмоль/кг	109
	Менопауза	Кп-10	в/в болюсно 0,23 нмоль/кг	27

После бесспорного утверждения ключевой роли ксиспептина в регуляции гипоталамического уровня оси репродукции, исследователями предпринимались попытки определить функции нейропептида в медиации стероидного периферического ответа. Механизм, лежащий в основе переключения в середине менструального цикла отрицательной обратной реакции ГнРг-нейронов на повышение концентрации эстрогенов на положительный ответ, длительно оставался неизученным и нелогичным, особенно ввиду отсутствия эстрогеновых рецепторов на ГнРг-нейронах. В настоящее время реализация двойственного ответа на идентичную стимуляцию представляется возможной в связи с

накоплением данных о дифференцированном функционировании субпопуляций KNDy-нейронов.

Предполагают, что совокупность кисспептин-нейронов, располагающихся в инфундибулярной зоне ответственна за осуществление обратной отрицательной эстрогеновой связи. Показано, что у женщин в менопаузе наблюдается гипертрофия данных нейронов в вышеуказанной зоне с повышенной экспрессией мРНК нейрокина В и гена, кодирующего эстрогеновый рецептор α [179]. У овариэктомированных животных также отмечено повышение экспрессии мРНК кисспептина, изолированно в аркуатном ядре гипоталамуса, а также нивелирование этих изменений при заместительной терапии эстрогенами [128]. Данные исследований демонстрируют, что отрицательная эстрогеновая связь формируется за счет подавления секреции кисспептина и нейрокина В в KNDy нейронах, что приводит к снижению стимуляции ГнРг нейронов. По всей вероятности, динарфин также ответственен за передачу сигнала от гонад, ингибируя секрецию ГнРг и, соответственно, ЛГ. В этой связи также логичным представляется менопауза как состояние относительного дефицита динарфина, как основной причины снижения ответа на налоксон при гипергонадотропном гипогонадизме, и повышение его уровня при гипоталамической аменорее. Показано, что экспрессии мРНК продинарфина в инфундибулярной зоне снижена в постменопаузе [178].

Участие динарфина в медиации обратной эстрогеновой связи также продемонстрировано на ряде животных моделей, доказывающих идентичную экспрессию динарфина с локализацией нейронов, секретирующих кисспептин и нейрокин В, эстрогеновыми рецепторами α и прогестероновыми рецепторами, а также снижение его концентрации у овариэктомированных особей [70], [71], [82].

Положительная эстрогеновая связь заключается в смене ответной реакции на повышение уровня половых стероидов в позднюю фолликулярную фазу менструального цикла, что приводит к индукции выброса ГнРг/ЛГ в преовуляторный период. Ряд исследований неоспоримо демонстрируют роль кисспептина в реализации механизма вышеуказанной регулярной цепи. Так, кисспептин-54, по аналогии с хорионическим гонадотропином, приводил к

выбросу ЛГ и способствовал созреванию яйцеклеток в протоколах индукции овуляции с использованием ФСГ/ГнРг антагонистов [21], а введение нейропептида дважды в сутки приводило к укорочению продолжительности менструального цикла и потенцировало ранее возникновение преовуляторного ЛГ пика у здоровых женщин [105]. Однако, конкретный морфологический субстрат, ответственный за реализацию регуляции обратной положительной связи в настоящее время не выяснен. При этом у грызунов, отчетливо показано наличие специализированной субпопуляции кисспептин-нейронов, располагающихся изолированно в проекции передневентральной зоны перивентрикулярного гипоталамического ядра, где наблюдалось выраженное усиление экспрессии мРНК кисспептина после терапии эстрогенами в период ГнРг/ЛГ пикового выброса [199]. К сожалению, исследований, демонстрирующих реализацию связи кисспептин-эстрогены в период преовуляторного пика у человека, не проводилось, тем не менее, у животных, схожих по морфофункциональным характеристикам, выявлено аналогичное повышение кисспептиновой активности в проекции аркуатного ядра.

Наряду с расширением представлений о физиологической роли кисспептина в регуляции репродуктивной оси, все большее количество данных накапливается о безопасности применения синтетического аналога кисспептина при различных патологических состояниях, связанных со снижением секреции гонадотропинов.

Одним из классических состояний, характеризующихся нарушением пульсаторной активности нейронов ГнРг, ЛГ, ФСГ, и, как следствие, овариальной функции, является гипоталамическая аменорея, в связи с чем, данная группа пациенток представлялась наиболее перспективной в отношении использования кисспептина как терапевтического агента. В многочисленных исследованиях применение нейропептида, в независимости от способа введения и режима, приводило к значимому повышению уровня ЛГ не только в сравнении с исходными показателями, но и с уровнями здоровых добровольцев (Таблица 2).

Тем не менее, динамика роста гонадотропинов не транслировалась на функцию гонад, что выражалось в отсутствии повышения уровня эстрадиола, а длительное введение кисспептина-54 в режиме подкожных инъекций дважды в

сутки в течение двух недель приводило к падению уровня ЛГ до первоначальных показателей [104], [106].

Таблица 2 – Динамика прироста ЛГ при различных режимах и способах введения кисспептина у пациенток с гипоталамической аменореей [104], [106]

<i>Изоформа кисспептина (Kn)</i>	<i>Способ и режим введения</i>	<i>Прирост ЛГ (до/после стимуляции)</i>
Кп-54	П/к болюсно 6,4 нмоль/кг однократно	2,6/26,6
	П/к болюсно 6,4 нмоль/кг, 2 раза в день 2 недели	5,1/2,6
	П/к болюсно 6,4 нмоль/кг однократно	1,4/22,9
	П/к болюсно 6,4 нмоль/кг, 2 раза в неделю в течение 2 недель	1,4/22,9
	П/к болюсно 6,4 нмоль/кг, 2 раза в неделю в течение 4 недель	1,4/10,4
	П/к болюсно 6,4 нмоль/кг, 2 раза в неделю в течение 6 недель	1,4/10,3
	П/к болюсно 6,4 нмоль/кг, 2 раза в неделю в течение 8 недель	1,4/9,3
	В/в 1 нмоль/кг/час в течение 8 часов	1,3/15,4

У пациентов с мутациями нейрокинина В или его рецептора, аналогично ситуации с кисспептином, развивается гипогонадотропный гипогонадизм, характеризующийся отсутствием физиологических изменений оси репродукции в пубертатным период [208]. Полагают, что дисфункция нейрокинина В паракринно или аутокринно стимулирует кисспептин-нейроны, приводя к уменьшению частоты пульсов ГнРг с последующим возникновением недостаточности ЛГ и дисфункции гонад в совокупности с нормальными или субнормальными показателями ФСГ. При введении четырех пациентам с патологией нейрокининового сигналинга кисспептина-10 отмечалось усиление секреции ЛГ, без достижения показателей, полученных у здоровых добровольцев при использовании тех же протоколов, но со значимым повышением тестостерона и эстрадиола [221].

1.2. Влияние СТГ и ИРФ-1 на регуляцию женской репродуктивной системы

СТГ и высшие центры регуляции репродукции

Вовлечение СТГ в регуляцию репродуктивной системы отмечается как в непосредственном биологическом влиянии на органы-мишени, так и на уровне высших регуляторных механизмов. Согласно данным многочисленных исследований и экспериментов кисспептину отведена ведущая роль в координации работы ГнРг-нейронов. В то же время влияние данного нейропептида на количественные и временные характеристики секреции СТГ остается спорным вопросом, во многом из-за несоответствия между экспериментами *in vivo* и *in vitro*. В большинстве исследований *in vivo* у человека и животных не удалось отметить значимого эффекта нейропептида на частоту или амплитуду импульсов СТГ [68], [103]. У мышей с дефектом рецептора кисспептина наблюдалось снижение массы тела, что, однако, не является абсолютным показателем нарушения секреции СТГ [127]. С другой стороны, в исследованиях *in vitro* сообщалось о значительной дозозависимой стимуляции экспрессии гена или секреции СТГ при введении кисспептина некоторым видам крыс, рыб, нечеловекообразных обезьян [216], [138]. Кроме того, авторами отмечалось усиление эффекта типичных СТГ-секретагогов в присутствии кисспептина [86]. Экспрессия рецептора кисспептина в соматотрофах гипофиза визуализирована у некоторых видов животных и рыб [216], [175]. Достоверных сведений о наличии рецепторов СТГ на кисспептин-нейронах не получено.

Согласно литературным данным прямые модулирующие эффекты СТГ на активность ГнРг-нейронов маловероятны, однако не исключается взаиморегуляция функций соматотрофов и гонадотрофов в гипофизе. Возможность интеграции определяется наличием рецепторов СТГ и СТГ-связывающих белков в цитоплазме и ядре гонадотрофов [50]. Ряд исследований указывает, что соматотрофы являются необходимым компонентом для нормального развития гонадотрофов гипофиза, вероятно вследствие облигатности паракринного взаимодействия [48], [50]. Сведения о влиянии СТГ на секрецию ЛГ и ФСГ довольно противоречивы. У животных показано достоверное снижение базальных и стимулированных уровней

гонадотропинов при врожденном дефиците или резистентности к СТГ [97]. Введение СТГ женщинам с аменореей приводило к снижению амплитуды выброса и концентрации ЛГ без изменения характеристик секреции ФСГ [75].

Многие авторы высказывают предположение о вовлечении СТГ в механизмы инициации пубертата, однако точный триггер периода полового созревания и роль в нем ростовых сигналов окончательно не выяснены. Более вероятно, что СТГ обладает модулирующей ролью в запуске процессов полового созревания. Данная теория подкрепляется фактом задержки пубертата у детей с резистентностью к СТГ вне зависимости от массы тела [145], более поздним наступлением первой беременности у грызунов с мутацией СТГ [223].

Влияние СТГ на структуры яичников

Безусловно, СТГ выполняет значимую роль в регуляции фертильного статуса не только на уровне гипоталамических и гипофизарных структур, но и непосредственно на яичники и матку. СТГ стимулирует выработку прогестерона и эстрадиола клетками гранулезы у животных и человека, при этом действие модифицируется в зависимости от фазы менструального цикла [61], [114], [160]. Так, у крыс СТГ потенцирует эффекты ФСГ, способствуя активации ранних реакций стероидогенеза посредством повышения локальной секреции ИРФ-1, и, как следствие, секреции прогестерона. В то же время, СТГ ингибирует ФСГ-индуцированную активацию ароматазы и, соответственно, синтеза эстрадиола [160]. С большей вероятностью механизм, обеспечивающий возможность реализации антагонистического действия СТГ на стероидогенез, обусловлен нарастанием концентрации ИРФ-1 на поздних этапах стероидогенеза с последующей блокадой негативного влияния СТГ на синтез эстрадиола. Временное разнонаправленное действие СТГ также подтверждается рядом экспериментов на животных моделях, демонстрирующих модификацию эффектов СТГ до и после периода полового созревания, в ранние утренние часы и в вечернее время [160], [93].

Результаты исследований, посвященных влиянию СТГ на фолликулогенез также противоречивы ввиду расхождений *in vivo* и *in vitro* экспериментов.

Предположительно, СТГ выполняет важную роль в росте и созревании фолликулов [194]. Так, у животных с мутациями рецептора СТГ наблюдалось увеличение числа примордиальных фолликулов наряду с уменьшением первичных, вторичных, преантральных и антральных, повышение частоты фолликулярной атрезии [198]. Восполнение дефицита СТГ в таких случаях улучшало фолликулогенез только у молодых особей и не оказывало влияния у взрослых животных. У трансгенных мышей повышенная экспрессия СТГ сочеталась с усилением фолликулогенеза, увеличением массы яичников, частоты овуляции, что, однако, не приводило к усилению репродуктивного потенциала ввиду выраженных нарушений углеводного обмена [23]. При проведении экспериментов *in vitro* показано, что у грызунов СТГ усиливает пролиферацию тека-клеток и клеток гранулезы в преантральных фолликулах [120]. Аналогичное влияние СТГ продемонстрировано в отношении улучшения качества ооцитов человека при проведении ЭКО протоколов [205], в которых при дополнительном назначении СТГ удавалось достичь большего числа эмбрионов, что, однако, не отобразилось на показателе достигнутых беременностей. Полагают, что позитивные эффекты СТГ реализуются за счет кумулюсных клеток. В эксперименте у крыс положительное влияние СТГ регистрировалось только среди ооцит-кумуляных комплексов, но не в случае ооцитов, освобожденных от яйценосного холмика [27].

Рецепторы СТГ визуализированы в клетках желтого тела, основного эндокринного органа, поддерживающего гестацию в ранние сроки. Как и в случае фолликулогенеза, основное действие СТГ заключается в активации пролиферации и антиапоптотическом влиянии. У человека СТГ стимулирует пролиферацию лютеинизированных клеток гранулезы [167]. Мыши с дефектами рецептора СТГ характеризуются меньшим количеством желтых тел, впрочем, как и антральных фолликулов [223].

Локальная овариальная секреция СТГ

В настоящее время все большее внимание уделяется вопросам локальной овариальной секреции СТГ. У человека иммунореактивность к СТГ отмечена в клетках гранулезы, ооцитах и практически отсутствует в тека-клетках и кумулюсе

[189]. Выделение мРНК СТГ только в цитоплазме ооцита и редко в гранулезных клетках примордиальных фолликулов плода свидетельствует об инициации экспрессии гена СТГ в период раннего развития фолликулов. В пользу наличия аутокринной овариальной секреции СТГ выступает также факт сочетанной коэкспрессии гена рецептора СТГ [22]. Физиологическое значение яичниковой секреции СТГ и факторы, ответственные за регуляцию локальной секреции, дискуссионны. Некоторыми авторами высказывается предположение о влиянии классических СТГ-секретагогов на основании иммунореактивности фолликулярной ткани человека по отношению к СТГ рилизинг-гормону и его рецептору, что, тем не менее, не подтвердилось в экспериментах у животных [227]. Под влиянием грелина продемонстрировано стимулирование секреции СТГ, но отсутствуют данные об усилении его синтеза [172].

Влияние гипофизарного и локального СТГ на матку

Матка, как и яичники, является органом реализации физиологического действия и местом секреции СТГ, маточная иммуноэкспрессия СТГ подтверждена в период и вне гестации, а рецепторный паттерн изменив в течение менструального цикла, достигая максимального уровня в эндометрии и децидуальной оболочке в среднюю и позднюю лютеиновую фазу и минимального – в пролиферативную и раннюю лютеиновую фазы [17], [186]. СТГ оказывает многофакторное влияние на матку. Женщины с дефицитом СТГ характеризуются меньшими размерами органа в сравнении с пациентками, у которых проводилась гормонозаместительная терапия [166].

Учитывая прямую корреляцию экспрессии мРНК СТГ с эстроген-индуцированной гипертрофией матки [174], логично предположить, что СТГ выполняет значимую функцию в подготовке матки к имплантации. У мышей, нокаутированных по гену рецептора СТГ, наблюдалось меньшее количество сайтов имплантации [223]. Большое внимание уделяется роли СТГ в процессах канцерогенеза матки и шейки матки. Показано, что митогенные эффекты, в первую очередь, ассоциированы с локальной продукцией СТГ [98]. Экспрессия СТГ резко

повышена при эндометриозе и ассоциирована со степенью агрессивности эндометриальной карциномы [197].

Инсулиноподобный фактор роста-1 и высшие центры регуляции репродуктивной функции

Вклад главного медиатора эффектов СТГ – ИРФ-1 в реализацию и нейроэндокринный контроль репродуктивной функции в экспериментах *in vivo* оценить достаточно сложно. Большинство исследователей придерживается мнения, что регуляторная роль ИРФ-1 реализуется на уровне гонад, при этом отсутствуют значимые исследования, посвященные изучению влияния гормона на секрецию гонадотропинов и гонадолиберина.

Общеизвестно, что биодоступность ИРФ-1 определяется количественными характеристиками шести ИРФ-связывающих белков (ИРФСБ) [87]. В случае гиперэкспрессии ИРФСБ-6 у трансгенных мышей наблюдалось 50% снижение уровня ЛГ [33], в то же время, при избытке ИРФСБ – 1 визуализировалась гонадотрофная гиперплазия [73]. У мышей с делециями в генах ИРФСБ наряду с множественными метаболическими дефектами и низкорослостью нарушений фертильности не отмечено [165]. Несмотря на скудные данные *in vivo*, более 20 лет назад ряд исследователей *in vitro* убедительно продемонстрировали влияние ИРФ-1 на секрецию ГнРГ. Показано, что ИРФ-1 обладает способностью активировать промотор гена ГнРГ [226] и стимулирует выработку релизинг-гормона при добавлении к нейрональным клеткам линии GT1-7 [26]. Рецепторы ИРФ-1 локализованы в различных регионах головного мозга, в том числе представлены на мембранах нейронов, секретирующих ГнРГ [55]. При введении ИРФ-1 крысам и мышам женского пола отмечалось повышение секреции ГнРГ и преждевременная инициация пубертата. В то же время, у грызунов с дефектами рецепторов ИРФ-1 на ГнРГ-нейронах наблюдалась задержка пубертата без нарушения фертильности во взрослом возрасте, что, предположительно объясняется поздним морфологическим созреванием данных нейронов [59]. По всей вероятности, система ИРФ-1 рецепторного сигналинга необходима для пролиферации пула клеток-предшественников ГнРГ-нейронов, адекватного роста аксонов и

формирования синапсов, позволяющих клеткам осуществлять нейрональную коммуникацию. Другие исследователи полагают, что снижение ИРФ-1 в гипоталамусе лежит в основе нейроэндокринных изменений, происходящих в период угасания репродуктивной функции, что было продемонстрировано на крысах [176]. Как и в случае с СТГ, ряд эффектов ИРФ-1 на ГнРГ-нейроны реализуются опосредованно через систему кинспептина и его рецептора, так, ИРФ-1 стимулирует экспрессию гена кинспептина в гипоталамусе, а интракраниальное и периферическое введение ИРФ-1 приводит к активации кинспептин-нейронов [91].

Наряду с прямыми эффектами ИРФ-1 на ГнРГ-нейроны, отмечено влияние гормона на гипофиз. Клеточные линии-модели гонадотрофов – L β T2 и α T3-1 – широко экспрессируют ИРФ-1 рецепторы [159], активация которых приводила к усилению митотической активности. Ряд исследователей продемонстрировали повышение выработки и секреции ЛГ под влиянием ИРФ-1 [88], однако для реализации эффекта требовалось долгосрочное введение гормона [215].

Овариальные эффекты ИРФ-1

В литературе активно обсуждается влияние ИРФ-1 на функционирование яичников в норме и патологии. По аналогии с СТГ, большую роль играет локальная продукция гормона. Показано, что клетки гранулезы синтезируют ИРФ-1, клетки теки – ИРФ-2, в то время как рецептор ИРФ-1 представлен в обеих частях фолликула и реализует эффекты обоих гормонов [194]. Основное физиологическое действие ИРФ-1 заключается в промоции пролиферации, дифференциации и повышении жизнеспособности фолликулярных клеток [148]. По мнению многих исследователей, влияние ИРФ-1 реализуется в раннюю фазу фолликулогенеза и выражается в стимуляции рецепторов ЛГ и ФСГ с последующим повышением активности вторичных мессенджеров [124]. Степень выраженности эффектов локального ИРФ-1 принципиально зависима от количества ИРФСБ. Показано, что концентрация ИРФ-1 в фолликулярной жидкости не меняется в течение роста фолликула, в то время как содержание ИРФСБ пропорционально его эстрогеновой активности. В атрезированных фолликулах наблюдается максимальная концентрация ИРФСБ [136]. Таким образом, ИРФСБ обладают способностью

тормозить реализацию эффектов ИРФ-1 путем блокировки связи гормона со специфическим рецептором на клетках гранулезы и тека-клетках, что, в конечном итоге, приводит к задержке роста и дифференциации фолликулов. Регуляция секреции ИРФСБ достигается 2 путями – транскрипционный контроль мРНК, экспрессия которой снижается в период роста фолликула, и контроль деградации под действием специфической протеазы в активных эстрогенпродуцирующих фолликулах [136].

Согласно имеющимся данным литературы регуляция секреции ИРФ-1 в яичниках независима или в незначительной степени связана с изменением концентрации СТГ в системном кровотоке [136], [212], [223]. В экспериментах на животных, введение рекомбинантного СТГ или антагониста СТГ не приводило к закономерной модуляции секреции овариального ИРФ-1. Не отмечалось и изменения экспрессии гена ИРФ-1 или рецептора ИРФ-1 в доминантном фолликуле, в отличие от других органов СТГ-зависимого синтеза ИРФ-1 – печени, матки [64].

Наряду с фактором роста эндотелия сосудов ИРФ-1 выполняет значимую роль в регуляции ангиогенеза и апоптоза желтого тела [187], [213]. У животных ИРФ-1 способствует усилению синтеза прогестерона [187].

ИРФ-1 как фактор развития матки и циклических изменений эндометрия

Рецепторы ИРФ-1 широко представлены в тканях матки, включая эпителиальные, стромальные клетки [203]. В экспериментах на животных локальная маточная экспрессия гормона возрастала в течение пролиферативной фазы менструального цикла, а также в ответ на эстрогены [78]. Последний факт, вероятно, определяет взаимозависимые с эстрогенами механизмы реализации эффектов ИРФ-1 на структуры матки. Мыши с дефектами ИРФ-1, характеризуются наличием гипоплазированной матки и бесплодны. Лечение эстрадиолом таких животных индуцировало минимальную и отсроченную пролиферацию эпителиальных клеток, в то время как после пересадки матки особям с интактным ИРФ-1, орган развивался до нормальных размеров [154]. С другой стороны, у овариэктомированных мышей маточная мРНК ИРФ-1 резко снижена и

нормализуется при системном назначении эстрадиола. Стимулирующий эффект эстрогенов в матке при этом превосходил по значимости влияние СТГ, в отличие от печени, где эстрогены обладали минимальным эффектом на секрецию ИРФ-1 [184]. Учитывая аналогичное изменение маточной экспрессии ИРФ-1 в течение менструального цикла данный регуляторный механизм, по всей вероятности, характерен и для человека. Показано, что значимая роль в этом процессе отводится ИРФСБ. По аналогии со зреющими фолликулами, ИРФСБ-1 модулирует концентрацию ИРФ-1 в эндометрии в течение менструального цикла. У женщин с внутриматочными рилизинг-системами с левоноргестрелом наблюдалось повышение количества ИРФСБ, что, соответственно, приводило к снижению ИРФ-1, и, как следствие, к подавлению пролиферации и усилению дифференцировки эндометрия [180].

В последнее время все больше обсуждается роль инсулиноподобных факторов роста в осуществлении успешной эмбриональной имплантации, однако, механизм влияния ИРФ-1 окончательно не выяснен. Полагают, что ИРФ-1 и ИРФ-2 ответственны за контроль погружения бластоцисты в эндометрий [57].

1.3. Влияние гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на регуляцию женской репродуктивной системы

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось регуляции включает функциональную интеграцию кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ), АКТГ и стероидов надпочечников, основным из которых является кортизол.

КРГ и высшие центры регуляции репродукции

Секреция КРГ варьирует от возраста и репродуктивного статуса. КРГ синтезируется и секретируется в гипоталамическом паравентиккулярном ядре и реализует биологическое действие через два типа рецепторов – КРГ рецептор 1-го и 2-го типов [7]. КРГ вовлечен в супрессию гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, в частности в регуляцию работы ГнРг-нейронов. Показано, что стрессовые факторы приводят к ингибированию репродуктивной оси за счет снижения активности ГнРг-нейронов и активации нейронов, секретирующих гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК). При связывании КРГ со своими рецепторами 1 типа на кортикотрофах гипофиза происходит усиление синтеза АКТГ, при этом показано, что рецепторы данного типа также представлены на гонадотрофах и инициируют супрессивное действие в отношении их функции. Следует отметить, что во взаимодействие с гонадотрофами, вероятно, вовлечены и КРГ-подобные пептиды, в частности урокортин, также угнетающий репродуктивную функцию [108]. В настоящее время точный механизм ингибирования ГнРг при воздействии КРГ не ясен. В эксперименте показано, что КРГ приводит к снижению экспрессии ГнРГ в клеточной линии ГнРг-нейронов GT1-7 [118], что может быть доказательством прямого действия пептида. Однако КРГ, КРГ-подобные пептиды и глюкокортикоиды при этом способны усиливать действие ГнИг, их рецепторы широко представлены на данных нейронах [119]. У обезьян повышение уровня кортизола на фоне гипогликемии приводило к снижению уровня ЛГ и электрической активности ГнРг нейронов, но при добавлении антагониста КРГ данный эффект нивелировался [51]. В другом исследовании при опыте с агонистами КРГ рецепторов 1-го и 2-го типов не выявлено изменения потенциалзависимых токов калиевых каналов ГнРг-нейронов у

овариоэктомированных мышей, однако, были зарегистрированы изменения в ГАМКергических постсинаптических токах. Агонист КРГ рецептора 1-го типа увеличивал частоту ГАМКергической передачи ГнРг-нейронам у овариоэктомированных мышей только в присутствии эстрогенов, тогда как добавление агониста КРГ рецептора 2-го типа не имело эффекта [170]. В сходном эксперименте агонист КРГ 1 типа все же приводил к активации ГнРг-нейронов также в присутствии эстрогенов [171]. Таким образом, можно заключить, что КРГ обладает эстрогензависимым супрессивным действием в отношении секреции ГнРг, в том числе, за счет активации ГАМКергических афферентов.

Данные о прямом влиянии КРГ на нейроны кисспептина неоднозначны. Так, у самок мышей активация нейронов КРГ паравентрикулярного ядра не приводила к изменению базальной или стимулированной нейрокинином В скорости возбуждения кисспептин-нейронов [219], как и в эксперименте с моделированием различных вариантов обратной стероидной связи [170]. При введении кисспептина лабораторным животным не продемонстрировано значимых изменений на функционирование оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, однако, отмечено статистически значимое снижение экспрессии КРГ [54].

Эффекты КРГ в яичниках

Показано, что яичники животных и человека характеризуются иммунореактивностью в отношении КРГ. Гормон обнаружен в теке, строме и цитоплазме яйцеклетки [109]. В примордиальных ооцитах не выявлено присутствие КРГ. В яичниках женщин пременопаузального периода КРГ представлен шире в сравнении с постменопаузой, что свидетельствует об участии КРГ в жизненном цикле яичников на протяжении репродуктивного периода. При синдроме поликистозных яичников КРГ-иммунореактивность яичников снижена [109], [140].

У человека в ткани яичников мРНК КРГ рецепторов 1-го и 2-го типов выявлена во время поздней фолликулярной фазы в клетках гранулезы, интерстициальных клетках и в строме яичника, а также многочисленно представлена в клетках теки доминантных фолликулов. мРНК КРГ рецепторов не

обнаружена в тканях первичных, преантральных, недоминантных или атретичных фолликулов и ооцитов. Показано, что КРГ рецептор 2-го типа присутствует в клетках гранулезы у женщин после проведения ЭКО [158].

Инкубация клеток гранулезы с КРГ дозозависимо приводила к снижению уровня эстрадиола и прогестерона, что вероятно свидетельствует о патогенетической роли данного пептида в развитии раннего истощения яичников на фоне выраженного стресса [51], но основная роль скорее всего заключается в «асептическом» воспалительном феномене яичников - овуляции и лютеолизе.

Очевидно, что нейроны КРГ взаимовлияют на половые стероиды. Согласно современным представлениям нейроны КРГ имеют эстрогеновые рецепторы β [168]. Эстрогены стимулируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. Так, у женщин уровень кортизола в ответ на введение свиного КРГ превышал уровни у мужчин, но при использовании у последних эстрогеновых пластырей наблюдалось усиление секреции кортизола. Показано, что эстрогены способны стимулировать выброс КРГ путем активации промотора его гена [51]. Эксперименты *in vitro* показали, что КРГ оказывает дозозависимое ингибирующее действие на яичниковый стероидогенез, опосредованное интерлейкином-1 [110]. КРГ оказывает ингибирующее действие на выработку эстрогена и прогестерона в гранулезно-лютеиновых клетках человека, выделенных из фолликулярной жидкости при извлечении ооцитов [164].

Влияние КРГ на матку

Эпителиальные клетки эндометрия человека и дифференцированные стромальные клетки экспрессируют ген КРГ.

Рецептор КРГ 1-го типа присутствует как в эпителиальных, так и в стромальных клетках эндометрия и миометрия человека [164].

Глюкокортикостероиды и эстрогены тормозят промотор гена КРГ в клетках эндометрия в эксперименте. При этом аналогичное ингибирование наблюдается в гипоталамусе, но обратное – в плаценте, что говорит о тканеспецифичности регуляции синтеза КРГ. Эндометриальные железы насыщены КРГ в обе фазы, однако концентрация гормона значимо выше в секреторную фазу [109].

КРГ эндометрия в совокупности с провоспалительными цитокинами участвует в сигнальных каскадах, необходимых для децидуализация стромы, имплантация бластоцисты и развития иммунотолерантности материнского организма в ранние сроки беременности [84]. Децидуализация, вызванная прогестероном, регулируется местными воспалительными факторами, при этом эпителиальный и стромальный КРГ влияет на децидуализацию стромальных клеток, регулируя локальные модуляторы, простагландины и цитокины. Конечным результатом действия КРГ, вероятно, является тонкая настройка децидуализирующего эффекта прогестерона [164]. КРГ возможно является дилататором маточного артериального сосудистого русла и регулирует кровоток [140].

АКТГ и высшие центры регуляции репродукции

АКТГ оказывает ингибирующее действие на репродуктивную функцию. Однако суммируя публикации, посвященные влиянию АКТГ на гонадотрофы, возможно сделать вывод об отсутствии прямого или опосредованного через модуляцию ГнРГ воздействия на секрецию ЛГ и ФСГ. С большей вероятностью, негативные эффекты АКТГ реализуются посредством глюкокортикостероидов. При введении АКТГ овариоэктомизированным крысам в условиях адреналэктомии наблюдалось снижение ЛГ без изменения ФСГ [141]. В эксперименте на фоне добавления АКТГ к клеткам гипофиза не наблюдалось изменения ответа гонадотрофов на стимуляцию ГнРГ, в отличие от кортизола, ингибирующего секрецию ЛГ, в том числе при стимуляции 17 β -эстрадиолом [132]. В одном из исследований показано, что длительное повышение уровня АКТГ приводило к ингибированию репродуктивной оси, однако, при однократном введении больших доз АКТГ наблюдалось усиление секреции ЛГ и ФСГ. Данный эффект блокировался при назначении антагонистов глюкокортикоидных рецепторов или адреналэктомии [66]. В литературе не представлены сведения о взаимодействии АКТГ с кисспептин-нейронами, однако, показано, что колонии кисспептин-нейронов располагаются в непосредственной близости от кортикотрофов [173].

Влияние АКТГ на яичники и матку

Рецептор АКТГ (MC2R) выявлен на клетках желтого тела у животных, а назначение агонистов АКТГ приводило к усилению секреции прогестерона и простагландинов [85]. В другом исследовании показано, что при избытке АКТГ усиливалась экспрессия ERK-сигнального пути и ферментов, вовлеченных в яичниковый стероидогенез, что косвенно свидетельствует о прямом влиянии АКТГ на яичники [67]. Тем не менее, в большей степени влияние АКТГ на яичники опосредуется через секрецию кортикостероидов.

Эндометрий обладает всеми видами меланокортиновых рецепторов, а обработка образцов децидуальной ткани синтетическим аналогом АКТГ приводила к потере целостности сосудов [126].

Кортизол и высшие центры регуляции репродукции

В соответствии с многочисленными исследованиями глюкокортикоиды и ключевой из них гормон кортизол оказывают супрессивное действие на репродуктивную функцию [35], [65], [181]. Однако точный механизм реализации ингибирующего действия глюкокортикоидов на ось гипоталамус–гипофиз–яичники также, как и в отношении КРГ, окончательно не ясен. Значимое число исследований, касающихся нарушения репродуктивной функции и роли кортизола в данном процессе смоделированы в рамках изучения патогенеза репродуктивных нарушений при стрессе. Достоверно известно, что при различных формах стресса наблюдается снижение уровня секреции кинсептина или активности его нейронов [43], [92], [117], [217]. Так, при инъекциях овариэктомированным крысам липополисахарида наблюдалось снижение экспрессии мРНК гена кинсептина *KISS1* в гипоталамусе, а также уровня ЛГ в плазме [100]. Исследователями было показано, что введение КРГ или кортикостерона аналогично приводило к снижению экспрессии *KISS1* [117], [137]. В экспериментах показано, что изменения в нейронах кинсептина происходили в условиях хронического или выраженного острого стресса [101], [119]. Интересно, что секреция ЛГ и ФСГ клетками гипофиза самок крыс демонстрировала различную чувствительность к действию глюкокортикоидов *in vitro* [119]. Базальная секреция ЛГ была подавлена, тогда как

базальная секреция ФСГ – увеличена. У женщин с гипоталамической аменореей выявлены повышенные уровни кортизола в спинномозговой жидкости [119]. Глюкокортикоиды негативно коррелируют с активностью промотора ГнРг и снижают транскрипцию его рецептора [47].

С другой стороны, в ряде исследований показано, что супрессия репродуктивной оси при стрессе, а, соответственно, при избытке глюкокортикоидов и КРГ, может быть опосредована через гонадотропин-ингибирующий гормон. Так, при ряде смоделированных видов острого и хронического стресса наблюдалось повышение количества клеток иммунореактивных в отношении ГнИг и RF-ассоциированного пептида-3, являющегося функциональным ортологом ГнИГ (RFRP-3) [8] и экспрессии их мРНК, что в конечном итоге отрицательно коррелировало с уровнями сывороточного ЛГ [119]. Обработка кортикостероном гипоталамических клеток rHypoE23, которые экспрессируют ГнИг, повышала экспрессию данного гена [80], при этом эффект кортикостерона полностью блокировался антагонистами глюкокортикоидных рецепторов [81], [200]. Следует отметить, что по аналогии с кисспептином, для активации системы ГнИг/ RFRP-3 у животных требовалось относительно сильное стрессовое воздействие, высокие дозы липополисахаридов или проведение повторных протоколов изоляции, что, вероятно, свидетельствует о вовлечении в систему реакции репродуктивной оси на глюкокортикоиды других биологически активных субстанций.

Сложно однозначно утверждать, что действие кортизола в основном реализуется на уровне гипоталамуса. Нейроны ГнРг обладают рецепторами как к КРГ, так и к ГКС [102]. Согласно ряду публикаций, кортизол приводит к снижению чувствительности гонадотрофов к ГнРг. Так, при оценке ответной реакции гонадотрофов на стимулы ГнРг определенной частоты, длительности и амплитуды (эндогенная секреция ГнРг при этом была подавлена эстрогенами), кортизол быстро и активно снижал амплитуду ГнРг индуцированных ЛГ пульсов. Эксперимент проводился на овариоэктомизированных овцах с искусственным экзогенным ритмом ГнРг при введении кортизола, через 1 час после введения глюкокортикостероида в

гипофизарной портальной крови регистрировалось снижение амплитуды ЛГ, однако частота пиков не изменялась, также как и не снижалась частота и амплитуда ГнРг [37].

Влияние кортизола на яичники

Кортизол как основной глюкокортикостероид достигает яичников по кровеносному руслу и способен связываться с кортизолсвязывающим белком, альбумином и в очень небольшой степени с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ).

Согласно литературным данным глюкокортикостероиды ингибируют синтез и секрецию яичниковых стероидов, модулируют экспрессию рецептора ЛГ, что, соответственно, приводит к изменению ответа гонад на гипофизарные стимулы. При этом, несмотря на отрицательное влияние ГКС на функционирование гонад, они играют важную роль в селекции доминантного фолликула и реализации овуляторной функции. Локальное поддержание гормонального гомеостаза ГКС для реализации репродуктивной функции достигается за счет модуляции экспрессии ферментов 11 β -гидроксидегидрогеназы 1-го и 2-го типов (11 β -HSD). Данный фермент существует в двух изоформах (тип 1 и тип 2). 11 β -HSD 1 типа преобразует неактивный кортизон в кортизол, а 11 β -HSD 1 типа обладает противоположным действием [190]. Экспрессия 11 β -HSD 2 типа наиболее выражена в лютеиновую фазу в желтом теле, в нелютеинизированных клетках гранулезы фолликула в период до пика выброса гонадотропинов в середине менструального цикла. 11 β -HSD 1 типа в основном представлена в клетках гранулезы доминантного фолликула в ответ на пик ЛГ и ФСГ [25], [146], [147]. Таким образом, в первую фазу цикла регуляторные механизмы направлены на инактивацию ГКС, а во вторую – на повышение концентрации активных форм. Данный факт подтверждает определенную роль ГКС в процессе овуляции. С большей вероятностью, ГКС выступают как противовоспалительные агенты при разрыве фолликула [25]. В случаях избыточного количества глюкокортикоидов в условиях невозможности инактивации 11 β -HSD 2 типа наблюдается супрессия эффекта ЛГ на овариальные ткани, ингибирование синтеза и секреции эстрогенов [190]. В исследованиях показано, что ГКС не только снижают чувствительность тканей к гонадотропинам,

но также приводят к ингибированию ароматазы $p450$, ответственной за конверсию тестостерона в эстроген [76], однако механизм окончательно не ясен. В культуре гранулезных клеток у крыс выявлено, что ФСГ является триггером для усиления ароматазной активности. На фоне добавления кортикостерона или дексаметазона, не смотря на снижение активности ароматазы, непосредственно индуцированной ФСГ, не происходило ингибирование дотриггерной функции ароматазы, а также наблюдалось повышение уровня прогестерона [95]. Данные другого эксперимента свидетельствуют, что реализация эффекта ГКС опосредована вовлечением ЛГ, так как на фоне лечения ГКС отмечено снижение рецептора ЛГ в гранулезных клетках [188]. При исследовании фолликулярной жидкости у женщин с нормально прогрессирующей беременностью после ЭКО наблюдались более низкие уровни кортизона и более высокое соотношение кортизол/кортизон, а также беременность чаще наступала в группе, в которой коэффициент кортизол сыворотки/кортизол фолликулярной жидкости был выше [131].

Неоднозначны представления о влиянии ГКС на созревание ооцита. У человека ГКС способны к ингибированию мейотического деления, однако, у некоторых животных эти данные не подтвердились [76]. По мнению ряда авторов, патологические эффекты избытка глюкокортикоидов активнее влияют на стадии развития эмбриона или в отношении снижения потенциала ооцита к оплодотворению, а не стадии созревания [134]. В преовуляторном фолликуле уровень кортизола повышен и сравним с уровнями при БИК. В то же время, вероятно, существуют механизмы ауторегуляции стероидного окружения желтым телом. В период преовуляторного пика желтое тело синтезирует большое количество прогестерона и, что принципиально, 17-ОН-прогестерона, который конкурентно может связываться с кортизол-связывающим белком. Высокие уровни кортизола оказывают благоприятное действие на быстрое заживление места выхода яйцеклетки и снижает активность локального воспалительного процесса [25].

Эффекты кортизола на матку

Очевидно, что действие глюкокортикоидов, как гормонов стресса, направлено на предотвращение возможности успешной имплантации бластоцисты. Показано, что ГКС ингибируют эстрадиол-стимулированный рост матки и приводят к снижению количества эстрогеновых рецепторов [131], [225]. Рецепторы к ГКС в эндометрии представлены в строме, эпителиальных клетках, а также в маточных НК-клетках (натуральных киллеров) [89]. В условиях физиологической беременности у женщин наблюдается снижение уровня утреннего кортизола, а его повышенные значения ассоциированы с увеличением частоты спонтанных аборт у женщин в ранний период гестации [76]. Также исследователи продемонстрировали, что ГКС ответственны за ингибирование ангиогенеза [135].

В экспериментах на овариоэктомизированных мышах эстроген-индуцированные морфологические изменения в матке под воздействием дексаметазона претерпевали изменения в виде снижения пролиферативной активности во всех структурах матки, снижения выявляемой гиперплазии эндометрия, в том числе и атипической. Влияние эндогенных глюкокортикоидов, индуцируемое введением АКТГ выражалось в значительном снижении индекса пролиферации в эпителии эндометрия, желез и клетках стромы и увеличении в миоцитах, а также предотвращении формирования гиперплазии эндометрия [6].

Таким образом, в настоящее время различные компоненты оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, как факторы адаптивных реакций на стрессовые агенты, оказывают негативное влияние на репродуктивную систему. Возможными механизмами патологического действия являются: прямое или опосредованное ингибирование центральных регуляторов репродукции ГнРг-нейронов; супрессия чувствительности гонадотрофов к ГнРг, эстрадиол-индуцированной положительной обратной связи с подавлением овуляторного пика ЛГ и ингибирование преовуляторного ответа яичников на стимуляцию ЛГ и ФСГ.

1.4. Регуляция репродуктивной функции при гиперпролактинемии

Пролактин и высшие центры регуляции репродукции

Изучение патогенеза гиперпролактинемического гипогонадизма представляет высокий интерес ввиду распространенности эндокринной патологии. В настоящее время большое количество публикаций посвящено регуляции секреции пролактина. Согласно имеющимся литературным данным, ключевую роль в ингибировании выброса гормона из лактотрофов как нормальной ткани гипофиза, так и опухолевых клеток, выполняет нейротрансмиттер – дофамин [72], взаимодействующий с дофаминовыми рецепторами. Механизмы, лежащих в основе стимуляции выработки гормона, все еще остаются противоречивыми и неоднозначными. Показано существование ауторегуляции и короткой отрицательной обратной связи «пролактин-дофаминовые нейроны» [139]. В то же время, повышение уровня пролактина в моменты кормления на фоне длительного угнетения дофамина в период лактации с большей вероятностью реализуется посредством рилизинг-факторов [177]. Показано, что в основе реализации данного механизма может участвовать энкефалин [218].

В связи с высокой эффективностью терапия агонистами дофамина в настоящее время является методом выбора лечения гиперпролактинемии различного генеза [12]. Однако, по данным разных авторов, от 3,4% до 20% пациентов имеют резистентность к лечению [152]. Поиск новых фармакологических мишеней, вовлеченных в патогенез нарушений репродуктивной функции при гиперпролактинемии, у таких пациентов приобретает крайнюю актуальность.

Показано, что на фоне повышенных уровней пролактина наблюдается снижение частоты и амплитуды ЛГ [83], [177]. По данным исследований, лишь небольшое количество ГнРГ-нейронов экспрессируют рецепторы к пролактину, и гормон не влияет на мембранную возбудимость ГнРГ-нейронов [38], [83]. В связи с этим исследователи склонны к гипотезе о вовлечении в механизм супрессии ГнРГ и гонадотропинов кисспептин-нейронов. В исследованиях на животных показано, что кисспептин-нейроны обладают рецепторами к пролактину [121]. Так, у

овариэктомированных животных повышение уровня пролактина приводило к снижению экспрессии кинспептина в области аркуатного ядра [28], [201], а введение нейропептида приводило к восстановлению репродуктивной функции [201]. У женщин с резистентными пролактиномами инъекции кинспептина способствовали значимому повышению гонадотропинов и эстрогенов [150].

Показано, что кинспептин может способствовать стимуляции секреции пролактина в условиях достаточной эстрогенизации без изменения концентраций ЛГ. Исследователи предполагают, что влияние кинспептина достигается за счет супрессии дофаминовой активности нейронов тубероинфундибулярной зоны посредством модуляции активности эстрогеновых рецепторов, широко представленных на поверхности данных клеток [63].

Вопрос о прямом влиянии пролактина на гонадотрофы остается спорным. С одной стороны, у животных на фоне гиперпролактинемии наблюдается сниженный выброс ЛГ после стимуляции гонадолиберинном, однако данные не подтвердились у женщин [202].

Пролактин и яичники

Физиологическое действие пролактина реализуется через пролактиновые рецепторы, относящиеся к семейству цитокиновых, которые представлены в виде различных изоформ [36]. Экспрессия пролактиновых рецепторов варьируется в различные периоды менструального цикла, во время беременности и лактации [62]. Пролактин в физиологических концентрациях выполняет важную роль в стимуляции синтеза прогестерона клетками гранулезы, стимулирует экспрессию 3β гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа [211]. Нарушение пролактинового сигналинга приводит к снижению репродуктивной функции у животных, а особи, нокаутированные по гену пролактина или его рецепторов – бесплодны [62]. При гиперпролактинемии наблюдается ингибирование ароматазной активности в клетках гранулезы и снижение активности овариального стероидогенеза [202], что впоследствии приводит к снижению либидо, укорочению лютеиновой фазы, олиго-аменорее, бесплодию [2]. В исследованиях показано возрастное снижение экспрессии мРНК пролактина у женщин – в 4-5 раз в менопаузе в сравнении с

пременопаузальными женщинами [142]. Экспрессия пролактина отмечена в фолликулах, а концентрация гормона в фолликулярной жидкости превышает уровни в плазме [44], [169]. Фолликулы крупного размера характеризуются более высоким содержанием гормона. На животных моделях показано, что пролактин фолликулярной жидкости модулирует ангиогенез, стимулируя пролиферацию эндотелиальных клеток преимущественно за счет активации рецепторов пролактина [44], что подчеркивает важную роль гормона в росте и созревании фолликула.

Пролактин и матка

Секреторный эндометрий характеризуется локальной секрецией пролактина, структурно и биологически сходного с гипофизарным, однако синтезирующегося под прямым влиянием прогестерона [42]. В лютеиновую фазу менструального цикла концентрации эндометриального пролактина не отличаются у женщин с нормо- и гиперпролактинемией, что свидетельствует о различных факторах, лежащих в основе секреции гормона. Миометрий также обладает способностью секретировать пролактин. В гистологических образцах, полученных после гистерэктомии, выполненной в пролиферативной фазе менструального цикла, продемонстрировано прогрессивное увеличение секреции пролактина через 24, 72 и 96 часов в отсутствие стимуляции экзогенными эстрогенами и прогестероном, что указывает на роль других факторов в регуляции локальной продукции гормона [30]. При этом прогестерон приводил к снижению секреции пролактина, а эстрогены – к противоположному эффекту. В настоящее время активно обсуждается роль пролактина в канцерогенезе репродуктивных органов. Концентрация рецепторов пролактина значимо повышена в гиперплазированном эндометрии, злокачественных опухолях матки и яичников, а добавление гормона к клеточной линии карциномы яичников приводило к активации пролиферативной активности [129].

1.5 Заключение по обзору литературы

Исследования последнего десятилетия демонстрируют значимую роль кинспептина и его рецептора в функционировании иерархической репродуктивной оси гипоталамус–гипофиз–яичники–матка в условиях физиологии и при патологических состояниях. Нейропептид стимулирует секрецию ГнРг, является медиатором положительной и отрицательной эстрогеновой связи и может рассматриваться как потенциально перспективная молекула для коррекции таких репродуктивных нарушений, как гипоталамическая аменорея, синдром поликистозных яичников, вторичный гипогонадизм.

Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси влияют на репродуктивную систему на всех уровнях. В настоящее время точный механизм ингибирования репродукции при воздействии КРГ, АКТГ не ясен, а данные о прямом влиянии гормонов на кинспептин-нейроны неоднозначны. Показано, что глюкокортикоиды приводят к угнетению секреции ГнРг, ЛГ, ФСГ, однако, большая часть исследования моделировалась на животных в рамках изучения патогенеза репродуктивных нарушений при стрессе.

СТГ и ИРФ-1 также оказывают значимое влияние на регуляцию репродукции. Достоверных сведений о наличии рецепторов СТГ на кинспептин-нейронах, ГнРг-нейронах не получено, не исключается взаиморегуляция функций соматотрофов и гонадотрофов в гипофизе.

Одним из основных патогенетических нарушений при гиперпролактинемии является угнетение репродуктивной функции. Данные исследований свидетельствуют о влиянии пролактина как на гипоталамус и гипофиз, с вовлечением кинспептин-нейронов, так и стероидогенез яичников, что в совокупности приводит к развитию гиперпролактинемического гипогонадизма.

Таким образом, учитывая отсутствие в литературе достаточных данных о влиянии гиперкортизолемии, избытка гормона роста и пролактина на гипоталамо-гипофизарное звено регуляции репродуктивной функции у человека крайне актуальным является исследование нейропептидов у пациентов с БИК, акромегалией и резистентными пролактиномами.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Материалы исследования

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

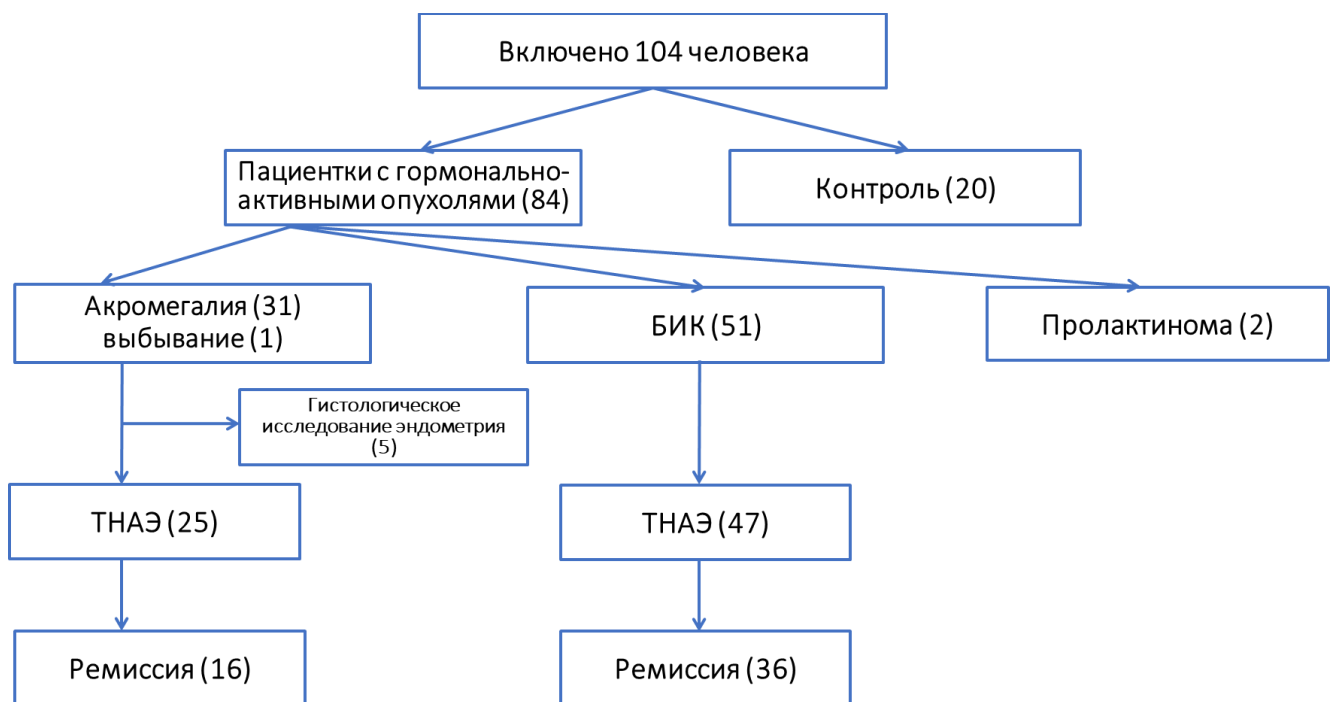


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Набор всех пациенток проводился на базе ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России (президент – академик Дедов И. И., директор – член-корреспондент РАН Мокрышева Н. Г.,) 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.

Критерии включения в группу пациентов:

- 1) женский пол;
- 2) возраст от 18 до 44 лет;
- 3) установленный диагноз активной стадии акромегалии, БИК;
- 4) письменное информированное согласие.

Критерии исключения:

- 1) беременность и лактация;
- 2) злоупотребление алкоголем, наркотическими или лекарственными препаратами в течение 6 месяцев до включения в исследование;
- 3) терапия половыми гормонами или их аналогами в течение 6 месяцев до даты включения в исследование;
- 4) проведение лучевой терапии или оперативного вмешательства по поводу основного заболевания.

Пациентки с пролактиномами отбирались целенаправленно в соответствии с критериями включения: возраст от 18 до 44 лет, резистентность к терапии агонистами дофамина, аменорея, отсутствие гиперплазии эндометрия по данным ультразвукового исследования, письменное информированное согласие на применение сочетанной терапии. Критериями исключения являлись: беременность, терапия половыми гормонами или их аналогами в течение 12 месяцев до даты включения в исследование.

Группа сравнения представлена совокупностью условно здоровых женщин-добровольцев, являющихся работниками или обучающимися ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Способ формирования выборки – произвольный. Соответствие критериям включения/исключения оценивалось на данных анамнеза и осмотра.

Критерии включения в группу:

- 1) женский пол;

2) регулярный менструальный цикл в течение 12 месяцев до момента включения в исследование;

3) отсутствие клинических признаков акромегалии, БИК, гиперпролактинемии;

4) наличие овуляции или родов в анамнезе;

5) письменное информированное согласие.

Критерии исключения:

1) беременность и лактация (проведение мочевого теста на беременность до включения в исследование);

2) злоупотребление алкоголем, наркотическими или лекарственными препаратами в течение 6 месяцев до включения в исследование;

3) терапия половыми гормонами или их аналогами в течение 12 месяцев до даты включения в исследование.

Диагностика БИК проводилась в соответствии с действующими федеральными клиническими рекомендациями [11] с исходной верификацией эндогенного гиперкортицизма и дальнейшим подтверждением АКТГ-зависимого характера гиперкортизолемии.

Критериями постановки диагноза БИК являлись: наличие как минимум 2 лабораторных показателей, свидетельствующих об избыточной секреции кортизола (кортизол в слюне в 23.00, уровень свободного кортизола в суточной моче, ритм секреции АКТГ и кортизола, отрицательный ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона) и наличие объемного образования гипофиза по данным МРТ головного мозга (в случае отсутствия аденомы и необходимости дифференциальной диагностики с АКТГ-эктопическим синдромом – подтверждение избыточной секреции АКТГ при проведении селективного забора венозной крови из нижних каменистых синусов).

Диагностика акромегалии проводилась в соответствии с действующими федеральными клиническими рекомендациями [5] на основании лабораторного исследования (повышенный уровень ИРФ-1, отсутствие подавления СТГ на фоне перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы менее 1 нг/мл) и наличия объемного образования гипофиза по данным МРТ головного мозга.

Диагностика пролактиномы проводилась в соответствии с действующими федеральными клиническими рекомендациями [12]. Резистентность к лечению у пациенток с пролактиномами определялась как отсутствие нормализации пролактина в сыворотке крови и/или отсутствие уменьшения размеров аденомы на 50% и более на фоне приема каберголина 3 мг/нед. и более в течение 6 месяцев [19].

Репрезентативность выборок не оценивалась ввиду отсутствия данных о характеристиках пациенток репродуктивного возраста.

После подтверждения диагноза все потенциальные участники заполняли анкеты, составленные исследователем для выяснения их соответствия критериям включения/исключения.

Динамическое исследование у пациенток с БИК проводилось в период от 3 до 26 месяцев в ходе повторного госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Ремиссия оценивалась на момент исследования и подтверждалась наличием надпочечниковой недостаточности и/или нормализации гормональных показателей. Период наблюдения пациенток с акромегалией составил от 6 до 20 месяцев. Ремиссия подтверждалась нормализацией уровня ИРФ-1 и подавлением СТГ на фоне перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы.

2.2. Дизайн исследования

Согласно задачам исследование разделено на 4 проходивших параллельно этапа:

- 1) одномоментное клинико-лабораторное исследование пациенток с БИК и акромегалией – дизайн «случай – контроль»;
- 2) одномоментное иммуногистохимическое исследование эндометрия (ER, PR, LIF) пациенток с акромегалией в активной стадии заболевания – дизайн «случай – контроль»;
- 3) проспективное несравнительное когортное исследование динамики лабораторных показателей и восстановления менструальной функции у пациенток с БИК и акромегалией (отдельно по группам) после проведения оперативного лечения;

4) 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 исследование пациенток выполнено на визите инициации терапии тамоксифеном в дозе 10 мг в сутки, который назначался в дополнение к каберголину и через 3 месяца сочетанной терапии.

2.3. Методы исследования

Клиническое исследование

План клинического обследования пациентов включал 3 блока:

1) общая характеристика и сведения об основном заболевании: возраст на момент включения в исследование, анамнез жизни, возраст дебюта и первые симптомы заболевания, анамнез заболевания;

2) сбор гинекологического анамнеза: возраст менархе, особенности становления менструальной функции и нарушения ее в период дебюта заболевания, постановки диагноза и после проведения оперативного лечения, данные о беременности, родах, гинекологических заболеваниях, приеме препаратов половых гормонов с контрацептивной и лечебной целями;

3) антропометрическое обследование: общий клинический осмотр с оценкой распределения массы тела, расчет индекса массы тела, измерение АД, ЧСС, выявление лакторей.

Лабораторное исследование

Комплекс рутинных лабораторных исследований, а также методики их проведения представлены в Таблица 3. Гормональные исследования проведены на базе лаборатории клинической биохимии и гормонального анализа ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. лабораторией А. В. Ильин, с 2017 г. – к.м.н. Никанкина Л. В).

Таблица 3 – Характеристика лабораторных исследований

<i>Параметр</i>	<i>Референсный интервал</i>	<i>Методика определения</i>	<i>Анализатор</i>	<i>Особенности лабораторного исследования</i>
Кортизол в сыворотке крови в утренние/вечерние часы (ригм кортизола)	123–626/46–270 нмоль/л	Иммунохемилюминисцентный метод	Cobas 6000 Module e601 (Roche, Швейцария)	Забор периферической венозной крови с 8.00 до 9.00/в 23.00.
АКТГ в утренние/вечерние часы	0–30/7–66 пг/мл	Иммунохемилюминисцентный метод	Cobas 6000 Module e601 (Roche, Швейцария)	Забор периферической венозной крови с 8.00 до 9.00/в 23.00
Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1)	18–20 лет: 127–584 нг/мл; 21–25 лет: 116–358 нг/мл; 26–30 лет: 117–329 нг/мл; 31–35 лет: 115–307 нг/мл; 36–40 лет: 109–284 нг/мл; 41–45 лет: 101–267 нг/мл	Иммунохемилюминисцентным метод	Liaison (DiaSorin, Италия/Германия)	–
СТГ	0,10–5,00 нг/мл	Иммунохемилюминисцентным метод	Liaison (DiaSorin, Италия/Германия)	Оценка динамики показателя в ходе теста с 82,5 моногидрата глюкозы на 0,30,90,120 минуте
ЛГ	2,5–11	Иммунохемилюминисцентным метод	Viros 3600 (Johnson & Johnson, США)	Забор крови на 3–7-й день менструального цикла или в любой день при аменорее
ФСГ		Иммунохемилюминисцентным метод	Viros 3600 (Johnson & Johnson, США)	Забор крови на 3–7-й день менструального цикла или в любой день при аменорее
Пролактин	90–540 мЕд/л	Иммунохемилюминисцентным метод	Viros 3600 (Johnson & Johnson, США)	Забор крови на 3–7-й день менструального цикла или в любой день при аменорее
Эстрадиол		Иммунохемилюминисцентным метод	Viros 3600 (Johnson & Johnson, США)	Забор крови на 3–7-й день менструального цикла или в любой день при аменорее
Ингибин В	10–273 пг/мл	Твердофазный иммуноферментный анализ	Ручной метод	Забор крови на 3–7-й день менструального цикла или в любой день при аменорее
Ангиглюлеров гормон	0,1–10,6 нг/мл	Иммунохемилюминисцентным метод	Cobas 6000 Module e601 (Roche, Швейцария).	Забор крови на 3–7-й день менструального цикла или в любой день при аменорее

Для исследования уровней нейропептидов забор периферической крови из локтевой вены производился в ранние утренние часы с 8.00 до 9.00 натощак на 3–5-й день менструального цикла или в любой день при аменорее в вакуумную пробирку с активатором формирования сгустка в случае нейрокинина В и пробирку с ЭДТА и аprotинином для касспептина.

Образцы крови центрифугировались (лабораторная центрифуга Eppendorf 5810R с комплектом роторов) однократно в течение 15 минут с частотой 1500 оборотов в минуту, после чего отделенная пипетатором плазма распределялась в эппендорфы объемом по 1,5 мл с последующим замораживанием при температуре минус 70 °С до периода окончания сбора материала. Исследование уровня нейрокинина В проводилось иммуноферментным методом, набор – Neurokinin B S-1271, Peninsula Laboratories International, Inc., США, диапазон измерения 0–10 нг/мл.

Определение кисспептина выполнялось 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 проводилось 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/3 мл, Phenomenex, США) путем лиофильного высушивания. После завершения процедуры экстрагирования образцы подверглись 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 проводилась с помощью алгоритма 5PL (5-параметрическая логарифмическая логистическая модель).

С целью сопоставления концентраций кисспептина в периферической венозной крови и центральной нервной системе проведено сравнение уровней нейропептида венозной крови, полученной из бедренной вены и вен нижних каменистых синусов при одномоментном взятии проб в ходе проведения селективного забора крови из нижних каменистых синусов до стимуляции десмопрессином у 2 пациенток с невизуализирующимися аденомами гипофиза в рамках дифференциальной диагностики БИК и АКТГ-эктопированного синдрома (Таблица 4).

Таблица 4 – Концентрация кисспептина в образцах крови, взятой из бедренной вены и нижних каменистых синусов

<i>Пациентка</i>	<i>Бедренная вена (нг/мл)</i>	<i>Нижний каменистый синус (слева)</i>
№1	0,027	0,031
№2	0,061	0,041

Инструментальное исследование

МРТ головного мозга проводилось на базе отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. отделением д. м. н. Воронцов А. В.) с использованием магнитно-резонансного томографа Magnetom Harmony (Siemens, Германия) с напряженностью поля 1,5 Тл. Объем аденомы рассчитывался по формуле G. Di-Chiro и К. В. Nelson

$$V = 0,5 \times L \times W \times T, \quad (1)$$

где L – высота аденомы, см;

W – ширина, см;

T – передне-задний размер (толщина), см.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось в отделении ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (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

$$V = 0,523 \times Д \times Ш \times Т, \quad (2)$$

где V – объем яичника, см³;

0,523 – постоянный коэффициент;

$Д$ – длина, см;

$Ш$ – ширина, см;

$Т$ – толщина яичника, см).

Иммуногистохимическое исследование эндометрия

Иммуногистохимическое исследование проводилось в отделе фундаментальной патоморфологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (зав.

отделением – д.м.н., проф. А. Ю. Абросимов). Забор материала осуществлен у 10 пациенток после подписания информирования согласия: 6 женщин с акромегалией и 3 – с БИК. Все пациентки характеризовались эхографическими признаками состоявшейся овуляции – наличие желтого тела. Однако у пациенток с БИК полученный материал оказался недостаточным для полноценного проведения исследования.

Материал для проведения анализа получен путем аспирационной биопсии или раздельного диагностического выскабливания. Рецептивность эндометрия оценивалась путем определения экспрессии прогестероновых, эстрогеновых рецепторов и лейкоцит-ингибирующего фактора (LIF) в эпителиальных и стромальных клетках слизистой оболочки матки иммуногистохимическим методом. Материал, полученный от пациенток, фиксировался в 10%-м забуференном формалине, обрабатывался в аппарате гистологической проводки фирмы «Leica» и заливали в парафин. Суммарное время фиксации, проводки и заливки материала не превышало 48 часов. Затем 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. Далее срезы последовательно депарафинировались в ряде растворов, состоящим из 3 ксилолов, 2 абсолютных спиртов, 80%-го и 70%-го спиртов и дистиллированной воды. Затем препараты окрашивались гематоксилином и эозином по стандартной методике. Отсутствие морфологических признаков секреторных изменений эндометрия являлось критерием исключения клинического наблюдения из группы.

Иммуногистохимическое исследование 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 проводилось 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) на срезах толщиной 3 мкм с помощью автоматизированного иммуногистостейнера Leica Bond max.

Оценка экспрессии ER и PR проводилась по системе HISTOScore (HS), в процентах, по формуле:

$$HS = 3a + 2b + 1c, \quad (3)$$

где числа от 1 до 3 отражают интенсивность окрашивания, выраженную в баллах;

a – доля интенсивно окрашенных клеток, %;

b – доля умеренно окрашенных клеток, %;

c – доля слабо окрашенных клеток, %.

Степень выраженности экспрессии ER и PR оценивали в процентах: 0–10% – отсутствие экспрессии, 11–100% – слабая экспрессия, 101–200% – умеренная экспрессия, 201–300% – выраженная экспрессия. Оценка экспрессии LIF проведена 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.

Для иммуногистохимических реакций ставились положительные и отрицательные контроли, которые выбирались в соответствии со спецификациями от фирмы производителя. Все препараты проходили сканирование на системе Leica, позволяющей получать высокоточные изображения гистологических препаратов и создавать полноценное изображение, которое возможно подвергать многократному увеличению, что позволяет просматривать отдельные фрагменты микропрепарата в высоком качестве, максимально приближенному к традиционно полученным с помощью светового микроскопа.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows v.10 (StatSoft inc., USA). Ввиду отсутствия пилотных исследований и в силу редкости данных заболеваний размер

выборки был установлен эмпирически. Количественные данные приведены в виде медиан и квартилей (1-й и 3-й квартили) – $Me [Q_1; Q_3]$, также указаны минимальное и максимальное значения показателя. В случае качественных признаков результаты представлены в виде долей с указанием 95%-го доверительного интервала (ДИ) относительных частот. Сравнительный анализ независимых групп по количественному признаку проведен 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 применен критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ проводился также 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.

Этическая экспертиза

Локальным Этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, согласно протоколу № 11 Заседания Комитета от 23.10.2013, постановлено, что планируемая научная работа соответствует этическим стандартам добросовестной клинической практики и может быть проведена на базе отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Анамнестические и клинико-лабораторные особенности пациенток репродуктивного возраста с акромегалией

3.1.1. Клинико-анамнестические характеристики пациенток репродуктивного возраста с акромегалией

В исследование включено 30 пациенток с акромегалией. Медиана возраста в группе составила 37 [30; 42] лет (группа здоровых добровольцев, $n = 17$, медиана возраста 30 [30; 35], $p = 0,05$), ИМТ – 26,1 [24,7; 30,5] кг/м² (группа здоровых добровольцев, $n = 17$, медиана 22,4 [19,6; 31,6] кг/м², $p = 0,06$). Избыточная масса тела наблюдалась у 14 женщин, ожирение 1-й степени – у 8, остальные имели нормальный ИМТ. 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 3).

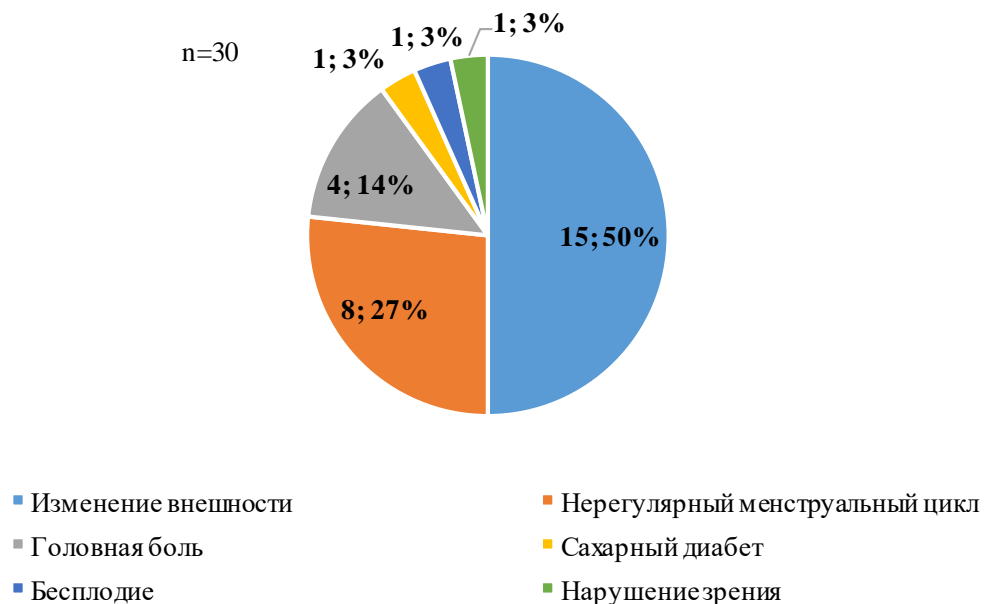


Рисунок 3 – Первые клинические признаки заболевания среди пациенток с акромегалией репродуктивного возраста

Возраст менархе в группе составил 13 [13; 14] лет (группа здоровых добровольцев, $n = 17$, медиана менархе 13 [12; 13], $p = 0,51$). Беременности в анамнезе имели 27 пациенток, при этом 2/3 (70%) из них – более одной. С увеличением числа беременностей отмечено возрастание частоты аборт, выполненных по желанию пациентки (Рисунок 4). 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 4 – Исходы беременностей ($n = 69$) в группе пациенток репродуктивного возраста с акромегалией ($n = 27$)

У одной пациентки проведена лапароскопическая тубэктомия в связи с эктопической беременностью.

На момент включения в исследование нарушения менструального цикла зафиксированы у 14 пациенток, что составило 46,7% (95% ДИ [28,3%; 65,8%]) пациенток (Рисунок 5).

Медиана длительности аменореи составила 24 [12; 27] месяца. У 16 пациенток с регулярным менструальным циклом его продолжительность варьировала в пределах от 21 до 35 дней с медианой в 28 [27; 28] дней, а медиана продолжительности кровянистых выделений из половых путей составила 5 [4; 5]

дней. Среди 22 пациенток с наличием менструаций жалобы на болезненность внизу живота в период кровянистых выделений отметили 11 пациенток. У 10 пациенток менструации носили обильный характер, у 1 – скудный и в 11 случаях – умеренный.

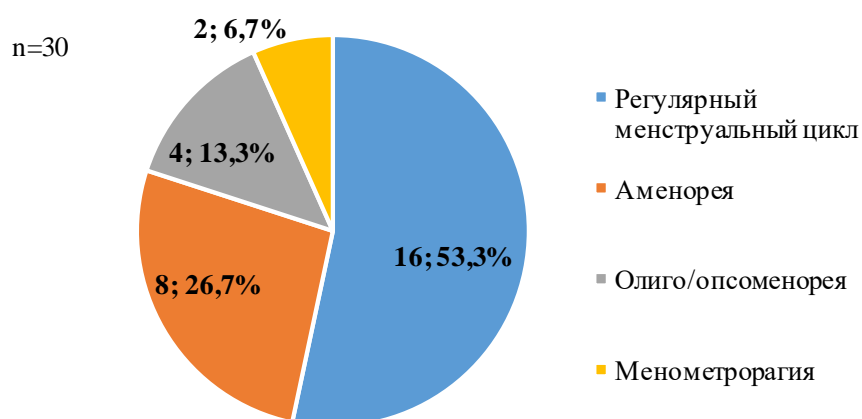


Рисунок 5 – Частота и виды нарушений менструальной функции у пациенток репродуктивного возраста в активной стадии акромегалии

Показатели ультразвукового исследования органов малого таза представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Сонографические характеристики органов малого таза у пациенток с акромегалией (n = 30)

Параметр	Нормативные показатели (min, max) [13]	Me	Min	Макс	Q1	Q3
Длина матки, см	3,5–5,0	4,15	2,40	9,50	3,80	4,80
Ширина матки, см	4,0–5,5	5,85	3,40	10,50	5,10	6,10
Передне-задний размер матки, см	3,5–5,0	5,15	3,00	10,60	4,60	5,60
V правого яичника, см ³	5,9–10,4 см ³	8,50	2,30	34,00	6,70	12,10
V левого яичника, см ³	5,9–10,4 см ³	8,05	3,20	37,70	5,60	13,20

Фолликулярный аппарат визуализировался у 27 пациенток из 30, при этом признаки овуляторного цикла (наличие доминантного фолликула или желтого тела) зафиксированы в 6 случаях.

Среди пациенток с сохраненными менструациями у 14 женщин эндометрий характеризовался однородной структурой, гиперэхогенной – у 6, а гиперэхогенной

с включениями – у 2 женщин. Ультразвуковые признаки гинекологической патологии в группе представлены на Рисунке 6.

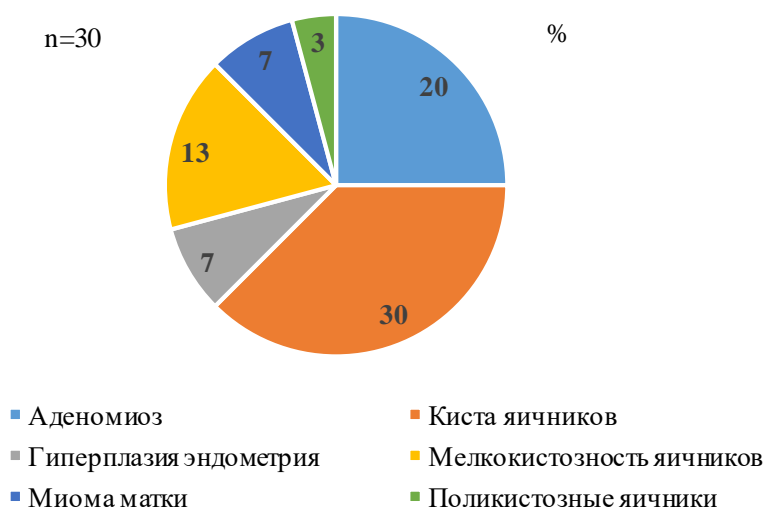


Рисунок 6 – Частота патологии органов малого таза по данным ультразвукового исследования среди пациенток репродуктивного возраста с акромегалией

По данным МРТ головного мозга 26 пациенток имели макроаденому гипофиза, микроаденома визуализировалась у 4 женщин.

Медиана объема опухоли в группе составила 2,14 [1,12; 3,76] см³, супраселлярный рост аденомы отмечен у 17 пациенток.

3.1.2. Результаты лабораторного обследования пациенток репродуктивного возраста с акромегалией

Пациенткам с акромегалией и женщинам из группы здоровых добровольцев проведено исследование гормональных показателей, ассоциированных с регуляцией менструального цикла.

Согласно анамнестическим данным гиперпролактинемия диагностировалась у 15 из 30 (50% (95%-й ДИ [31%; 69%])) пациенток.

По результатам гормонального анализа при включении в исследование повышенный уровень пролактина наблюдался у 10 пациенток (30,3% (95%-й ДИ [15%; 50%])) в виду медикаментозной компенсации на фоне терапии агонистами дофамина (Рисунок 7).

При анализе уровня гормональных показателей менструальной функции у пациенток с акромегалией отмечено статистически значимое снижение уровней гонадотропинов и ингибина В (Таблица 6).

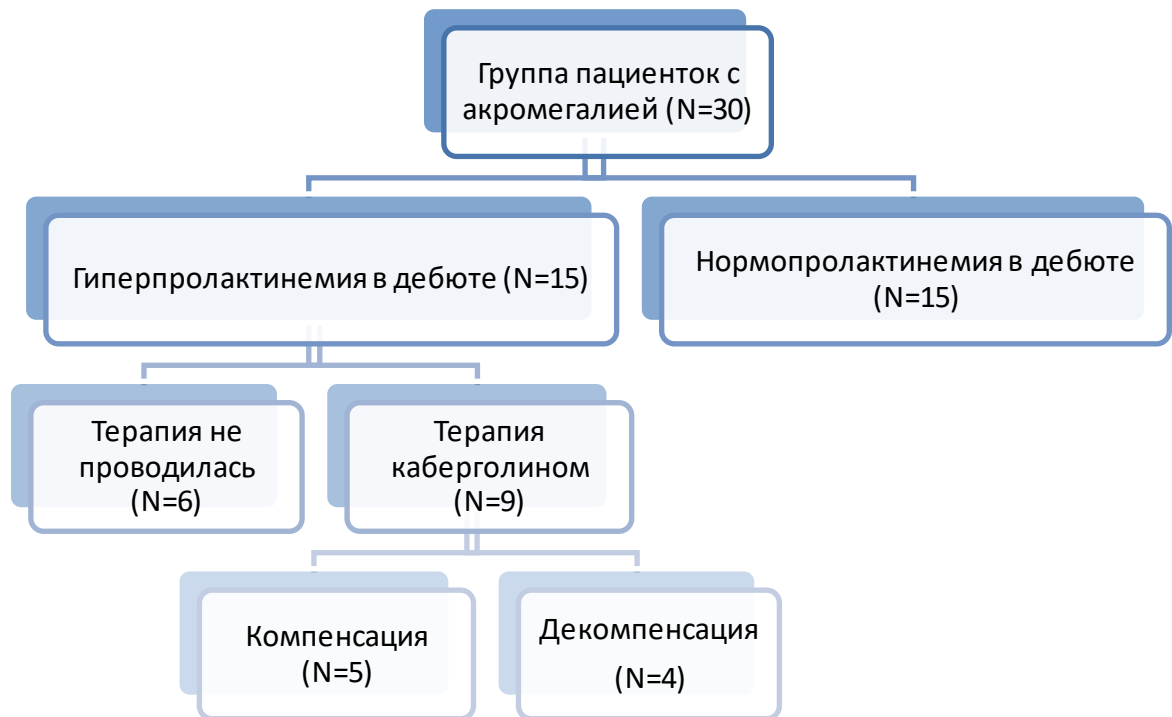


Рисунок 7 – Гиперпролактинемия у пациенток с акромегалией в дебюте заболевания

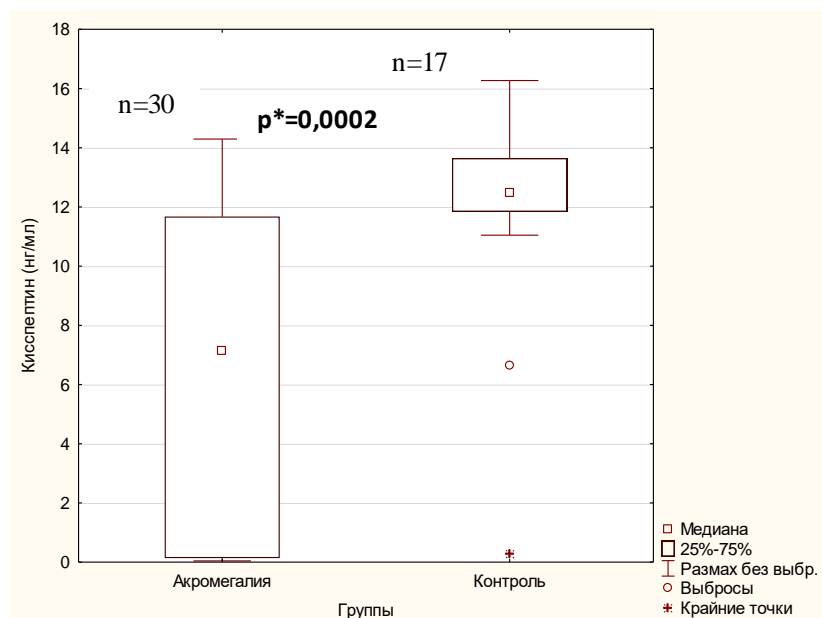
Таблица 6 – Сравнение гормональных показателей в группах акромегалии и здоровых добровольцев

Показатели	Группа акромегалии (n = 30)	Группа здоровых добровольцев (n = 17)	p*
ФСГ (Ед/л)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	3,9 [2,4; 5,0]	6,5 [5,2; 7,9]	< 0,001
Минимум	0,2	3,6	
Максимум	6,8	11,6	
ЛГ (Ед/л)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	2,9 [1,3; 4,1]	4,6 [4,1; 5,9]	0,002
Минимум	0,1	2,6	
Максимум	7,0	11,5	
ЛГ/ФСГ			
Медиана Ме [Q1; Q3]	0,7 [0,5; 1,0]	0,7 [0,5; 0,9]	0,956
Минимум	0,1	0,4	
Максимум	2,3	1,4	
Эстрадиол (пмоль/л)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	113,6 [87,0; 202,1]	114,4 [102,4; 174,5]	0,653
Минимум	58,0	59,7	
Максимум	336,4	264,9	
Пролактин (мЕд/л)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	449,1 [143,5; 601,9]	283,0 [215; 342]	0,213
Минимум	30,8	143,0	
Максимум	2130,0	494,0	

Продолжение таблицы 6

Показатели	Группа акромегалии (n = 30)	Группа здоровых добровольцев (n = 17)	p*
АМГ (нг/мл)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	0,7 [0,3; 1,6]	1,6 [0,8; 2,3]	0,086
Минимум	0,06	0,02	
Максимум	10,2	17,7	
Ингибин В (пг/мл)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	32,9 [19,7; 76,7]	79,1 [65,6; 98,6]	0,004
Минимум	0,05	26,50	
Максимум	238,10	134,40	
Примечание – * – критерий Манна – Уитни, критически значимый уровень, $p < 0,007$, с учетом поправки Бонферрони (7 сравнений)			

При анализе показателей нейропептидов уровень кассептина в группе пациентов с акромегалией 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 8).



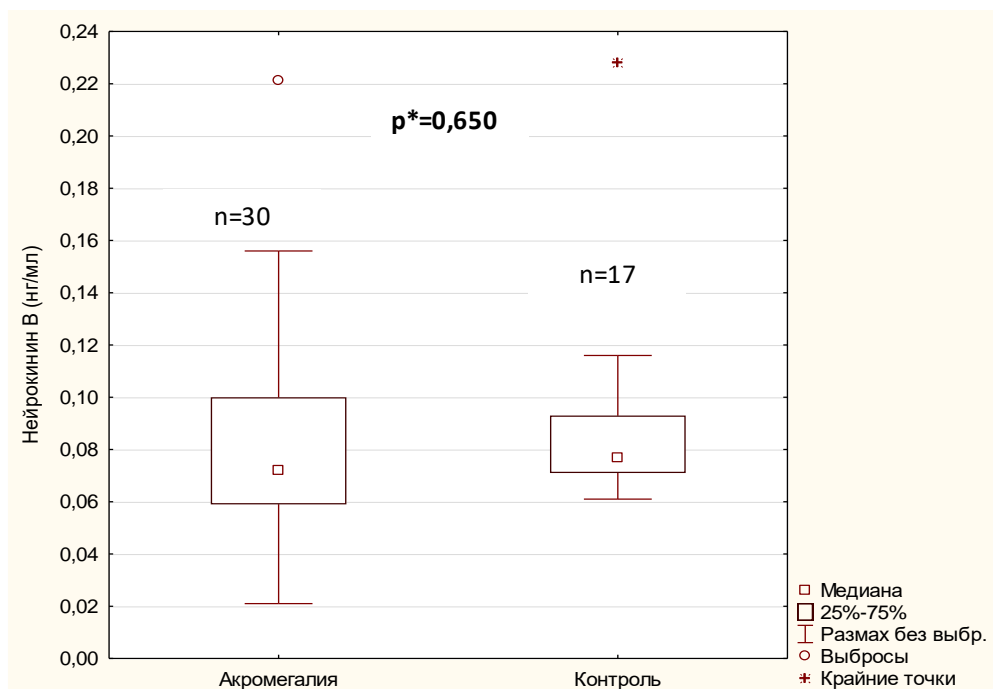
Примечание – * – критерий Манна – Уитни, критически значимый уровень, $p < 0,05$

Рисунок 8 – Уровень кассептина у пациенток в активной стадии акромегалии в сравнении со здоровыми добровольцами

Уровень нейрокина 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 (Рисунок 9).

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 статистической разницы в уровне ингибина В (Таблица 7).



Примечание – * – критерий Манна – Уитни, критически значимый уровень, $p < 0,05$

Рисунок 9 – Уровень нейрокинина В у пациенток в активной стадии акромегалии в сравнении со здоровыми добровольцами

Таблица 7 – Сравнение гормональных показателей в подгруппах пациенток с акромегалией с регулярным и нарушенным менструальным циклом

Показатели	Пациентки с акромегалией и нарушениями менструального цикла (n = 14) (1)	Пациентки с акромегалией и регулярным менструальным циклом (n = 16) (2)	Группа здоровых добровольцев (n = 17) (3)	p^*/p^{**}
ФСГ (Ед/л)				
Медиана Ме [Q1; Q3]	3,5 [1,8; 4,5]	4,3 [3,2; 5,4]	6,5 [5,2; 7,9]	0,0001
Минимум	0,2	1,4	3,6	$p_{1-2} = 0,09$
Максимум	6,8	6,5	11,6	$p_{1-3} = 0,00002$ $p_{2-3} = 0,0007$
ЛГ (Ед/л)				
Медиана Ме [Q1; Q3]	1,9 [0,2; 3,2]	3,8 [2,6; 4,6]	4,6 [4,1; 5,9]	0,001
Минимум	0,1	1,3	2,2	$p_{1-2} = 0,01$
Максимум	5,5	7,0	11,5	$p_{1-3} = 0,0003$ $p_{2-3} = 0,09$
ЛГ/ФСГ				
Медиана Ме [Q1; Q3]	0,5 [0,3; 0,6]	0,8 [0,7; 1,2]	0,7 [0,5; 1,0]	0,027
Минимум	0,1	0,3	0,4	
Максимум	2,3	2,1	1,4	

Продолжение таблицы 7

Показатели	Пациентки с акромегалией и нарушениями менструального цикла (n = 14) (1)	Пациентки с акромегалией и регулярным менструальным циклом (n = 16) (2)	Группа здоровых добровольцев (n = 17) (3)	p*/p**
Эстрадиол (пмоль/л) Медиана Ме [Q1; Q3] Минимум Максимум	91,9 [83,9; 199,7] 58,0 336,4	117,9 [95,5; 207,8] 64,7 304,8	114,4 [102,4; 174,5] 59,7 264,9	0,420
Пролактин (мЕд/л) Медиана Ме [Q1; Q3] Минимум Максимум	565,5 [467,2; 1115,0] 30,8 2130,0	197,0 [112,3; 468,5] 31,0 993,0	283,0 [215; 342] 143,0 494,0	0,008
АМГ (нг/мл) Медиана Ме [Q1; Q3] Минимум Максимум	0,8 [0,3; 1,6] 0,2 9,0	0,7 [0,3; 1,9] 0,06 10,23	1,6 [0,8; 2,3] 0,02 17,7	0,222
Ингибин В (пг/мл) Медиана Ме [Q1; Q3] Минимум Максимум	26,0 [14,7; 59,6] 8,2 98,7	49,2 [25,5; 99,1] 0,05 238,1	79,1 [65,6; 98,6]	0,007
Нейрокинин В (нг/мл) Медиана Ме [Q1; Q3] Минимум Максимум	0,09 [0,06; 0,1] 0,04 0,1	0,07 [0,06; 0,11] 0,02 0,22	0,08 [0,07; 0,09] 0,06 0,23	0,838
Киспептин (нг/мл) Медиана Ме [Q1; Q3] Минимум Максимум	0,28 [0,05; 9,34] 0,04 12,87	10,70 [0,75; 12,88] 0,052 14,29	12,46 [11,84; 13,65] 0,27 16,27	0,003 p₁₂ = 0,024 p₁₃ = 0,00003 p₂₃ = 0,025
Примечание – * – критерий Краскела – Уоллиса, критически значимый уровень $p < 0,006$ с учетом поправки Бонферрони (9 сравнений); ** – критерий Манна – Уитни для попарных сравнений, критически значимый уровень $p < 0,05$				

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 (Таблица 8). Уровень

кисспептина в подгруппах пациентов с гипер- и нормопролактинемией не отличался. Аналогичные результаты получены в отношении нейрокина В.

Таблица 8 – Сравнительная характеристика пациенток с акромегалией и нормо- или гиперпролактинемией

Показатели	Группа акромегалии с гиперпролактинемией (n = 10)	Группа акромегалии с нормопролактинемией (n = 20)	p*
ФСГ (Ед/л)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	3,7 [1,9; 4,8]	4,1 [2,6; 4,8]	0,328
Минимум	0,2	0,2	
Максимум	5,0	7,0	
ЛГ (Ед/л)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	1,9 [0,22; 2,8]	3,6 [2,6; 4,8]	0,00832
Минимум	0,1	0,2	
Максимум	3,8	7,0	
ЛГ/ФСГ			
Медиана Ме [Q1; Q3]	0,6 [0,2; 0,8]	0,8 [0,6; 1,3]	0,031
Минимум	0,1	0,2	
Максимум	0,9	2,3	
Эстрадиол (пмоль/л)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	89,3 [64,7; 118,5]	123,0 [95,5; 214,0]	0,049
Минимум	58,0	80,2	
Максимум	310,6	336,4	
АМГ (нг/мл)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	0,7 [0,3; 1,0]	0,9 [0,3; 2,5]	0,559
Минимум	0,2	0,06	
Максимум	3,6	10,2	
Ингибин В (пг/мл)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	21,3 [14,7; 34,3]	54,2 [25,5; 93,1]	0,039
Минимум	8,2	0,05	
Максимум	59,6	238,1	
Нейрокин В (нг/мл)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	0,10 [0,06; 0,11]	0,07 [0,06; 0,09]	0,633
Минимум	0,04	0,02	
Максимум	0,14	0,22	
Кисспептин (нг/мл)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	0,28 [0,10; 11,7]	9,74 [0,43; 12,27]	0,286
Минимум	0,04	0,04	
Максимум	12,87	14,29	
<i>Примечание</i> – * – критерий Манна – Уитни, критически значимый уровень $p < 0,00833$ с учетом поправки Бонферрони (6 сравнений)			

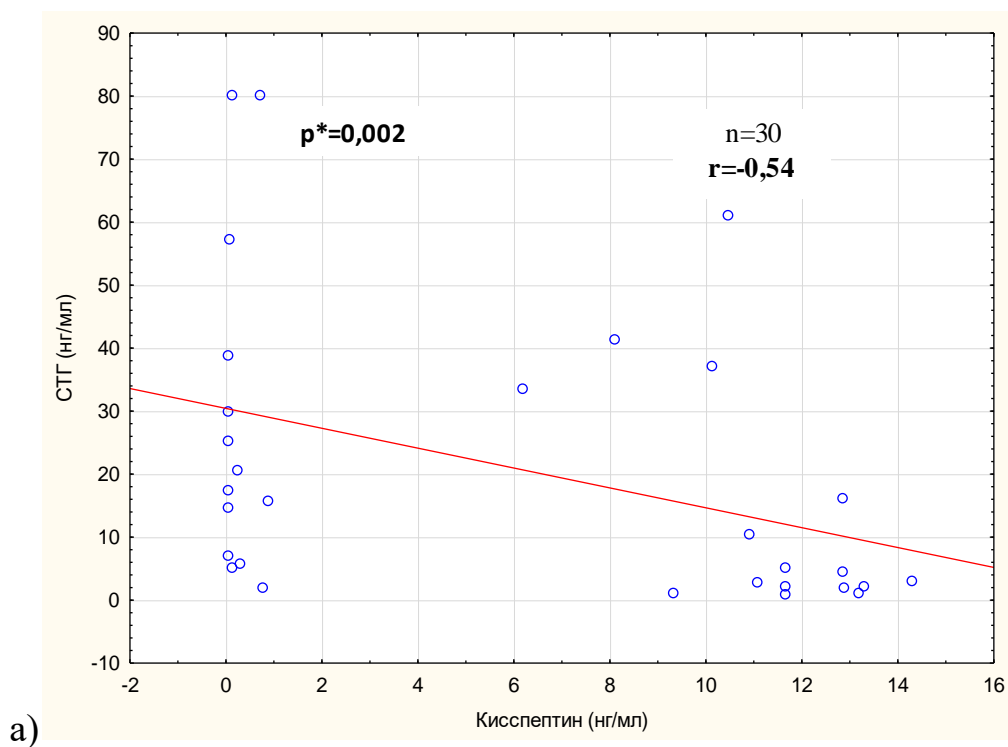
При проведении корреляционного анализа отмечено наличие статистических закономерностей в уровнях ЛГ/соотношения ЛГ/ФСГ, нейропептидов и гормонов, отображающих активность заболевания (Таблица 9).

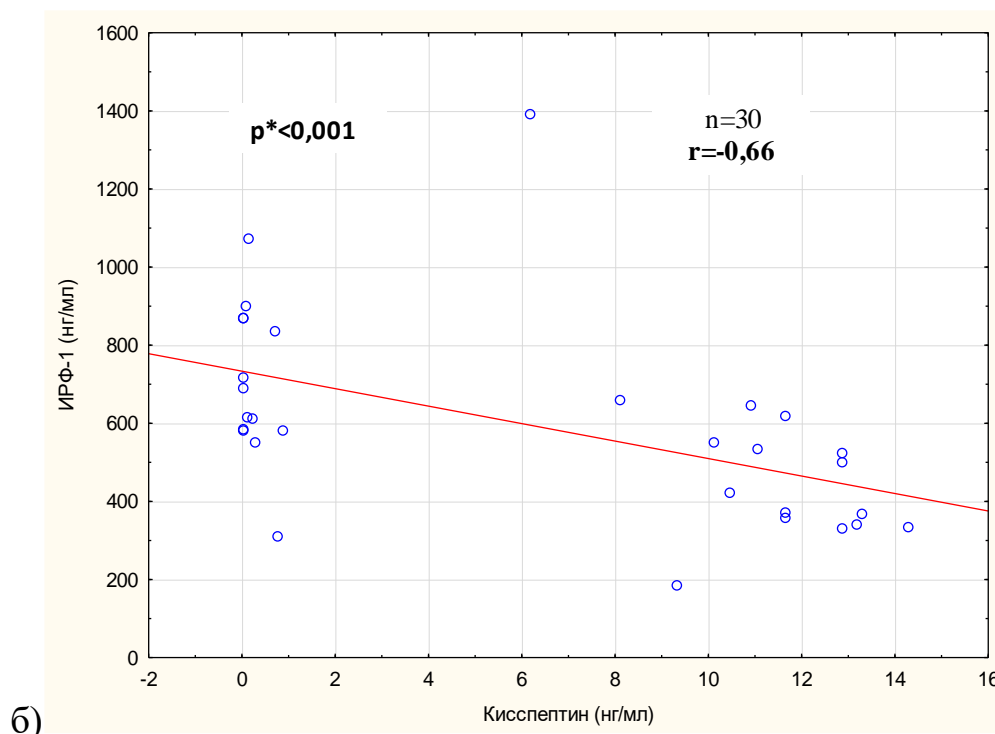
Таблица 9 – Корреляционная связь гонадотропинов и нейропептидов с гормональными показателями, характеризующими активность заболевания, у пациенток репродуктивного возраста с акромегалией

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

Примечание – * – корреляция Спирмена, критически значимый уровень $p < 0,01$ с учетом поправки Бонферрони (5 сравнений)

Выявлены отрицательные корреляционные связи средней силы между уровнями киспептина и гормональными показателями, непосредственно характеризующими активность акромегалии (Рисунок 10, а, б).





Примечание – * – корреляция Спирмена, критически значимый уровень $p < 0,01$ с учетом поправки Бонферрони

Рисунок 10 – Корреляционная зависимость уровней kissпептина и СТГ (а), ИРФ-1 (б) у пациенток в активной стадии акромегалии

Часть вышеуказанных закономерностей сохранялась и при анализе подгрупп пациенток с акромегалией с регулярным и нерегулярным менструальным циклом (Таблицы 10, 11).

Таблица 10 – Корреляционная связь гонадотропинов и нейропептидов с гормональными показателями, характеризующими активность заболевания, у пациенток репродуктивного возраста с акромегалией и нарушениями менструальной функции

Параметры		Коэффициент корреляции (r), $n = 14$	Уровень p^*
Кисспептин	ИРФ-1	-0,58	0,030
ЛГ/ФСГ	СТГ	-0,78	<0,001
ЛГ/ФСГ	ИРФ-1	-0,74	0,002

Примечание – * – корреляция Спирмена, критически значимый уровень $p < 0,01$ с учетом поправки Бонферрони (5 сравнений).

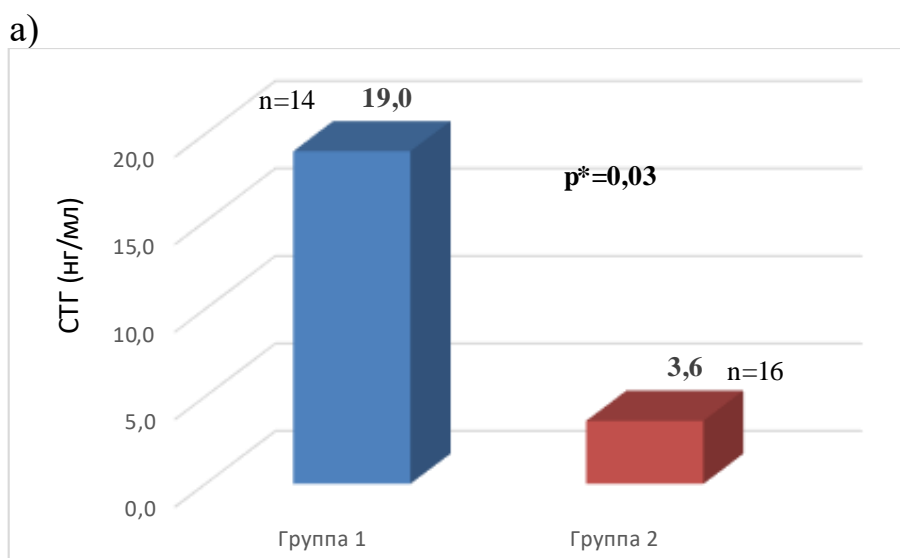
В обеих подгруппах пациенток с акромегалией корреляций пролактина с нейропептидами или гонадотропинами не выявлено. В ходе выполнения статистического анализа отмечена закономерность распределения уровня

кисспептина (Рисунок 10), на основании чего пациентки были разделены на 2 группы: с уровнем кисспептина до 1 нг/мл (далее группа 1, $n = 14$, медиана уровня кисспептина составила 0,12 [0,05; 0,28]) и от 1 нг/мл до 14,3 нг/мл (далее группа 2, $n = 16$, медиана кисспептина 11,67 [10,4; 12,9]) с целью поиска факторов, обуславливающих различия.

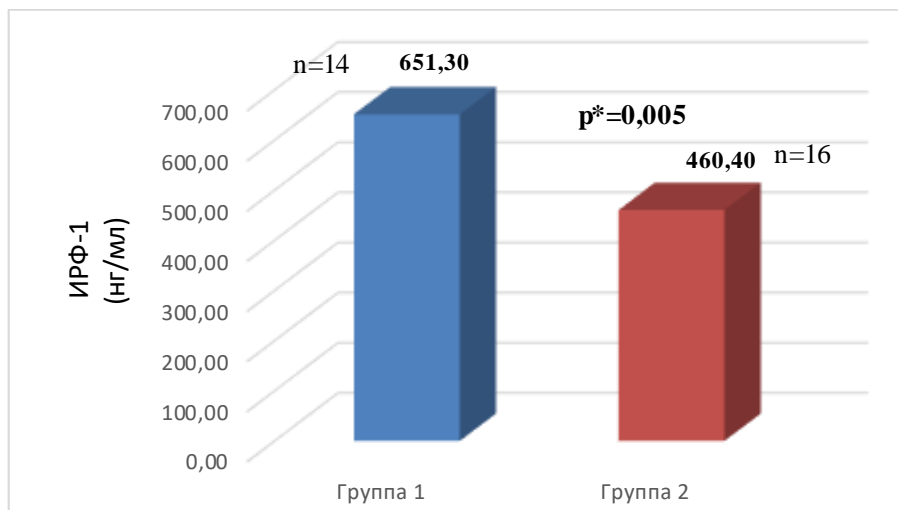
Таблица 11 – Корреляционная связь гонадотропинов и нейропептидов с гормональными показателями, характеризующими активность заболевания, у пациенток репродуктивного возраста с акромегалией и нарушениями менструальной функции

Параметры		Коэффициент корреляции (r), $n = 16$	Уровень p^*
Кисспептин	СТГ	-0,61	0,001
Кисспептин	ИРФ-1	-0,67	0,004
ЛГ	ИРФ-1	-0,52	0,040
ЛГ	Кисспептин	0,53	0,038
Примечание – * – корреляция Спирмена, критически значимый уровень $p < 0,01$ с учетом поправки Бонферрони (5 сравнений)			

Учитывая выявленную корреляционную зависимость кисспептина от СТГ и ИРФ-1, проведено сравнение подгрупп по данным гормональным показателям. Выявлено, что медианы уровней СТГ и ИРФ-1 в группе 1 в сравнении с группой 2 выше в 5,3 и 1,4 раза, соответственно (Рисунок 11, а, б).



б)



Примечание – * – критерий Манна – Уитни, критически значимый уровень $p < 0,05$.

Рисунок 11 – Медиана СТГ(а) и ИРФ-1 (б) у пациенток с уровнем ксипептина до 1 нг (группа 1) и от 1 нг/мл до 14,3 нг/мл (группа 2).

3.1.3. Результаты динамического обследования пациенток репродуктивного возраста с акромегалией после проведения оперативного лечения

С апреля 2016 года по май 2018 года оперативное лечение было проведено 25 пациенткам. После проведения трансназальной транссфеноидальной аденомэктомии ремиссия достигнута у 16 человек, 8 пациенткам рекомендовалась терапия аналогами соматостатина, 1 – лучевая терапия.

Динамика менструальной функции в группе представлена в Таблице 12, у одной пациентки с ремиссией заболевания проведена гистрэктомия, в результате чего она выбыла из исследования. Восстановление регулярности менструальных выделений наблюдалось только в случаях достижения ремиссии заболевания – у 5 женщин в течение первых 3 месяцев после проведения оперативного лечения.

При этом в случаях регулярного менструального цикла до проведения оперативного вмешательства нарушений не происходило даже при нерадикальности трансназальной аденомэктомии.

Таблица 12 – Изменение менструальной функции и исход трансназальной аденомэктомии у пациенток с акромегалией

<i>Менструальная функция до операции</i>	<i>Менструальная функция после операции</i>	<i>Исход операции</i>	<i>Количество пациенток из общей группы n = 24</i>
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

Период лабораторного динамического обследования варьировал от 6 до 20 месяцев. Исследование гормонального статуса проведено у 9 пациенток с ремиссией заболевания. Среди них после операции у 8 женщин наблюдался регулярный менструальный цикл, у 1 – олигоменорея с исходными ультразвуковыми признаками поликистозных яичников (Таблица 13).

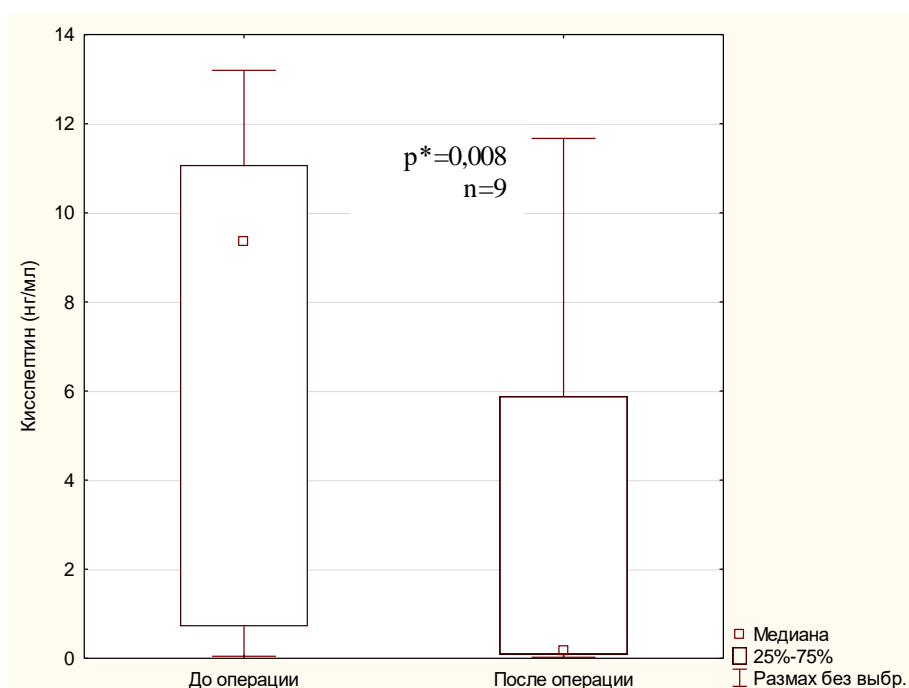
Таблица 13 – Изменение менструальной функции и исход трансназальной аденомэктомии у пациенток с акромегалией при достижении ремиссии заболевания

<i>№ пациентки</i>	<i>Менструальная функция до операции</i>	<i>Менструальная функция после операции</i>	<i>Киспептин до операции (нг/мл)</i>	<i>Киспептин после операции (нг/мл)</i>
1	Регулярный менструальный цикл	Регулярный менструальный цикл	13,20	11,67
2	Регулярный менструальный цикл	Регулярный менструальный цикл	0,72	0,09
3	Олигоменорея	Олигоменорея	9,34	0,18
4	Регулярный менструальный цикл	Регулярный менструальный цикл	8,11	0,13
5	Олигоменорея	Регулярный менструальный цикл	0,24	0,05
6	Олигоменорея	Регулярный менструальный цикл	11,08	8,56
7	Регулярный менструальный цикл	Регулярный менструальный цикл	10,14	0,26
8	Олигоменорея	Регулярный менструальный цикл	0,05	0,03
9	Регулярный менструальный цикл	Регулярный менструальный цикл	11,67	5,88

При анализе гормональных показателей среди пациенток с ремиссией акромегалии (Таблица 14), обращает на себя внимание повышение уровня ЛГ и ФСГ, отмечено снижение ксиспептина (Рисунок 12), что, однако, не достигло статистической значимости при поправке на множественные сравнения, вероятно в виду малочисленности выборки.

Таблица 14 – Гормональные показатели в группе пациенток с ремиссией акромегалии до и после оперативного лечения

<i>Показатели</i>	<i>До оперативного лечения (n = 9)</i>	<i>После оперативного лечения (n = 9)</i>	<i>p*</i>
ФСГ (Ед/л) Медиана Ме [Q1; Q3] Минимум Максимум	3,3 [2,1; 4,1] 1,4 6,5	4,83 [3,8; 5,6] 3,2 15,8	0,110
ЛГ (Ед/л) Медиана Ме [Q1; Q3] Минимум Максимум	2,7 [2,6; 4,8] 0,2 6,15	4,12 [3,6; 5,45] 1,57 37,6	0,050
ЛГ/ФСГ Медиана Ме [Q1; Q3] Минимум Максимум	0,9 [0,6; 1,7] 0,1 2,29	0,95 [0,72; 0,96] 0,32 11,75	0,952
Ингибин В (пг/мл) Медиана Ме [Q1; Q3] Минимум Максимум	51,5 [14,7; 76,7] 0,05 98,7	81,9 [60,6; 126,7] 20,6 133,3	0,224
Нейрокинин В (нг/мл) Медиана Ме [Q1; Q3] Минимум Максимум	0,088 [0,06; 0,10] 0,02 0,22	0,089 [0,08; 0,11] 0,06 0,152	0,061
Ксиспептин (нг/мл) Медиана Ме [Q1; Q3] Минимум Максимум	9,34 [0,72; 11,07] 0,05 13,20	0,176 [0,09; 5,88] 0,026 11,67	0,008
Эстрадиол (пмоль/л) Медиана Ме [Q1; Q3] Минимум Максимум	114,5 [90,3; 128,6] 76,4 243,96	101,8 [91,57; 201,9] 57,9 317,6	0,952
Пролактин мЕд/л Медиана Ме [Q1; Q3] Минимум Максимум	320,6 [99,0; 496,3] 31 506,7	304,0 [245,0; 356,7] 410,3 195,8	0,208
<i>Примечание – p* – критерий Вилкоксона, критически значимый уровень $p < 0,006$ с учетом поправки Бонферрони (8 сравнений)</i>			



Примечание – p^* – критерий Вилкоксона, критически значимый уровень $p < 0,006$ с учетом поправки Бонферрони (8 сравнений)

Рисунок 12 – Динамика уровня ксипептина у пациенток с ремиссией акромегалии и регулярным менструальным циклом после проведения трансназальной аденомэктомии

Примечательно, что снижение уровня ксипептина отмечено во всех случаях динамического наблюдения пациенток, однако, статистических закономерностей с другими гормональными показателями не выявлено (Рисунок 13).

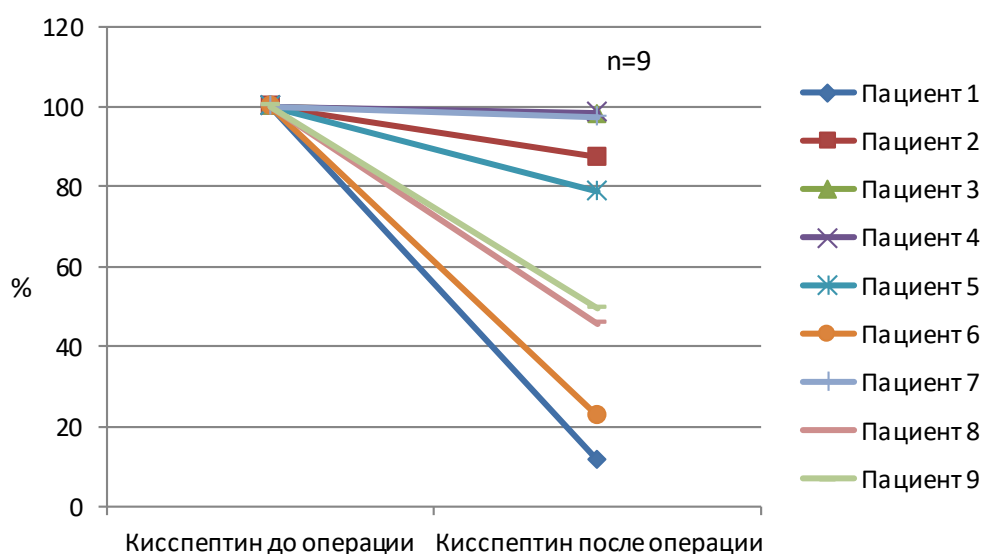


Рисунок 13 – Снижение уровня ксипептина у пациенток с акромегалией после проведения радикального хирургического лечения (в процентах к дооперационному уровню)

3.1.4. Обсуждение результатов клинико-анамнестических и лабораторных особенностей пациенток репродуктивного возраста с акромегалией

В диагностике акромегалии большую роль играет визуальный осмотр пациента специалистом, позволяющий поставить диагноз по клиническим признакам. Однако, учитывая необходимость улучшения выявляемости редкой инвалидизирующей патологии, целесообразно оценить вклад ранних неспецифических клинических проявлений. В проведенном исследовании 50% женщин отмечали изменения внешности в дебюте заболевания, что, однако, субъективно не оценивалось как жалоба при обращении к врачу. В то же время у 30% пациенток репродуктивного возраста первым симптомом, позволившим заподозрить наличие нейроэндокринного заболевания и продолжить диагностический поиск, являлось нарушение менструального цикла. Также следует отметить, что у 50% женщин в дебюте заболевания диагностировалась гиперпролактинемия. Генез повышения уровня пролактина в таких случаях может носить различный характер, как в виду развития компрессии ножки гипофиза опухолью, так и при смешанной секреции аденомы. Таким образом, тщательный анамнез и оценка клинических проявлений акромегалии врачом-гинекологом очень важна в ранней диагностике СТГ-продуцирующей опухоли гипофиза у пациенток репродуктивного возраста, и в дальнейшем улучшает прогноз ввиду меньшей частоты развития макроаденом.

Среди особенностей гинекологического анамнеза можно отметить, что частота бесплодия у пациенток в группе низкая и составила всего 3% в сравнении с частотой бесплодных браков от 17,2% до 24% в различных регионах РФ [9]. Процент невынашивания беременности в группе составил 19%, что сопоставимо с общепопуляционными данными [3], тем не менее в активной стадии заболевания частота самопроизвольных аборт достигла 50%, что свидетельствует о повышенном риске прерывания беременности при акромегалии и согласуется с литературными данными [15], [17], [41].

На момент включения в исследование среди 30 пациенток 14 имели нарушения менструального цикла, что сопоставимо с результатами других исследований [15], [17], [115], [183].

Количественные и качественные характеристики менструальных выделений у пациенток с акромегалией и регулярным менструальным циклом соответствовали физиологическим [1].

По данным ультразвуковой диагностики у пациенток с акромегалией репродуктивного возраста не отмечено уменьшения размеров матки в сравнении с нормативными показателями, медиана объема яичников соответствовала здоровым женщинам на протяжении менструального цикла [13]. У 9 (30%) пациенток отмечено наличие кист яичников, что демонстрирует приоритетность гормональной дисрегуляции в сравнении с органической патологией органов малого таза.

Результаты данной работы не отображают высокую частоту ультразвуковых признаков поликистозных яичников среди пациенток репродуктивного возраста с акромегалией в сравнении с ранее проводимыми исследованиями [112], только одна пациентка в анамнезе подвергалась дриллингу яичников, у четырех женщин наблюдалась мелкокистозная структура яичников. Данный факт, вероятно, обусловлен короткой длительностью заболевания до включения в исследование – около 5 лет от первых симптомов акромегалии.

Следует отметить, что частота аденомиоза согласно ультразвуковым признакам среди пациенток с акромегалией составила 20%, что, вероятно, связано с изменением ИРФ-1/ИРФ-1Р/ИРФСБ сигналинга [16], [130], [210]. При акромегалии в результате длительного поддержания гиперактивности системы СТГ-ИФР-1 прогрессируют гипертрофические и гиперпластические процессы в матке вследствие усиления митотической активности клеток, подавления апоптоза, усиления образования межклеточного матрикса. Можно предположить, что степень патологических процессов в эндометрии зависит от системного и локального уровней перечисленных факторов. Возможно, при акромегалии патологические системные эффекты вследствие гиперпродукции СТГ и ИРФ-1

модулируются локальными трансммиттерами сигнала (рецепторами и пострецепторными молекулами), а также уровнем экспрессии протеинов, связывающих инсулиноподобные факторы роста (ИФРСБ-1 – ИФРСБ-6). Важнейшей функцией всех ИФРСБ является ограничение эффектов ИФР. ИФРСБ-3 служит основным транспортным белком для ИРФ-1 и ИРФ-2. Локализация и экспрессия ИРФ-1 и связывающих его протеинов установлена не только в эутопическом эндометрии, но и в эндометриоидных очагах [24], [185]. Так, в одном из исследований при сравнении 29 пациенток с эндометриозом и 15 пациенток контрольной группы различий в уровнях ИРФ-2 и ИРФСБ-3 в сыворотке и перитонеальной жидкости не выявлено, однако, показано, что уровень ИРФ-1 в сыворотке крови значительно ниже на ранних стадиях эндометриоза (1-я и 2-я стадия). Таким образом, ИРФ-1 может выступать пермиссивным фактором в развитии аденомиоза или маркером его поздних стадий [155], при соматотропиномах возможно потенцирование уже существующего патологического процесса вследствие повышенной секреции ИРФ-1.

Частота гиперпролактинемии у пациенток с акромегалией в дебюте заболевания составила 50%. По данным различных авторов, частота сопутствующей гиперпролактинемии варьирует от 17% до 45% [16], [115], [183]. При сравнительном анализе пациенток с нарушениями менструального цикла и регулярными менструациями выявлено повышение уровня пролактина в первой группе ($p = 0,015$, КМУ). Данный факт подтверждает вклад гиперпролактинемии в развитие репродуктивной дисфункции при акромегалии.

В исследовании выявлены особенности функционирования гипоталамо-гипофизарного звена регуляции менструальной функции при акромегалии. По сравнению со здоровыми добровольцами пациентки с акромегалией характеризовались сниженными уровнями гонадотропинов и ингибина В, что соотносится с результатами ранее проводимых исследований [60], [183]. При этом в подгруппе пациенток с регулярным менструальным циклом отмечено снижение только ФСГ, уровень ЛГ при этом превосходил таковой в подгруппе с менструальной дисфункцией в 2 раза и не отличался от здоровых женщин.

Данные факты могут быть обусловлены развитием гипогонадотропного гипогонадизма вследствие масс-эффектов опухоли и гиперпролактинемии. В группе 26 женщин из 30 имели макросоматотропиномы, ни у одной из 4 пациенток с микроаденомами не выявлено гиперпролактинемии, снижения уровней гонадотропинов, лишь в одном случае имела место олигоменорея у женщины с подтвержденным синдромом поликистозных яичников.

При анализе показателей нейропептидной регуляции репродуктивной функции в группе отмечено статистически значимое снижение уровня кассептина в сравнении со здоровыми добровольцами. Кроме того, выявлена отрицательная корреляционная зависимость между уровнем кассептина и СТГ/ИРФ-1. Интерпретация полученного результата сложна ввиду отсутствия достаточного количества литературных данных, касающихся взаимовлияния кассептина и избытка СТГ/ИРФ-1, в том числе опухолевого происхождения. С одной стороны, утверждать, что снижение секреции нейропептида обусловлено избыточными уровнями СТГ/ИРФ-1, не представляется возможным ввиду отсутствия прямых сведений о наличии рецепторов СТГ и ИРФ-1 на кассептин-нейронах. Однако экспрессия рецептора кассептина визуализирована в соматотрофах некоторых видов животных [175], [216]. Вклад главного медиатора эффектов СТГ – ИФР-1 в реализацию и нейроэндокринный контроль репродуктивной функции также не изучен. Большинство исследователей придерживаются мнения, что регуляторная роль ИФР-1 реализуется на уровне гонад, при этом отсутствуют значимые исследования, посвященные изучению влияния гормона на секрецию гонадотропинов и гонадолиберина [103], [214]. Снижение уровня кассептина также может быть обусловлено гиперпролактинемией. Нейроны, секретирующие кассептин, обладают рецепторами к пролактину, при внутривенном введении женщинам с гиперпролактинемией кассептина наблюдалась реверсия гипогонадизма [150].

Таким образом, учитывая результаты проведенного исследования и литературные данные, можно предположить следующий механизм развития

менструальной дисфункции у женщин репродуктивного возраста при акромегалии с преимущественным влиянием СТГ на гипоталамическом уровне (Рисунок 14).

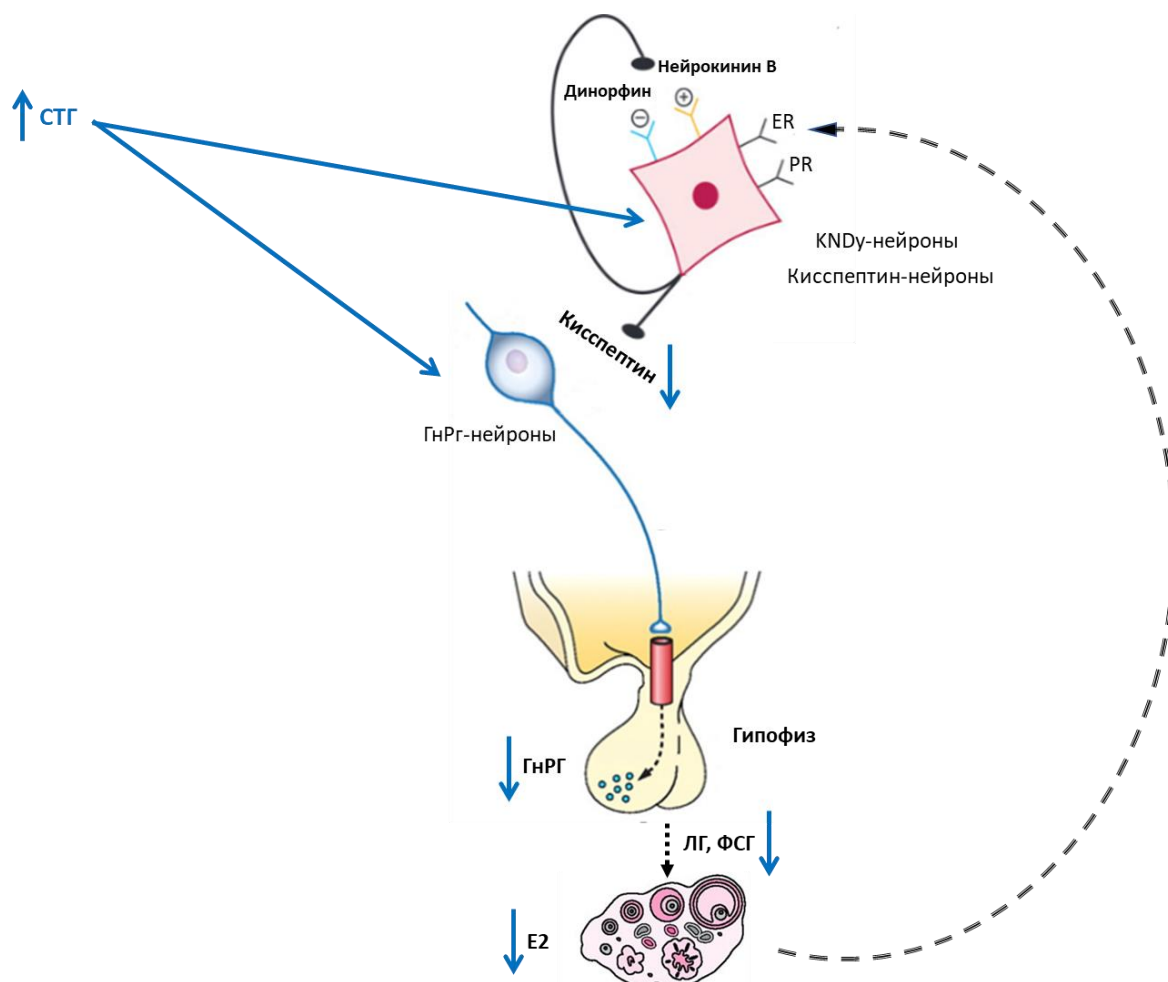


Рисунок 14 – Вероятный механизм развития гормональных нарушений репродуктивной функции при акромегалии

По данным динамического обследования при достижении ремиссии заболевания восстановление регулярного менструального цикла наблюдалось у 5 пациенток из 6 женщин с нарушениями цикла в активной стадии заболевания. По данным литературы восстановление менструаций у пациенток с акромегалией достигает 65%. Важно отметить, что установление регулярности менструального цикла происходило в первые 3 месяца после оперативного лечения, что позволяет рассматривать данный период как минимально необходимый для динамического наблюдения до проведения лабораторной оценки репродуктивной функции.

Таким образом, регулярный менструальный цикл у пациенток репродуктивного возраста с акромегалией сохранен в 53,3% случаев, структура

нарушений представлена олиго-, опсоменореей в 26,7%, аменореей в 13,3%, менометрорагией в 6,7%. Гиперпролактинемия в группе диагностирована у половины пациенток. Вне зависимости от наличия менструальной дисфункции отмечается снижение уровней ФСГ и ксипептина в сравнении со здоровыми добровольцами, а при наличии менструальной дисфункции – также снижение ЛГ на фоне повышенного уровня пролактина. Уровень ксипептина обратно коррелирует с активностью основного заболевания. Восстановление менструальной функции после радикального лечения отмечено только при достижении ремиссии заболевания в течение первых 3 месяцев после трансанзальной аденомэктомии.

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

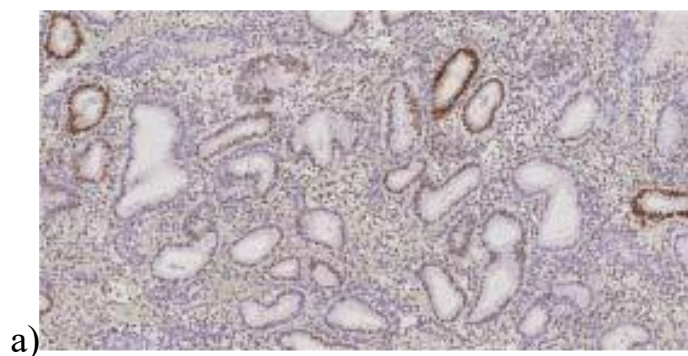
В исследовании выявлены особенности функционирования гипоталамо-гипофизарного звена регуляции менструальной функции при акромегалии у пациенток репродуктивного возраста, отмечено снижение уровня гонадотропинов, развитие гиперпролактинемии, что приводит к развитию нарушений менструального цикла. Частота аденомиоза по результатам ультразвукового исследования в группе превосходила популяционные данные. Таким образом, нарушения на всех уровнях регуляции репродуктивной системы при акромегалии приводят к снижению репродуктивного потенциала. Однако, следует отметить, что частота бесплодия в анамнезе в исследуемой группе ниже популяционной и составила 3%, 8 пациенток имели беременность в активной стадии заболевания, но при этом частота невынашивания беременности составила 50%. По данным литературы самопроизвольное прерывание при акромегалии встречается преимущественно во втором триместре в 15–69% случаев [156], [183]. Таким образом, не смотря на имеющиеся нарушения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, способность к зачатию у пациенток с акромегалией сохранена при условии коррекции гиперпролактинемии и отсутствии гипогонадотропного гипогонадизма, предположительно за счет отсутствия значимых изменений рецептивности эндометрия. Для подтверждения данной гипотезы и комплексной оценки репродуктивной функции проанализирована экспрессия ключевых факторов рецептивности эндометрия – рецепторов ER, PR, LIF. 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, Таблица 15); группа сравнения (II группа) А 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 (IIB группа).

Материалом для проведения рутинного морфологического исследования служили соскобы эндоцервикса и эндометрия, в одном случае – удаленная матка. Показанием к выполнению раздельного диагностического выскабливания слизистой оболочки матки являлось подозрение на внутриматочную патологию. Средний возраст больных составил 39 [39; 40], 32 [31; 36], и 38 [38; 39] лет соответственно.

Таблица 15 – Общие клинико-лабораторные характеристики пациенток с акромегалией (n = 5)

<i>Показатель</i>	<i>Me [Q1; Q3]</i>
Возраст	39 [39;40]
ИМТ (кг/м ²)	25,6 [24,6; 29,4]
Возраст дебюта акромегалии	32,0 [30; 34]
СТГ (нг/мл)	7,7 [5,1; 13,5]
ИРФ-1 (нг/мл)	615,4 [468,6; 638,1]
Пролактин (мЕд/л)	342,2 [189,5; 497,6]
Кисспептин (нг/мл)	10,7 [2,7; 11,5]
Нейрокинин В (нг/мл)	0,07 [0,07; 0,11]

Экспрессия ER и PR рецепторов выявлялась в виде коричневого окрашивания ядер эпителиальных и стромальных клеток эндометрия, LIF – в виде коричневого окрашивания цитоплазматической мембраны. Типичные примеры микроскопической картины экспрессии ER, PR и LIF в секреторном эндометрии женщин – представительниц группы I, IIА и IIБ отражены на Рисунке 15, а–в (ER), Рисунке 16, а–в (PR) и Рисунке 17, а–в (LIF).



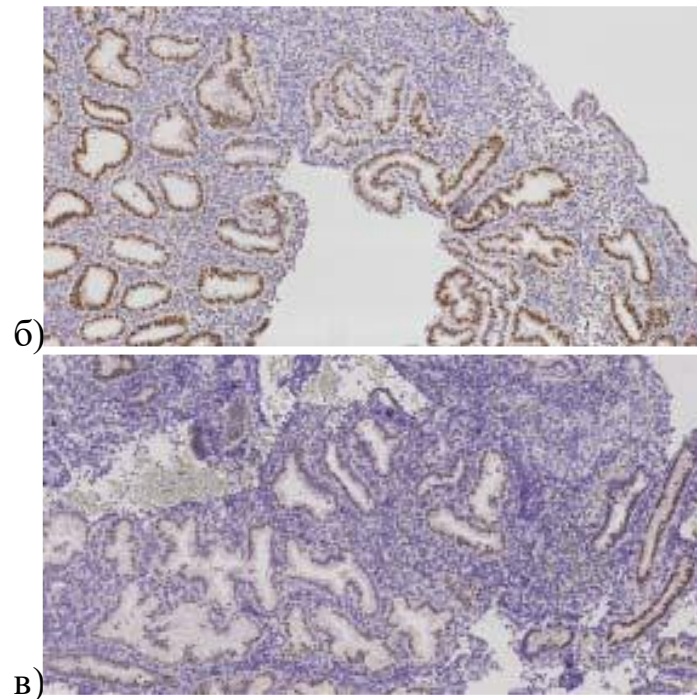
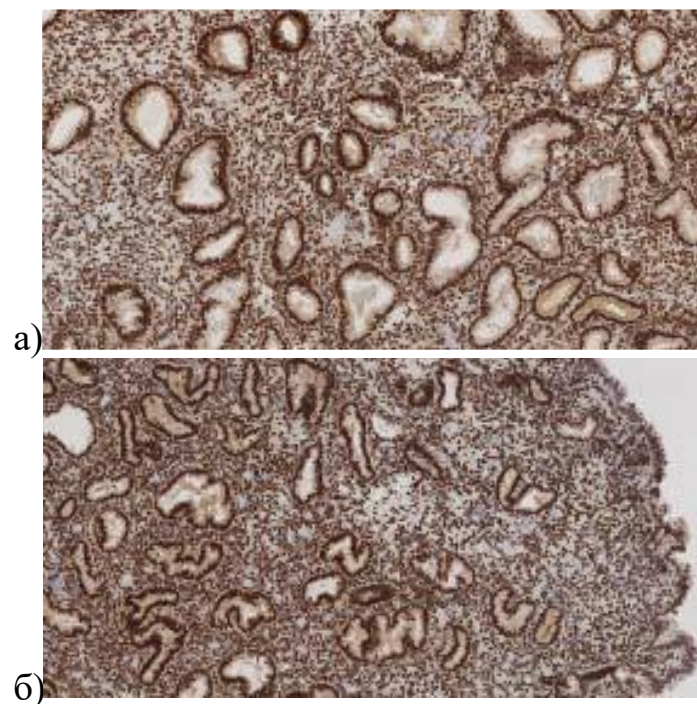
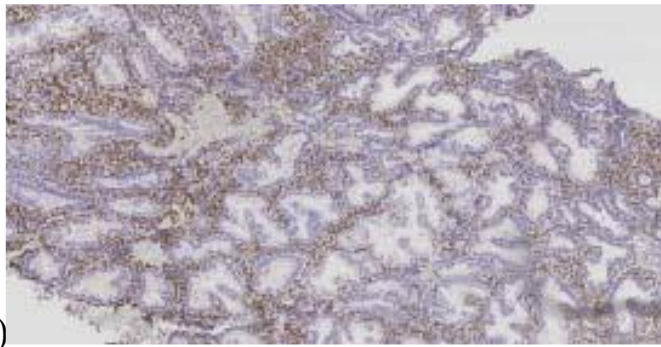


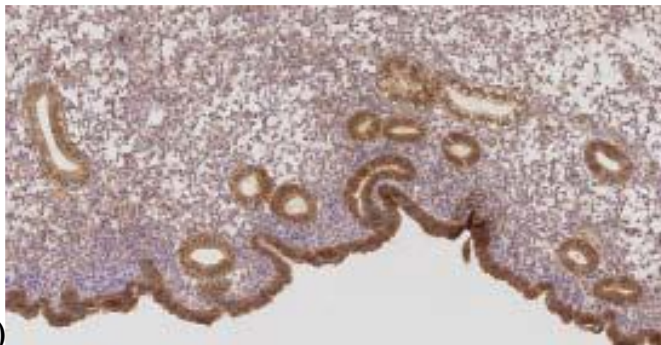
Рисунок 15 – **а** – ER в эндометрии пациенток 1-й группы во вторую фазу, иммунопероксидазная реакция: умеренная неравномерно выраженная экспрессия ER в эндометрии пациенток с акромегалией, $\times 200$; **б** – ER в эндометрии пациенток группы 2А во вторую фазу, иммунопероксидазная реакция: высокая экспрессия ER в эндометрии пациенток, $\times 200$; **в** – ER в эндометрии пациенток группы 2Б во вторую фазу, иммунопероксидазная реакция: слабая экспрессия ER в эндометрии пациенток, $\times 200$





в)

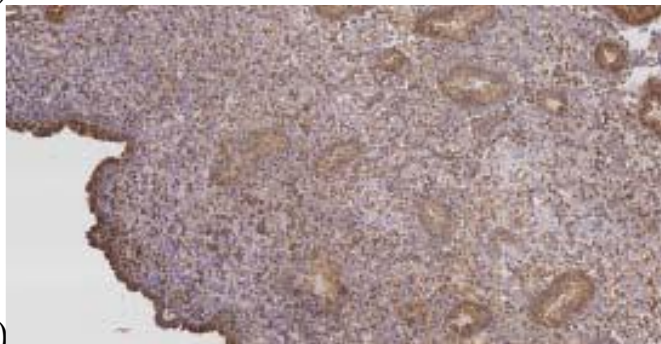
Рисунок 16 – **а** – PR в эндометрии пациенток 1-й группы во вторую фазу, иммунопероксидазная реакция: высокая экспрессия PR в эндометрии пациенток с акромегалией, $\times 200$; **б** – PR в эндометрии пациенток группы 2А во вторую фазу, иммунопероксидазная реакция: высокая экспрессия PR в эндометрии пациенток, $\times 200$; **в** – PR в эндометрии пациенток группы 2Б во вторую фазу, иммунопероксидазная реакция: высокая экспрессия PR в эндометрии пациенток, $\times 200$



а)



б)



в)

Рисунок 17 – **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, $\times 200$

Уровень экспрессии ER и PR в группах I, IIА и IIБ в эпителии и строме отражен в Таблице 16.

Таблица 16 – 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)

Статистической разницы в показателях экспрессии ER и PR между исследуемыми группами не получено (критерий Краскела – Уоллиса). Уровень экспрессии LIF в группах I, IIА и IIБ в эпителии и строме, а также поверхностных эпителиоцитах, содержащих зрелые пиноподии, отражен в Таблице 17.

Таблица 17 – Уровни экспрессии LIF в эпителиальных и стромальных клетках секреторного эндометрия пациенток I, IIА и IIБ групп (баллы)

Тип клеток эндометрия	Группы			
	Основная (I), n = 6	Группа сравнения А (IIА), n = 5	Группа сравнения Б (IIБ), n = 5	p
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

Продолжение таблицы 17

Тип клеток эндометрия	Группы			
	Основная (I), n = 6	Группа сравнения А (IIА), n = 5	Группа сравнения Б (IIБ), n = 5	p
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**

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

3.1.6. Обсуждение результатов исследования рецептивности эндометрия у пациенток в активной стадии акромегалии

Статистически значимых отличий в экспрессии ER и PR между основной группой и группами сравнения А и Б не выявлено, что указывает на сохраненную чувствительность к эстрогенам и прогестерону эндометрия второй фазы у женщин, страдающих активной стадией акромегалии. Полученные данные возможно интерпретировать в пользу отсутствия негативного влияния длительного хронического повышения ИФР-1 и СТГ на экспрессию рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии пациенток без клинико-морфологических признаков хронической ановуляции. Таким образом, возможно предположить, что основными причинами нарушений менструального цикла и бесплодия при акромегалии являются гипогонадотропный гипогонадизм и гиперпролактинемия [202].

Образцы эндометрия больных, страдающих активной стадией акромегалии, не отличались от группы ПА (здоровые) по экспрессии LIF, как, в целом, в эпителиальных клетках, так и в поверхностных эпителиоцитах, содержащих зрелые пиноподии, что может быть интерпретировано в пользу сохраненных процессов адгезии и начальных этапов миграции бластоцисты, учитывая локальную роль данного фактора в развитии беременности [10], [15], [182], [202]. Однако достоверно более низкая экспрессия LIF в строме эндометрия при достаточной его экспрессии в эпителии на фоне усиленного ИФР-1-сигналинга вследствие акромегалии, вероятно, является одним из ведущих патогенетических факторов повышенной частоты потери беременности после 10-11-й недели беременности, а также высокого риска «больших» акушерских синдромов при соматотропиномах [17], [220]. По-видимому, уровень стромальной экспрессии LIF, наряду с количественными и качественными характеристиками естественных киллеров в эндометрии, играет роль в формировании иммунологической толерантности материнского организма к эмбриону и плоду [74], [79], [162], [182], [220], [222]. Кроме того, достаточная экспрессия LIF поддерживает плюрипотентность и пролиферацию стромальных клеток эндометрия человека [182]. Таким образом, снижение его экспрессии должно приводить к отсутствию накопления

необходимого пула фибробластов, подвергающихся дальнейшей децидуализации, а также к гипотрофии сосудистого русла формирующейся отпадающей оболочки. Совокупность перечисленных факторов создает неблагоприятные условия для внедрения ворсин хориона, что способствует преждевременной потере беременности или развитию плацентарной недостаточности.

Недостаточная экспрессия LIF в строме эндометрия, по-видимому, может частично компенсироваться способностью ИФР-1 совместно с ИФР-2 поддерживать плюрипотентность плацентарных мезенхимальных стволовых клеток при условии низкого напряжения кислорода в тканях на мышинных моделях [222].

Обобщая вышесказанное, необходимо отметить, что в становлении и физиологическом функционировании системы мать – плацента – плод, важнейшее значение приобретают структурные и функциональные характеристики как отпадающей оболочки, так и хориона/плаценты, требующие не только пролиферации, но и высокой специализации достигнутого пула стволовых клеток. Принимая во внимание данные отечественных исследователей по срокам и характеру акушерской патологии при акромегалии, а также собственные полученные данные, свидетельствующие о сниженной экспрессии LIF в строме секреторного эндометрия больных I группы, выявленная особенность может быть важным патогенетическим фактором акушерской патологии второй половины беременности при акромегалии [17].

Стимуляция неоангиогенеза в децидуальной ткани во время беременности является важнейшим элементом формирования гемохориального типа плацентации, а его подавление влечет компенсаторное (по гипоксия-зависимому пути) усиление образования ворсинчатого хориона, чему способствует повышенный при акромегалии ИФР-1.

Секреторный эндометрий пациенток группы сравнения Б характеризовался достоверно меньшей экспрессией LIF, как в эпителиальных, так и стромальных клеток, что согласуется с данными литературы о нарушении рецептивности слизистой оболочки матки при аденомиозе и лейомиоме [10], [14], [18].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии достоверных отличий по чувствительности к эстрогенам и прогестерону при сохранном двухфазном менструальном цикле у пациенток репродуктивного возраста с акромегалией. Однако, несмотря на отсутствие снижения экспрессии LIF в эпителии, в том числе пиноподиях, впервые выявлено снижение экспрессии LIF в строме эндометрия, что может отрицательно влиять на формирование иммунологической толерантности к эмбриону и быть одним из патогенетических факторов повышенного риска акушерских осложнений при акромегалии.

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

3.2.1. Клинико-анамнестические характеристики пациенток репродуктивного возраста с БИК

В исследование включена 51 пациентка с БИК. Медиана возраста в группе составила 33 [27; 38] года (группа здоровых добровольцев, $n = 17$, медиана возраста 32 [30; 35], $p = 0,747$), ИМТ – 31,1 [25,6; 34,8] кг/м² (группа здоровых добровольцев, $n = 17$, медиана ИМТ 25,3 [21,8; 32,4], $p = 0,071$). Избыточная масса тела наблюдалась у 14, ожирение 1-й степени – у 17, морбидное ожирение – у 11 женщин и 9 имели нормальный ИМТ. Медиана возраста дебюта заболевания достигла 29 [22; 34] лет.

На основании анамнестических данных проведен анализ первичной симптоматики заболевания. Доля гинекологической патологии в структуре первичной симптоматики БИК составила 29% (Рисунок 18).

Возраст менархе в группе составил 13 [12; 14] лет (группа здоровых добровольцев, $n = 17$, медиана менархе 12 [12; 13], $p = 0,130$). Жалобы на бесплодие предъявляли 11 пациенток (21,6%), беременности в анамнезе имели 36 пациенток, при этом 11 из них – более четырех. Медиана возраста последней беременности составила 25 [22; 30] лет. Период от беременности до дебюта заболевания в группе составил 3 [1; 8] года. У 5 пациенток беременность возникла в активной стадии заболевания, у одной из них – трубная локализация плодного яйца (Рисунок 19).

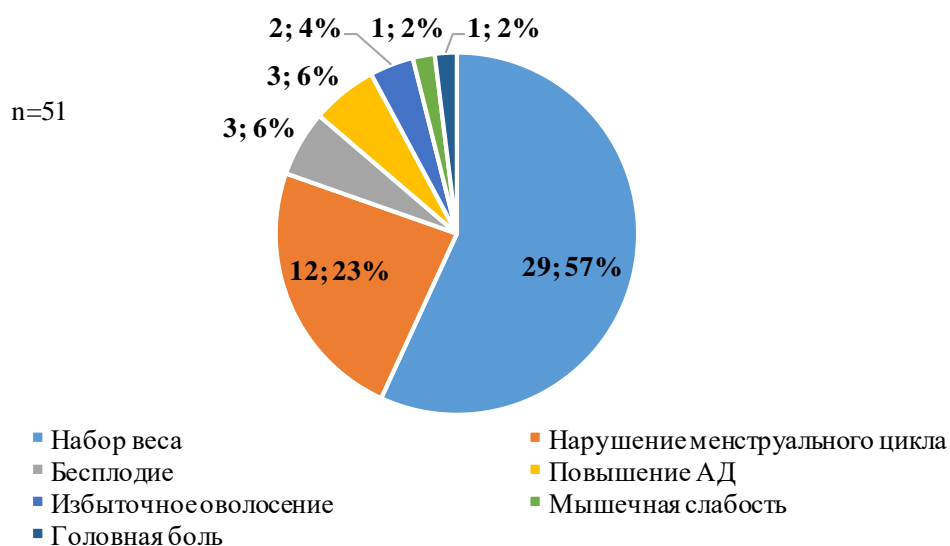


Рисунок 18 – Первые клинические признаки заболевания среди пациенток с БИК репродуктивного возраста

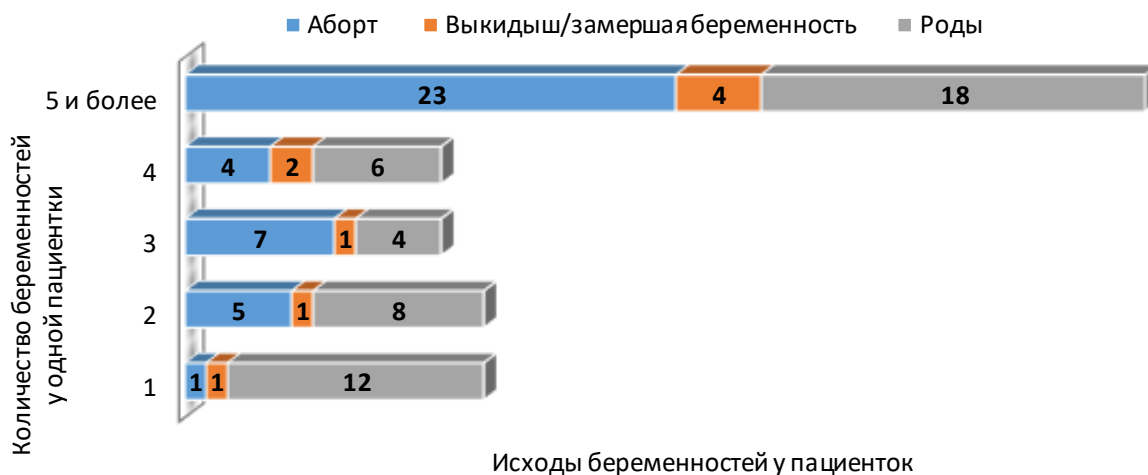


Рисунок 19 – Исходы беременностей (n = 97) в группе пациенток репродуктивного возраста с БИК (n = 36)

При анализе гинекологического анамнеза на момент включения в исследование нарушения менструального цикла отмечены у 64,7% (ДИ [50,1%; 77,6%]) пациенток (Рисунок 20).

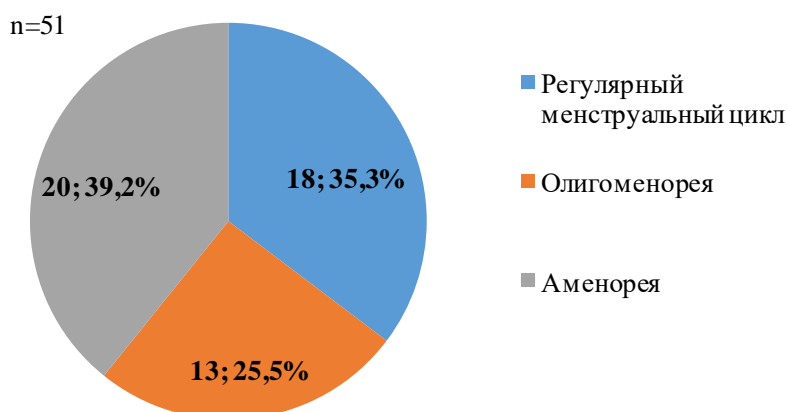


Рисунок 20 – Характеристика менструальной функции у пациенток репродуктивного возраста в активной стадии БИК

В ходе исследования проведен анализ особенностей менструальных выделений (Таблица 18).

Таблица 18 – Характеристика менструальных выделений у пациенток репродуктивного возраста в активной стадии БИК

<i>Паттерн менструальной функции</i>	<i>Наличие болевого синдрома (кол-во человек)</i>	<i>Характер менструальных выделений (количество человек)</i>	<i>Длительность менструальных кровотечений (дни)</i>	<i>Продолжительность менструального цикла (дни)/аменореи (мес.)</i>
Олигоменорея (n = 13) Мин Ме [Q1; Q3] Макс Ме [Q1; Q3]	9/13	Обильные – 1/13 Умеренные – 8/13 Скудные – 4/13	4 [3; 5] 6 [5; 7]	28 [25; 35] 60 [30; 90]
Аменорея (n = 20) Ме [Q1; Q3] Мин Макс	–	–	–	20 [6; 36] 6 72
Регулярный менструальный цикл (n = 18) Мин Ме [Q1; Q3] Макс Ме [Q1; Q3]	2/18	Обильные – 2/18 Умеренные – 14/18 Скудные – 2/18	4 [3; 5] 5 [4; 5]	28 [26; 28] 29 [28; 30]

Пациенткам проведено ультразвуковое исследование органов малого таза (Таблица 19).

Таблица 19 – Сонографические характеристики органов малого таза у пациенток с БИК, n = 51

<i>Параметр</i>	<i>Нормативные показатели (min, max) [13]</i>	<i>Ме</i>	<i>Мин</i>	<i>Макс</i>	<i>Q1</i>	<i>Q3</i>
Длина матки, см	3,5–5,0	4,80	3,50	7,10	4,50	5,35
Ширина матки, см	4,0–5,5	4,25	2,70	7,00	3,80	4,80
Передне-задний размер матки, см	3,5–5,0	3,70	1,70	5,10	3,15	4,30
V правого яичника, см ³	5,9–10,3	6,90	0,00	26,20	4,30	9,10
V левого яичника, см ³	5,9–10,3	6,80	0,00	32,80	5,20	9,20

У большинства пациенток сонография не выявила патологии эндометрия – 70,6% (95%-й ДИ [55,1%; 82,7%]), гиперэхогенная структура визуализирована у 10 пациенток, у 3 – отмечена неоднородность, у 2 – неоднородность с включениями. Признаки овуляторного цикла зарегистрированы у 6 пациенток (Рисунок 21).

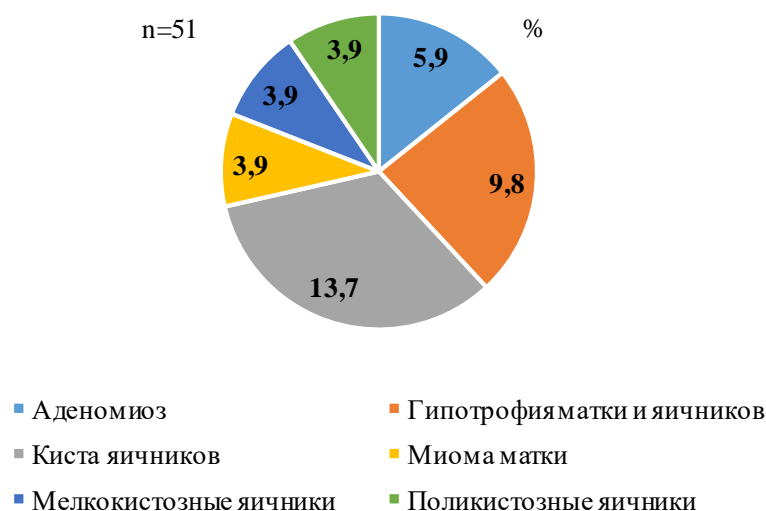


Рисунок 21 – Частота патологии органов малого таза по данным ультразвукового исследования среди пациенток репродуктивного возраста с БИК

По данным МРТ головного мозга 23 пациентки имели микроаденому гипофиза, макроаденому – 11 женщин, аденома не визуализировалась у 14 пациенток. Медиана объема опухоли в группе составила 0,18 см³ [0,04; 0,36], супраселлярный рост аденомы отмечен у 7 пациенток.

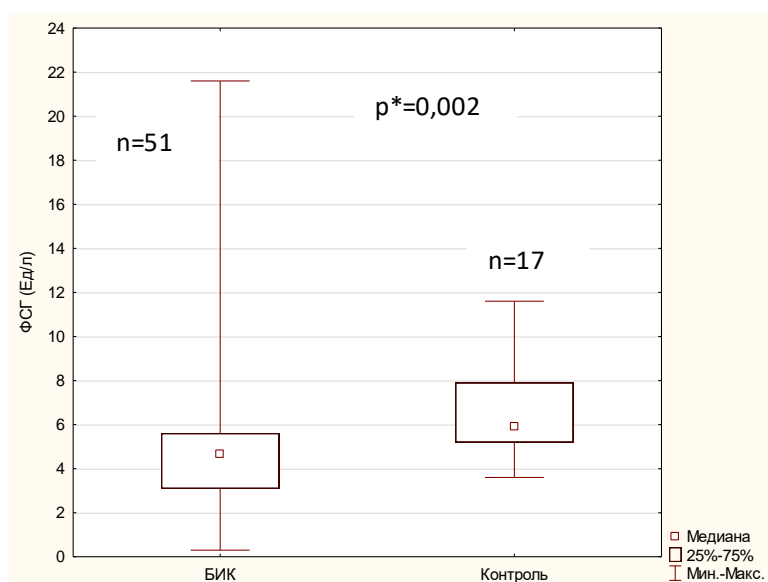
3.2.2. Результаты лабораторного обследования пациенток репродуктивного возраста с БИК

Пациенткам с БИК и женщинам из группы здоровых добровольцев проведено исследование гормональных показателей, ответственных за регуляцию менструального цикла. 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. Кроме того, при анализе уровня гормональных показателей у пациенток с БИК отмечено статистически значимое снижение уровня ФСГ (Таблица 20, Рисунок 22) в сравнении с группой здоровых добровольцев.

Таблица 20 – Сравнение гормональных показателей у пациенток репродуктивного возраста в активной стадии БИК и группы сравнения

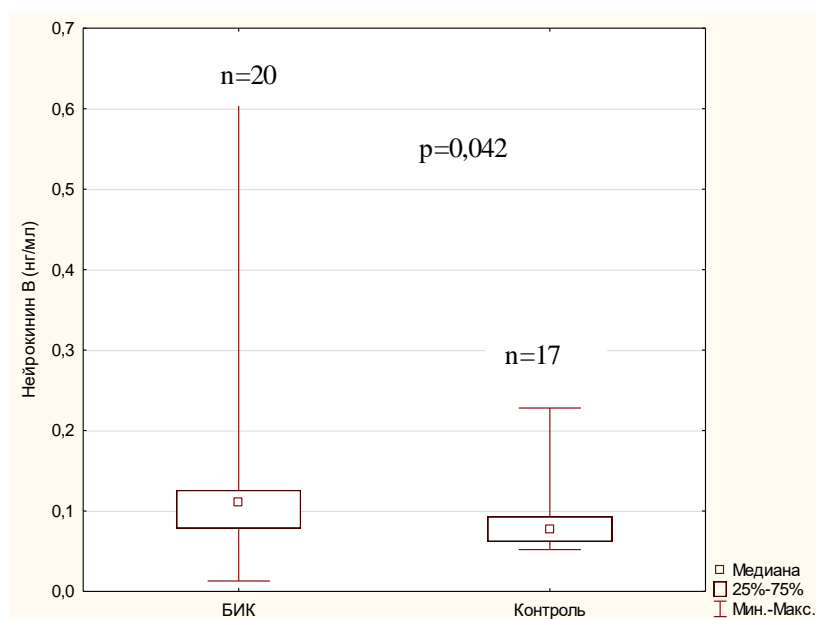
Показатели	Группа БИК, n = 51	Группа здоровых добровольцев, n = 17	p*
ФСГ (Ед/л)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	4,7 [3,1; 5,6]	5,9 [5,2; 7,9]	0,002
Минимум	0,3	3,6	
Максимум	21,6	11,6	
ЛГ (Ед/л)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	3,2 [1,67; 5,27]	4,6 [4,1; 6,1]	0,052
Минимум	0,2	2,6	
Максимум	13,9	11,5	
ЛГ/ФСГ			
Медиана Ме [Q1; Q3]	0,7 [0,3; 1,3]	0,7 [0,5; 1,0]	0,612
Минимум	0,1	0,4	
Максимум	5,6	1,5	
Эстрадиол (пмоль/л)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	116,4 [90,1; 182,3]	122,5 [103,0; 199,3]	0,311
Минимум	57,0	81,0	
Максимум	791,3	264,9	
Пролактин (мЕд/л)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	347,0 [236,9; 542,3]	283,0 [215,0; 324,0]	0,059
Минимум	91,0	143,0	
Максимум	950,1	494,0	
АМГ (нг/мл)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	0,7 [0,3; 2,3]	1,6 [0,8; 2,3]	0,113
Минимум	0,08	0,02	
Максимум	19,3	17,7	
Ингибин В (пг/мл)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	54,8 [24,1; 85,1]	79,1 [65,6; 98,6]	0,021
Минимум	3,0	26,50	
Максимум	122,5	134,40	

Примечание – * – критерий Манна – Уитни, критически значимый $p < 0,007$ с учетом поправки Бонферрони (7 сравнений); КМУ



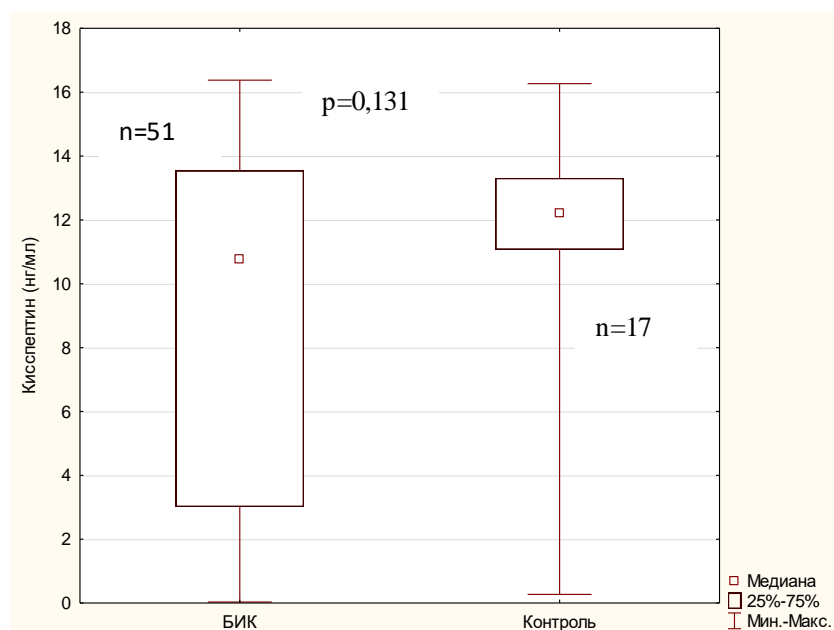
Примечание – * – критерий Манна – Уитни, критический уровень значимости $p < 0,007$
Рисунок 22– Сравнение уровня ФСГ у пациенток репродуктивного возраста в активной стадии БИК и группы сравнения

При анализе результатов количественного исследования нейропептидов статистически значимых различий в группах по уровню кисспептина не выявлено, медиана нейрокинина В оказалась выше в группе пациенток с БИК (Рисунки 23, 24).



Примечание – * – критерий Манна –Уитни, критический уровень значимости $p < 0,007$

Рисунок 23 – Сравнение уровня нейрокинина В у пациенток репродуктивного возраста в активной стадии БИК и группы сравнения (БИК 0,11 [0,08; 0,13] vs здоровые добровольцы 0,08 [0,06; 0,09])



Примечание – * – критерий Манна –Уитни, критический уровень значимости $p < 0,007$

Рисунок 24 – Сравнение уровня кисспептина у пациенток репродуктивного возраста в активной стадии БИК и группы сравнения (БИК 10,87 [5,22; 13,58] vs здоровые добровольцы 12,2 [11,08; 13,31])

С целью уточнения гормональных особенностей пациенток с нарушениями менструального цикла в активной стадии БИК проведено сравнение гормональных показателей между группами: 1-я группа – пациентки с БИК и олиго-и аменореей и 2-я группа – с регулярным менструальным циклом.

Статистически значимые различия получены в уровне кортизола в плазме крови в утренние часы при исследовании ритма (Таблица 21).

Таблица 21 – Сравнение гормональных показателей в группе пациенток с БИК в зависимости от статуса менструальной функции

<i>Показатели</i>	<i>Группа 1 (БИК с регулярным менструальным циклом, n = 18)</i>	<i>Группа 2 (БИК с нарушениями менструального цикла, n = 33)</i>	<i>p*</i>
ФСГ (Ед/л)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	5,2 [4,5; 6,3]	3,86 [2,8; 5,1]	0,031
Минимум	2,5	0,3	
Максимум	9,4	21,6	
ЛГ (Ед/л)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	3,8 [3,0; 5,0]	2,8 [0,9; 5,2]	0,138
Минимум	0,8	0,2	
Максимум	7,4	13,9	
ЛГ/ФСГ			
Медиана Ме [Q1; Q3]	0,7 [0,6; 1,17]	0,67 [0,25; 1,37]	0,529
Минимум	0,13	0,04	
Максимум	1,54	5,57	
Эстрадиол (пмоль/л)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	119,1 [81,1; 156,8]	111,1 [92,2; 189,5]	0,464
Минимум	57,0	63,5	
Максимум	357	791,3	
Пролактин (мЕд/л)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	348,0 [289,0; 542,3]	347,0 [218,0; 534,0]	0,564
Минимум	206,0	91,0	
Максимум	890,0	950,1	
АМГ (нг/мл)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	0,63 [0,3; 2,54]	1,03 [0,26; 2,3]	0,620
Минимум	0,05	0,008	
Максимум	4,0	19,3	
Ингибин В (пг/мл)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	72,1 [48,6; 89,5]	51,70 [10,0; 81,2]	0,047
Минимум	21,7	3,0	
Максимум	115,0	122,5	
Нейрокинин В (нг/мл)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	0,11 [0,11; 0,14]	0,11 [0,07; 0,126]	0,290
Минимум	0,11	0,013	
Максимум	0,17	0,610	

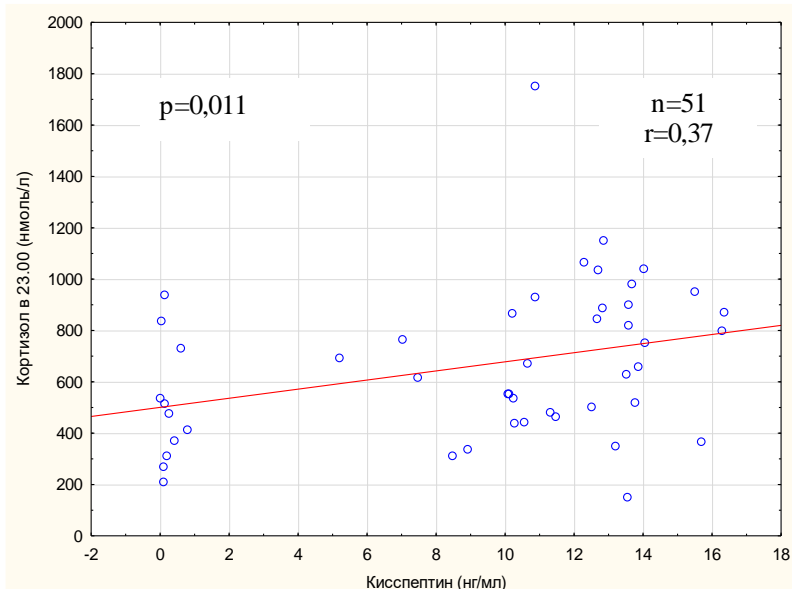
Продолжение таблицы 21

Показатели	Группа 1 (БИК с регулярным менструальным циклом, n = 18)	Группа 2 (БИК с нарушениями менструального цикла, n = 33)	p*
Киспептин (нг/мл)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	11,9 [8,92; 13,20]	10,46 [0,82; 13,55]	0,605
Минимум	0,12	0,03	
Максимум	15,70	16,38	
АКТГ 8.00 (пг/мл)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	61,9 [46,6; 77,4]	65,99 [41,6; 100,5]	0,711
Минимум	27,7	18,6	
Максимум	125,0	300,6	
АКТГ 23.00 (пг/мл)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	68,8 [37,1; 85,3]	46,57 [34,5; 70,1]	0,080
Минимум	25,4	9,57	
Максимум	176,8	193,0	
Кортизол 8.00 (нмоль/л)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	580,80 [465,6; 680,1]	885,05 [729,5; 1145,5]	0,0002
Минимум	224,9	387,7	
Максимум	1083,0	1750,0	
Кортизол 23.00 (нмоль/л)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	488,90 [368,7; 750,2]	679,40 [520,9; 893,4]	0,096
Минимум	269,0	150,0	
Максимум	1148,0	1750,0	
Примечание – * – критерий Манна – Уитни, критически значимый $p < 0,004$ с учетом поправки Бонферрони (13 сравнений)			

При проведении корреляционного анализа между уровнями гормонов, отображающих активность основного заболевания (АКТГ и кортизол), и нейропептидами в целом группе пациенток с БИК отмечено наличие положительной корреляционной связи средней силы между уровнями киспептина и кортизола 23.00. Также выявлена отрицательная связь средней силы между ФСГ и кортизолом 23.00, однако р-критерий не достиг статистической значимости с учетом поправки Бонферрони (Таблица 22, Рисунок 25).

Таблица 22 – Корреляционная связь гонадотропинов и нейропептидов с гормональными показателями, характеризующими активность заболевания, у пациенток репродуктивного возраста с БИК

Параметры		Коэффициент корреляции (n = 51)	Уровень p*
ФСГ	Кортизол 23.00	-0,31	0,028
Киспептин	Кортизол 23.00	0,37	0,011
Примечание – * – корреляция Спирмена, критически значимый $p < 0,012$ с учетом поправки Бонферрони (4 сравнения)			



Примечание – * – корреляция Спирмена, критически значимый уровень $p < 0,01$ с учетом поправки Бонферрони

Рисунок 25 – Прямая зависимость уровня кортизола в вечернее время и кисспептина у пациенток в активной стадии БИК

Кроме того, выявлена отрицательная связь средней силы между кисспептином и нейрокинином В $r = -0,55$, $p = 0,013$, корреляция Спирмена.

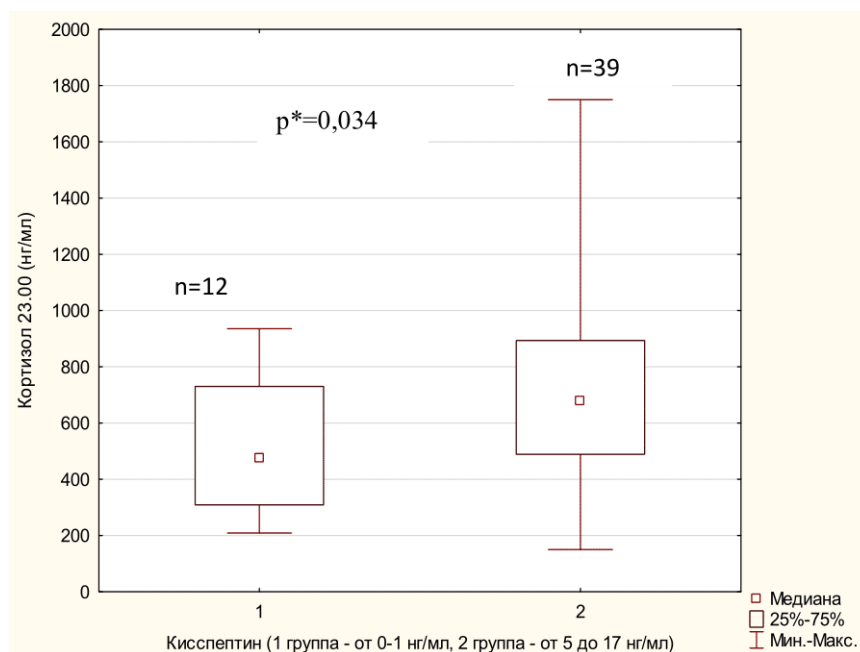
При анализе подгрупп пациенток с нарушениями менструального цикла и без таковых получены схожие результаты (Таблица 23).

Таблица 23 – Корреляционная связь гонадотропинов и нейропептидов с гормональными показателями, характеризующими активность заболевания, у пациенток репродуктивного возраста с БИК и нарушениями менструальной функции

Параметры		Коэффициент корреляции ($n = 51$)	Уровень p^*
ФСГ	Кортизол 23.00	-0,46	0,009
ФСГ	АКТГ 23.00	-0,44	0,011
Кисспептин	Кортизол 23.00	0,38	0,041
Примечание – * – корреляция Спирмена, критически значимый $p < 0,012$ с учетом поправки Бонферрони (4 сравнения)			

Отрицательная связь между кисспептином и нейрокинином В в подгруппе также наблюдалась $r = -0,65$, $p = 0,0007$, корреляция Спирмена. Среди пациенток с БИК отмечалась закономерность распределения по уровню кисспептина. Среди 12 пациенток с низким уровнем кисспептина (уровень от 0 до 1 нг/мл), нарушения менструального

цикла наблюдались у 8 человек, что составило 66,7% (95% ДИ [40%; 93%]), в другой группе из 39 женщин (уровень ксипептина от 5 до 17 нг/мл) – у 22 человек, соответственно, 56,4% (95% ДИ [41%; 72%]), что, являлось статистически незначимым, $p = 0,793$; ТКФ. Между вышеуказанными группами выявлены статистически значимые различия в уровне кортизола в вечернее время (Рисунок 26).



Примечание – * – критерий Манна – Уитни, критический уровень значимости $p < 0,05$

Рисунок 26 – Различия вечернего уровня кортизола в группах пациенток с БИК, распределенных по уровню ксипептина

3.2.3. Результаты динамического обследования пациенток репродуктивного возраста с БИК после проведения оперативного лечения

Оперативное лечение было проведено 47 пациенткам в период с ноября 2016 по июль 2018 года. После проведения трансназальной трансфеноидальной аденомэктомии ремиссии удалось достигнуть у 36 человек. Состояние менструальной функции анамнестически оценивалось у всех пациенток, лабораторно – в 25 случаях. Динамика менструальной функции в до- и послеоперационный период представлена в Таблице 24.

Восстановление регулярности менструальных выделений в случаях достижения ремиссии заболевания наблюдалось – у 18 женщин в первые 3 месяца после трансназальной аденомэктомии, у двух пациенток нормализация цикла анамнестически зафиксирована несмотря на нерадикальность операции.

Таблица 24 – Изменение менструальной функции и исход трансназальной аденомэктомии у пациенток с БИК

<i>Менструальная функция до операции</i>	<i>Менструальная функция после операции</i>	<i>Исход операции</i>	<i>Количество пациенток n = 47</i>
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

Временной интервал от даты проведения операции до проведения лабораторного исследования варьировал от 3 до 26 месяцев. Сравнительный анализ гормональных показателей до и после проведения оперативного лечения у пациенток с БИК представлен в Таблице 25.

Таблица 25 – Сравнение гормональных показателей в группе пациенток с БИК до и после оперативного лечения

<i>Показатели</i>	<i>До оперативного лечения, n = 25</i>	<i>После оперативного лечения, n = 25</i>	<i>p*</i>
ФСГ (Ед/л)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	4,50 [2,8; 5,1]	4,6 [2,8; 5,4]	0,775
Минимум	0,3	1,6	
Максимум	8,3	8,1	
ЛГ (Ед/л)			
Медиана Ме [Q1; Q3]	3,2 [1,10; 6,1]	4,5 [3,0; 5,2]	0,696
Минимум	0,2	0,38	
Максимум	12,9	11,0	

Продолжение таблицы 25

Показатели	До оперативного лечения, n = 25	После оперативного лечения, n = 25	p*
ЛГ/ФСГ Медиана Ме [Q1; Q3] Минимум Максимум	0,72 [0,34; 1,46] 0,04 1,72	1,0 [0,6; 1,5] 0,16 3,62	0,300
Эстрадиол (пмоль/л) Медиана Ме [Q1; Q3] Минимум Максимум	390,0 [268,4; 589,2] 31,0 950,1	133,4 [100,8; 285,6] 66,1 633,1	0,003
Пролактин (мЕд/л) Медиана Ме [Q1; Q3] Минимум Максимум	105,4 [89,3; 168,7] 63,5 791,0	307,6 [212,0; 410,0] 126,3 781,5	0,014
Ингибин В (нг/мл) Медиана Ме [Q1; Q3] Минимум Максимум	58,7 [24,10; 89,50] 10,00 107,00	39,6 [10,0; 79,7] 0,10 149,20	0,420
Нейрокинин В (нг/мл) Медиана Ме [Q1; Q3] Минимум Максимум	n = 19 0,11 [0,071; 0,12] 0,013 0,173	n = 15 0,086 [0,07; 0,11] 0,05 0,19	0,730
Киспептин (нг/мл) Медиана Ме [Q1; Q3] Минимум Максимум	10,769 [4,65; 13,632] 0,0313 16,307	0,1447 [0,0842; 1,342] 0,04 11,31	0,0005
Примечание – * – критерий Вилкоксона, критически значимый $p < 0,006$ с учетом поправки Бонферрони (8 сравнений)			

При анализе гомональных показателей у пациенток с достигнутой ремиссией заболевания статистически значимая разница отмечена только в отношении уровня киспептина, выявлено его снижение в сравнении с дооперационными показателями (Таблица 26).

В послеоперационном периоде у 9 пациенток с ремиссией заболевания наблюдалась аменорея. Из 5 обследованных среди них женщин только у одной пациентки выявлены лабораторные признаки гипогонадотропного гипогонадизма, в остальных случаях количественные уровни гонадотропинов являлись удовлетворительными (Таблица 27).

Таблица 26 – Сравнение гормональных показателей в группе пациенток с БИК до и после оперативного лечения у пациенток с ремиссией заболевания

<i>Показатели</i>	<i>До оперативного лечения, n = 17</i>	<i>После оперативного лечения, n = 17</i>	<i>p*</i>
ФСГ (Ед/л) Медиана Ме [Q1; Q3] Минимум Максимум	3,3 [2,7; 5,1] 0,3 8,3	4,4 [2,8; 5,0] 1,6 8,1	1,000
ЛГ (Ед/л) Медиана Ме [Q1; Q3] Минимум Максимум	3,0 [1,7; 6,3] 0,6 12,9	4,6 [3,3; 5,3] 2,0 11,0	0,831
ЛГ/ФСГ Медиана Ме [Q1; Q3] Минимум Максимум	1,04 [0,41; 1,52] 0,25 1,72	1,10 [0,71; 1,74] 0,43 3,62	0,356
Эстрадиол (пмоль/л) Медиана Ме [Q1; Q3] Минимум Максимум	420,8 [268,4; 589,2] 31,0 950,1	142,0 [105,1; 294,2] 67,0 584,0	0,015
Пролактин (мЕд/л) Медиана Ме [Q1; Q3] Минимум Максимум	116,4 [90,1; 170,6] 73,3 791,3	324,1 [245,0; 410,0] 126,3 574,0	0,028
Ингибин В (нг/мл) Медиана Ме [Q1; Q3] Минимум Максимум	67,1 [53,7; 89,5] 10,0 106,6	55,5 [19,0; 79,7] 0,1 149,2	0,609
Нейрокинин В (нг/мл) Медиана Ме [Q1; Q3] Минимум Максимум	0,11 [0,08; 0,12] 0,01 0,17	0,08 [0,07; 0,10] 0,05 0,12	0,158
Кисспептин (нг/мл) Медиана Ме [Q1; Q3] Минимум Максимум	10,87 [10,09; 13,58] 0,14 16,31	0,13 [0,08; 1,89] 0,04 11,31	0,001

Примечание – * – критерий Вилкоксона, критически значимый $p < 0,006$ с учетом поправки Бонферрони (8 сравнений)

Таблица 27 – Показатели гормонального обследования у пациенток с ремиссией заболевания и аменореей в послеоперационном периоде

<i>Пациентка</i>	<i>ЛГ (Ед/л)</i>	<i>ФСГ (Ед/л)</i>	<i>ЛГ/ФСГ</i>	<i>Кисспептин (нг/мл)</i>	<i>Ингибин В (нг/мл)</i>
№ 1	3,5	8,1	0,43	0,0845	25,2
№ 2	5,3	4,8	1,10	0,1643	85,5
№ 3	2	2,8	0,71	0,099	7,3
№ 4	5,1	4,9	1,04	11,31	149,2
№ 5	5,2	2	2,60	0,125	19

3.2.4. Обсуждение результатов клинико-анамнестических и лабораторных особенностей пациенток репродуктивного возраста с БИК

Среди всех пациенток репродуктивного возраста с БИК в 29% случаев нарушения менструального цикла или бесплодие являлись первыми клиническими симптомами основного заболевания наравне с набором массы тела и изменениями внешности по кушингоидному типу.

Нарушения менструального цикла в данном исследовании выявлены в 64,7% случаев с преобладанием аменореи, по данным отечественных и зарубежных авторов – от 67% до 82,6% [11], [125]. Таким образом, практически у 2/3 пациенток с БИК имеется дисфункция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, а в 1/3 случаев изменение цикличности менструаций или бесплодие явилось первым признаком эндогенного гиперкортицизма ввиду ингибирования репродуктивной функции в условиях системного патологического процесса в организме в период до развития классических симптомов БИК, таких как диспластическое ожирение, мышечная слабость, нарушения углеводного обмена. Данный факт носит принципиальный характер у пациенток репродуктивного возраста с БИК, обращающихся к акушерам-гинекологам с жалобами на нарушения менструального цикла, вследствие высокой значимости для раннего установления диагноза тяжелого инвалидизирующего нейроэндокринного заболевания и проведения радикального лечения до развития критических осложнений.

Частота бесплодия у пациенток с БИК составила 21,5%, что сопоставимо с частотой бесплодных браков в различных регионах РФ, составляющей от 17,2% до 24% [9], при этом у 23 пациенток наблюдалось возникновение более одной беременности. Процент невынашивания в группе составил 8,2%, что даже ниже общепопуляционной частоты [3], в активной стадии заболевания – 20%.

Важным аспектом для оценки взаимосвязи репродуктивной функции и развития БИК является факт связи дебюта заболевания с беременностью. Так, у 5 пациенток (9,8%) клинические проявления БИК наблюдались в период гестации, а период от родов до дебюта заболевания в группе составил 3 года.

По данным ультразвукового исследования органов малого таза в группе частота наличия кист яичников (13,7%), признаков мелкокистозных яичников (3,9%), поликистозных яичников (3,9%) ниже в сравнении с другими исследованиями [4], [29], [113]. Формирование кист при БИК остается спорным вопросом, так как генез данных проявлений двойственен ввиду наличия их как у пациенток с достаточной эстрогенизацией при сохранном менструальном цикле на фоне адекватной секреции гонадотропинов, так и при эстрогенной депривации и развитии хронической ановуляции вследствие гипогонадотропного гипогонадизма и прямого негативного влияния кортизола на фолликулогенез. Возможно предположить, что степень угнетения функции яичников связана с длительностью заболевания, степенью его активности и исходными резервными возможностями репродуктивной оси. Признаки овуляторного цикла в группе отмечены только у 6 пациенток, что свидетельствует об ингибировании роста фолликула, также в 9,8% случаев выявлена гипотрофия матки и яичников, что может быть связано как с длительной гипозэстрогенией, так и со снижением чувствительности периферических тканей к эстрогенам при гиперкортизолемии [77].

Гиперпролактинемия в группе пациенток с БИК диагностировалась в 24% случаев, что ниже в сравнении с ранее опубликованными данными [96], [125]. В исследовании не выявлены корреляционные связи между уровнем пролактина и частотой нарушений менструальной функции или уровнями нейропептидов. Генез гиперпролактинемии при БИК не ясен. Согласно литературным данным, частота смешанных ПРЛ-АКТГ-секретирующих опухолей крайне мала [31], развитие компрессии ножки гипофиза у пациенток с БИК также встречается редко ввиду преобладания микроаденом [5]. При этом некоторые авторы указывают на большую частоту нерадикальных операций и рецидивов у пациентов с БИК и гиперпролактинемией [96].

При анализе гормональных показателей в сравнении с группой здоровых добровольцев у пациенток с БИК репродуктивного возраста отмечено достоверное снижение уровня ФСГ. Учитывая наличие корреляционной связи с кортизолом у пациенток с нарушениями менструального цикла, возможно предположить

непосредственное ингибирование функции гонадотрофов при избытке глюкокортикоидов.

Несмотря на депривацию менструальной функции у пациенток с гиперкортицизмом по данным проведенного исследования статистически значимых различий в уровне ксипептина в сравнении с группой здоровых добровольцев не выявлено. Однако, наблюдалось умеренное повышение уровня синергиста ксипептина нейрокина В. При дальнейшем сравнительном анализе подгрупп пациенток с БИК, сформированным в зависимости от паттерна менструального цикла, статистических различий в уровнях гонадотропинов или ксипептина не выявлено, однако у женщин с олиго-, аменореей отмечены более высокие уровни кортизола в ранние утренние часы. Таким образом, у пациенток с БИК не удалось получить четких данных за изменение гипоталамического уровня регуляции репродукции, однако, возможно предположить, что выраженность супрессии менструальной функции ассоциирована с активностью основного заболевания.

Результаты исследования могут свидетельствовать о преимущественном гипофизарном или яичниковом уровнях повреждения каскада регуляции репродуктивной функции у данной категории пациенток. С одной стороны, по данным литературных источников, сведения о вовлечении КРГ в процесс супрессии менструальной функции посредством ксипептин нейронов противоречивы и больше свидетельствуют в пользу реализации патологического процесса через ГнИг [54], [219], [170]. С другой стороны, в отношении пациенток с БИК, в условиях подавленности КРГ на фоне выраженной гиперкортизолемии согласно принципу обратной отрицательной связи [34], вовлечение КРГ в механизмы супрессии репродуктивной оси крайне сомнительны. Таким образом, логичным представляется предположение о непосредственном негативном влиянии ГКС на уровне гипофиза, что согласуется с рядом ранее проведенных исследований [8], [37], [47], [102], [218]. В данной работе концепция подтверждается сведениями о более высоких показателях кортизола в ранние утренние часы у пациенток с БИК и дисфункцией менструального цикла в

сравнении с женщинами с регулярными менструациями, а также отрицательными корреляционными связями между уровнями вечернего кортизола/АКТГ и ФСГ.

В то же время, в группе в целом выявлена парадоксальная положительная корреляционная связь ксипептина и кортизола крови в вечернее время и достоверные статистические различия в уровне последнего при сравнении подгрупп пациенток с высокими и низкими показателями ксипептина. Разницы в частоте нарушений менструального цикла в подгруппах при этом не отмечены. Интерпретация полученных результатов достаточно сложна ввиду отсутствия публикаций. Однако, возможно предположить, что при БИК супрессия репродуктивной функции реализуется преимущественно на уровне гипофиза и изменения уровней гипоталамических нейропептидов могут носить компенсаторный характер. В высказанную концепцию укладываются результаты исследования ксипептина у пациенток в период ремиссии заболевания, а именно снижение нейропептида у 16 из 17 женщин, что, возможно, обусловлено нивелированием гиперкортизолемии. Для уточнения полученных результатов необходимы дополнительные исследования.

Таким образом, учитывая результаты проведённого исследования и литературные данные, можно предположить следующий механизм развития менструальной дисфункции у женщин репродуктивного возраста при БИК (Рисунок 27).

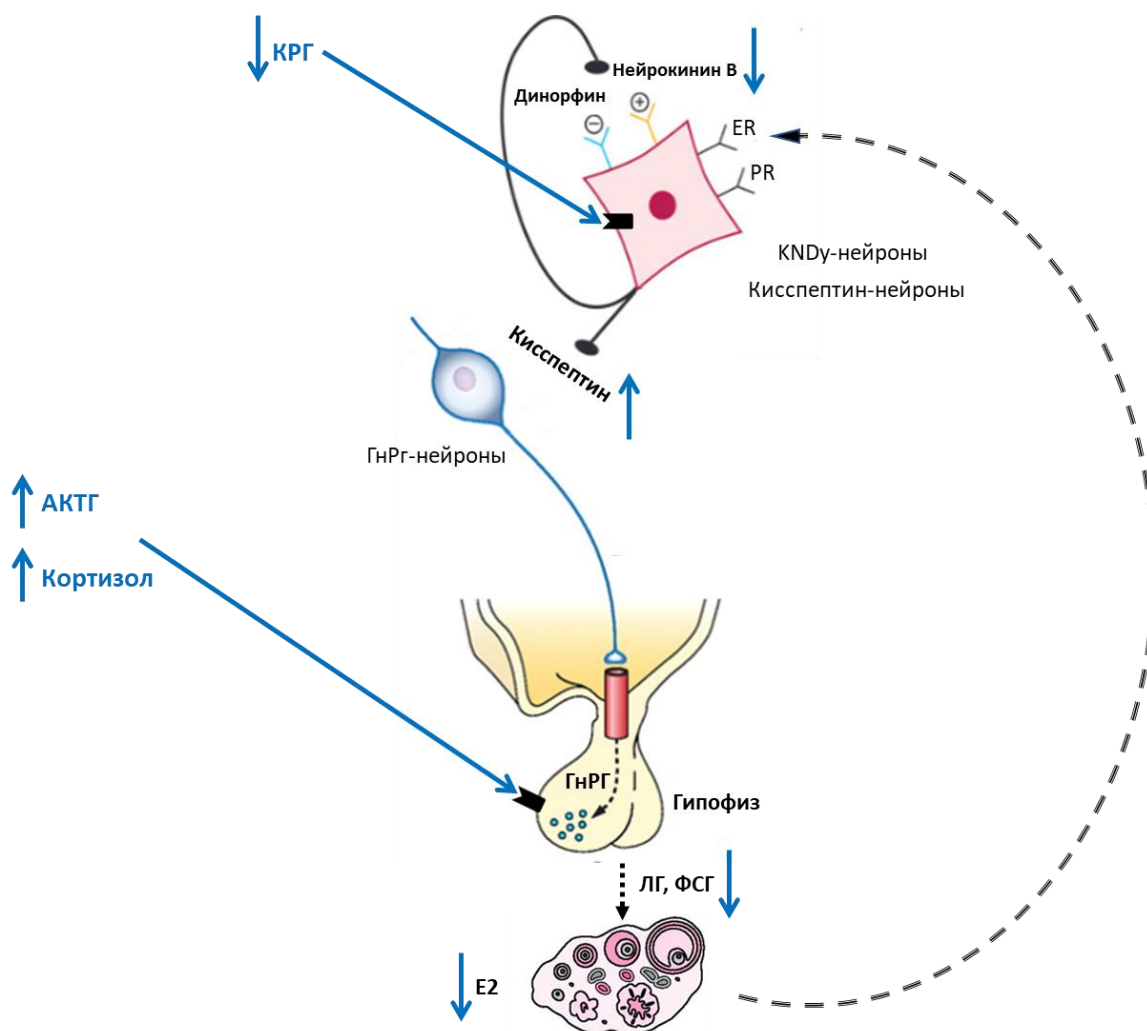


Рисунок 27 – Вероятный механизм развития нарушений менструальной функции при БИК

Как и у пациенток с акромегалией, при БИК восстановление цикличности менструального цикла при ремиссии заболевания происходило в течение 3 месяцев после трансназальной аденомэктомии.

Одним из полученных результатов проведенного исследования является наблюдение развития аменореи у пациенток с ремиссией заболевания и удовлетворительными уровнями гонадотропинов. Период от оперативного вмешательства до проведения динамического обследования при этом составил от 6 до 8 месяцев. Механизм развития дисфункции репродуктивной системы в данной группе пациенток не ясен. Данный факт требует дальнейшего изучения с увеличением численности группы и периода наблюдения.

Таким образом, нарушения менструального цикла у пациенток репродуктивного возраста с болезнью Иценко – Кушинга встречаются в 64,7%

случаев: олигоменорея в 39,2% и аменорея в 25,5%. Отмечено снижение уровня ФСГ без статистически значимых различий в концентрации кинспептина и повышения нейрокина В в сравнении с группой здоровых добровольцев. Выявлена положительная корреляция кинспептина с гиперкортизолемией, что, вероятно, обусловлено снижением секреции КРГ, обладающего негативным влиянием на KNDy-нейроны. Данная гипотеза также объясняет снижение уровня нейропептида у пациенток с достигнутой ремиссией заболевания в послеоперационный период.

3.3. Результаты гормонального обследования пациенток с пролактиномами, резистентными к лечению агонистами дофамина (описание клинических наблюдений)

В ранее проведенном в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России исследовании [19] продемонстрирован позитивный эффект на функциональное состояние оси гипоталамус–гипофиз–яичники у пациенток с резистентными к терапии агонистами дофамина пролактиномами назначения селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов. Так, на фоне сочетанного лечения наблюдалось умеренное снижение уровня пролактина и восстановление менструальной функции, а в двух случаях наступила беременность. В контексте полученных результатов, у двух пациенток проведен аналогичный эксперимент с дополнительным исследованием кисспептина и гормонов, вовлеченных в регуляцию репродуктивной функции.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка Г., 30 лет, с 17 лет наблюдалась у эндокринолога по поводу частично резистентной пролактиномы. Из анамнеза известно, что уровень пролактина в дебюте составлял около 5000 мЕд/л, размеры аденомы по результатам компьютерной томографии 5×7 мм. После постановки диагноза пациентка получала терапию агонистами дофамина (бромокриптин, каберголин), однако препараты принимала нерегулярно. На фоне лечения отмечалось снижение уровня пролактина, однако, нормопролактинемии достичь не удавалось. В течение 7 месяцев до включения в исследование доза каберголина составляла 4,5 мг в неделю.

Менархе у пациентки наступило в 13 лет, менструальная функция установилась сразу. Нарушения менструального цикла по типу олигоменореи наблюдались с 17 лет, с 24 лет развилась аменорея. На фоне назначения максимальных доз каберголина в 29 лет – однократная менструация, в дальнейшем менструальные выделения отсутствовали. При дообследовании: ЛГ 4,2 мЕд/л, ФСГ 3,4 мЕд/л, пролактин 2828,0 мЕд/л (90–540), эстрадиол 66,7 пмоль/л, ингибин В 103,7 пг/мл, кисспептин 0,0405 нг/мл. По данным ультразвукового исследования

органов малого таза размеры матки составляли $37 \times 30 \times 38$ мм, М-ЭХО 4,0 мм, правый яичник $37 \times 17 \times 29$ мм (объем $9,12 \text{ см}^3$) с фолликулами диаметром 0,4–0,7 в количестве 8–10 штук, левый яичник – $38 \times 20 \times 30$ мм (объем $11,4 \text{ см}^3$) с фолликулами диаметром 0,4–0,6 см в количестве 10 штук, объемные образования в области яичников не лоцировались. По данным МРТ головного мозга определялась аденома гипофиза кистозно-солидной структуры, с четкими ровными контурами, размерами $10 \times 9,4 \times 8$ мм с эндо-супраселлярным распространением. После подписания информированного согласия пациентке в дополнение к проводившейся терапии добавлен тамоксифен в дозе 10 мг в сутки в течение 3 месяцев. При динамическом наблюдении через месяц сочетанной терапии пациентка отметила возобновление менструального цикла. Длительность менструальных выделений составляла 3–4 дня через 28–31 день. При повторном проведении гормонального обследования через 3 месяца терапии на 3-й день менструального цикла ЛГ 5,3 мЕд/л, ФСГ 6,0 мЕд/л, пролактин 3001 мЕд/л (90–540), эстрадиол 161,2 пмоль/л, ингибин В 73,3 пг/мл, кисспептин 0,0525 нг/мл. По данным ультразвукового исследования органов малого таза на 7 день менструального цикла размеры матки составляли $58 \times 51 \times 40$ мм, М-ЭХО 4,5 мм, правый яичник $38 \times 27 \times 20$ мм (объем $10,3 \text{ см}^3$) с фолликулами диаметром 0,3–0,8 в количестве 5–6 в срезе с доминантным фолликулом 1,4 см в диаметре, левый яичник – $28 \times 26 \times 18$ мм (объем $6,6 \text{ см}^3$) с фолликулами диаметром 0,3–0,8 см в количестве 6–10 в срезе.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка Ч., 31 года, впервые обратилась к эндокринологу в возрасте 26 лет по поводу нарушений менструального цикла по типу олигоменореи и выделений из молочных желез. При обследовании выявлена макроаденома гипофиза размерами $2,0 \times 1,7 \times 2,7$ мм, повышение уровня пролактина до 45000 мЕд/л. Пациентке была проведена трансназальная аденомэктомия, однако, уровень пролактина после операции составил более 4500 мЕд/л, в связи с чем назначена терапия каберголином 0,5 мг в дозе 0,25 мг 2 раза в неделю, с постепенным увеличением дозы препарата до 3,5 мг в неделю. На этом фоне отмечено снижение пролактина до 750 мЕд/л, менструальный цикл после оперативного лечения не

восстановился. Наблюдалась у гинеколога по месту жительства, назначалась терапия препаратами прогестерона, на фоне приема отмечались скудные менструальные выделения, после прекращения терапии менструации отсутствовали. На момент включения в исследование у пациентки наблюдалась аменорея в течение 6 месяцев, проводилась терапия каберголином в дозе 4,5 мг в неделю. При дообследовании: ЛГ 6,7 мЕд/л, ФСГ 5,6 мЕд/л, пролактин 2658,0 мЕд/л (90–540), эстрадиол 63,3 пмоль/л, ингибин В 68,2 пг/мл, кисспептин 0,0688 нг/мл. По результатам МРТ головного мозга определялась аденома гипофиза кистозно-фиброзной структуры размерами 8×11×13 мм. По данным ультразвукового исследования органов малого таза размеры матки составляли 44×34×26 мм, М-ЭХО 6,0 мм, правый яичник 29×26×19 мм (объем 7,5 см³) с фолликулами диаметром 0,5–0,8 в количестве 6–8 штук, левый яичник – 32×25×20 мм (объем 8,4 см³) с фолликулами диаметром 0,4–0,8 см в количестве 5–7 штук. По аналогии с ранее описанным клиническим случаем назначена сочетанная терапия и проведено динамическое обследование через 3 месяца. Пациентка отметила восстановление регулярности менструального цикла с длительностью 30–33 дня и продолжительностью кровотечения до 3–4 дней. По результатам гормонального обследования ЛГ 5,0 мЕд/л, ФСГ 5,7 мЕд/л, пролактин 1515,0 мЕд/л (90–540), эстрадиол 119,6 пмоль/л, ингибин В 78,2 пг/мл, кисспептин 0,077 нг/мл. По данным ультразвукового исследования органов малого таза на 7-й день менструального цикла размеры матки составляли 43×33×26 мм, М-ЭХО 5 мм, правый яичник 34×27×19 мм (объем 8,7 см³) с фолликулами диаметром 0,6–0,8 в количестве до 10 в срезе, левый яичник – 36×26×20 мм (объем 9,4 см³) с доминантным фолликулом 1,2 см в диаметре и фолликулами диаметром 0,3–0,6 см в количестве 5–6 на срезе.

3.3.1. Обсуждение результатов уровня кисспептина у пациенток с пролактиномами, резистентными к лечению агонистами дофамина

В приведенных клинических примерах у двух пациенток с макропролактиномами, резистентными к лечению, наблюдалось восстановление менструальной функции на фоне приема селективного модулятора эстрогеновых

рецепторов – тамоксифена. 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. Уровень ксиспептина имел некоторую тенденцию к увеличению, однако показатели исходно и после терапии практически десятикратно отличались от уровней здоровых добровольцев (медиана уровня ксиспептина 12,2 нг/мл). Не смотря на отсутствие лабораторной компенсации гиперпролактинемического гипогонадизма, в двух клинических ситуациях произошло восстановление менструального цикла через 1 и 2 месяца от начала сочетанной терапии.

Как и в мировой практике, в случае исследуемых пациенток эффективность использования тамоксифена в лечении резистентных пролактином избирательна. Однако, аналогично результатам ранее проводимого исследования [19], подтверждены положительные свойства препарата в отношении восстановления менструальной функции у пациенток с некомпенсированной гиперпролактинемией.

Согласно опубликованным данным генез гиперпролактинемического бесплодия обусловлен двумя возможными аспектами. Во-первых, снижением уровня ксиспептина при связывании избытка пролактина непосредственно со своими рецепторами, расположенными на KNDy-нейронах, секретирующих ксиспептин, что в дальнейшем приводит к снижению частоты и амплитуды пиков секреции гонадотропинов [28], [40], [201]. Данная гипотеза подтверждается несколькими фактами: практически полным отсутствием пролактиновых рецепторов на ГнРг нейронах [40], [90], снижением экспрессии ксиспептина в гипоталамических ядрах животных [39] и плазменных уровней у людей при лактации [122], снижением ксиспептина и ЛГ при индуцированной гиперпролактинемии [28], [40], [201] и отсутствием модуляции уровней гонадотропинов при мутации рецепторов пролактина на ксиспептин-нейронах [195]. Кроме того, продемонстрировано снижение выработки ксиспептина при гиперпролактинемии на животных моделях и, напротив, усиление секреции ГнРг, гонадотропинов и восстановление овариальной цикличности при терапии

кисспептином [195]. У женщин с гиперпролактинемией внутривенное введение кисспептина в течение 12 часов приводило к значимому повышению уровня ЛГ, ФСГ, тестостерона, эстрадиола и ингибина В [149]. Важно подчеркнуть, что, с большей вероятностью, подавление кисспептина на фоне избыточной секреции пролактина не достигает уровней выраженного ингибирования, а только умеренного подавления. Такая интерпретация регуляторных механизмов объясняет восстановление репродуктивной функции у женщин на фоне пролонгирования лактации или отсутствия нарушений менструального цикла у пациенток с умеренной гиперпролактинемией. Вероятно, процесс снижения экспрессии кисспептина имеет прямую количественную зависимость от уровня пролактина, в связи с чем, наблюдается различный период восстановления менструальной функции после трансназального удаления пролактином, резистентных к лечению агонистами дофамина.

Кроме ингибирования нейропептидной стимуляции ГнРг-нейронов, вторым, и, вероятно, более значимым, механизмом развития гиперпролактинемического гипогонадизма является непосредственное вовлечение пролактина в реализацию ответа яичников на стимуляцию гонадотропинами. Гормон блокирует рецепторы ЛГ в яичниках, угнетая ЛГ-стимулированный синтез андрогенов и подавляет ФСГ-индуцированную активность ароматазы в клетках гранулезы, что приводит к гипоестрогении [202].

Таким образом, современные представления патологического механизма гиперпролактинемического гипогонадизма заключаются в нарушении гормонального репродуктивного каскада как на уровне высших центров регуляции функции, так и вследствие влияния на органы-мишени (Рисунок 28).

Механизм действия тамоксифена в отношении восстановления цикличности менструации у пациенток с резистентными пролактиномами, а также вовлеченность препарата в изменение метаболизма нейропептидов, ответственных за регуляцию фертильности, не совсем ясны. Согласно опытным данным тамоксифен выступает как бинаправленный препарат в отношении эстрогеновых рецепторов [58], [193]. У здоровых женщин блокируя передачу сигналинга в

гипоталамусе, тамоксифен приводит к повышению секреции гонадолиберина путем конкурентного связывания с цитоплазматическими рецепторами эстрогена, оказывая антиэстрогенный эффект, и, таким образом, повышая выработку ЛГ и ФСГ и стимуляцию овуляции. В то же время, тамоксифен выступает как частичный агонист эстрогеновых рецепторов костной ткани, эндометрия, миометрия, вагинального эпителия и яичников, приводит к стимуляции выработки овариальных эстрогенов, уровень которых остается повышенным на протяжении всех фаз менструального цикла, способствуя образованию кист.

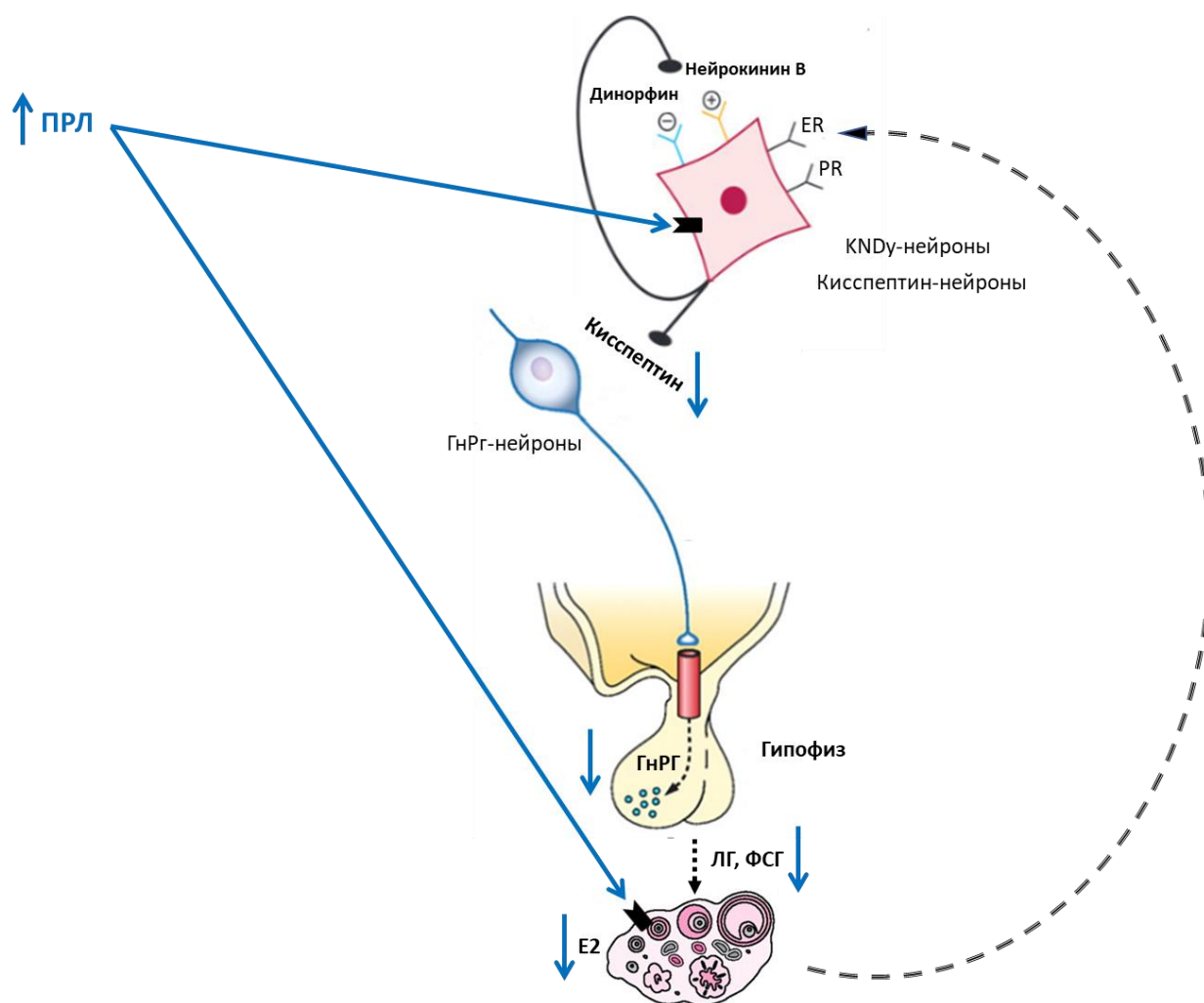


Рисунок 28 — Схема реализации патологического механизма развития гипогонадизма при гиперпролактинемии (справа — нормальное функционирование оси гипоталамус — гипофиз — яичники; слева — подавление оси при гиперпролактинемии)

В данных клинических примерах у пациенток отмечено незначительное повышение уровня кисспептина в периферической крови. Но при этом, у обеих

женщин выявлено развитие фолликулов, что свидетельствует о реакции фолликула на гипофизарный гормональный стимул к овуляции. Вероятно, тамоксифен способствует восстановлению менструального цикла не за счет блокирования эстрогеновых рецепторов гипоталамуса, о чем свидетельствует отсутствие изменения концентрации ксиспептина и уровней гонадотропинов, а посредством конкурентного с пролактином влияния на овариальную ткань.

Возможно предположить, что тамоксифен, как и другие селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, позволяет в обход пролактинового ингибирования ФСГ-индуцированной активности ароматазы, способствовать синтезу и секреции эстрогенов, что и приводит к росту фолликула. Усиление синтеза эстрогенов на фоне роста фолликула частично восстанавливает стероидную обратную связь гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции и незначительно усиливает секрецию ксиспептина, что позволяет реализовать ранее ингибированную пролактином цикличность овариального функционирования. При этом, очевидно, что в данном случае не происходит полного восстановления, так как у пациенток не выявлено адекватной овуляторной реакции, что связано с потерей положительной обратной связи, для осуществления которой, вероятно, необходимы более высокие уровни ксиспептина. Учитывая полученные результаты, неясным остается механизм достижения овуляции на фоне терапии другим препаратом со сходным механизмом действия – кломифена цитратом, применявшимся для успешного зачатия у пациенток с гиперпролактинемией при неэффективности агонистов дофамина [209]. Возможно, данный факт связан с умеренно выраженным повышением уровня пролактина у пациенток, на фоне чего эстрогеновой стимуляции под влиянием кломифена оказывалось достаточно для пика ЛГ или несколько иным механизмом действия препарата на уровне гипоталамуса.

Таким образом, принимая во внимание косвенные признаки отсутствия влияния тамоксифена на рецепторы нейронов, секретирующих ксиспептин, и декомпенсированную гиперпролактинемия, возможно предположить, что механизм активации репродуктивной оси у вышеуказанной категории пациенток

реализуется в обход пролактинового ингибирования и заключается в стимуляции овариальной секреции эстрогенов, периферического сигналинга обратной эстрогеновой связи, что определяет восстановление гормональной оси ГнРг – гипофиз – яичники.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании впервые проведен анализ уровней нейропептидов – кассептина и нейрокина В – у пациенток с акромегалией и БИК репродуктивного возраста в активной стадии заболевания и ремиссии.

По результатам исследования выявлено, что частота репродуктивных нарушений в дебюте заболевания в группе пациенток с акромегалией (бесплодие, нарушения менструального цикла) достигает 30%, при развитии клинической картины – 46,7%. Частота гиперпролактинемии в дебюте составила 50%, что в совокупности с гинекологической патологией является важным критерием для проявления настороженности врача акушера-гинеколога в отношении наличия акромегалии. В отличие от ранее проводимых исследований не отмечено увеличения частоты развития синдрома поликистозных яичников, что, возможно, связано с коротким периодом заболевания до постановки диагноза – около 5 лет. Частота аденомиоза в группе превосходила популяционные данные, что, вероятно, обусловлено появлением молекулярных особенностей циклического ремоделирования эндометрия, эпителиально-стромального взаимодействия и изменением активности эндометриальных фибробластов в условиях системного повышения ИРФ-1.

В исследовании выявлены особенности функционирования гипоталамо-гипофизарного звена регуляции менструальной функции у пациенток с акромегалией. На фоне развития гипогонадотропного гипогонадизма выявлено снижение уровня кассептина без изменения концентрации нейрокина В в сравнении с группой здоровых добровольцев, положительная корреляционная зависимость между кассептином и ЛГ/ФСГ и отрицательная между кассептином и СТГ и ИРФ-1, что свидетельствует об угнетении репродуктивной оси в условиях избыточной продукции СТГ.

Одним из наблюдений в исследовании стало снижение уровня кассептина у пациенток с ремиссией заболевания в послеоперационном периоде. Данный факт может быть обусловлен малочисленностью выборки, однако, учитывая, что в гипоталамическую регуляцию репродуктивной оси вовлечены другие

нейропептиды, возможно предположить компенсаторное снижение уровня кассептина на фоне активации соматолиберина или синергистов кассептина. Таким образом, учитывая данные о взаимосвязи активности заболевания и уровня кассептина, корреляцию уровней нейропептида со степенью угнетения гонадотропной функции, снижение кассептина на фоне ремиссии заболевания, возможно предположить, что данный нейропептид является значимым фактором реализации дисфункции гипоталамо-гипофизарных механизмов регуляции репродукции.

В пользу дисфункции нейропептидной регуляции и гиперпролактинемии, как ключевых факторов в развитии репродуктивных нарушений у пациенток с акромегалией, также свидетельствует отсутствие негативного влияния длительного хронического повышения ИФР-1 и СТГ на экспрессию рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии пациенток без клинико-морфологических признаков хронической ановуляции. В то же время, более низкая экспрессия LIF в строме эндометрия при достаточной его экспрессии в эпителии на фоне усиленного ИФР-1-сигналинга вследствие акромегалии, вероятно, является одним из ведущих патогенетических факторов повышенной частоты потери беременности после десятой недели.

Частота репродуктивных нарушений в дебюте заболевания в группе пациенток с БИК (бесплодие, нарушения менструального цикла) достигает 29%, при развитии клинической картины – 64,7%. Таким образом, изменения цикличности менструаций у трети пациенток с БИК в совокупности с увеличением массы тела являлись маркером депривации гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси в условиях эндогенного гиперкортицизма. У пациенток репродуктивного возраста с БИК частота кист яичника составила 13,7%, при этом изменения по типу мелкокистозных и поликистозных яичников отмечены в 7,8% случаев. Данный факт, по аналогии с пациентками с акромегалией, вероятно, связан с малой продолжительностью заболевания до постановки диагноза, что обуславливает наличие дисфункции репродуктивной оси, но без развития стойкой хронической ановуляции и структурных изменений яичников. Согласно данным гормонального

анализа у пациенток с БИК в сравнении с группой здоровых добровольцев отмечалось снижение уровня ФСГ, а разница в уровне ЛГ не достигла статистической значимости, что может свидетельствовать о нарушении стимуляции роста фолликулов в условиях изменения чувствительности тканей к эстрогенам на фоне гиперкортизолемии. В исследовании выявлено отсутствие снижения уровня ксипептина, повышение нейрокина В у женщин с БИК в сравнении со здоровыми добровольцами, взаимосвязь менструальной дисфункции с уровнем кортизола, отрицательная корреляционная связь уровней вечернего кортизола и ФСГ. Таким образом, супрессивное влияние гиперкортизолемии, вероятно, реализуется на уровне гипофиза и яичников, что вторично приводит к компенсаторным изменениям активности нейронов KNDy – усилению секреции ксипептина, нейрокина В. О смешанном генезе нарушений оси гипоталамус-гипофиз-яичники при гиперкортицизме также свидетельствует факт отсутствия восстановления менструальной функции у 4 пациенток с ремиссией заболевания и уровнями гонадотропинов в пределах референсных значений, что требует дальнейших исследований.

На основании проведенного исследования у пациенток с резистентными к агонистам дофамина пролактиномами, дополнительно получающих тамоксифен, возможно предположить, что препарат способствует восстановлению менструального цикла не за счет блокирования эстрогеновых рецепторов гипоталамуса, ввиду отсутствия изменения уровней ксипептина и гонадотропинов, а посредством конкурентного с пролактином влияния на овариальную ткань, позволяя нивелировать пролактиновое ингибирование ФСГ-индуцированной активности ароматазы и способствовать синтезу и секреции эстрогенов. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о двойственности патологического механизма гиперпролактинемического гипогонадизма, заключающегося как в нарушении гормонального репродуктивного каскада на уровне высших центров регуляции, так и вследствие прямого влияния пролактина на яичники.

Выводы

1. Нарушения менструального цикла у пациенток репродуктивного возраста с акромегалией наблюдаются в 46,7% (95%-й 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 ксиспептина 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% (ДИ [50,1%; 77,6%]). В сравнении со здоровыми женщинами отмечено снижение уровня ФСГ. Менструальная дисфункция ассоциирована с гиперкортизолемией.

5. Уровни ксиспептина и нейрокинаина В у пациенток репродуктивного возраста с болезнью Иценко – Кушинга не отличаются от группы здоровых женщин. Ксиспептин 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 ксиспептина, 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКТГ – аденокортикотропный гормон
БИК – болезнь Иценко – Кушинга
ГАМК - гамма-аминомасляная кислота
ГКС - глюкокортикостероиды
ГНИГ – гонадотропинингибирующий гормон
ГнРг – гонадотропин-рилизинг-гормон
ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны
ДИ – доверительный интервал
ИМТ – индекс массы тела
ИРФ-1 – инсулиноподобный фактор роста – 1
ИРФСБ – ИРФ-1 связывающий белок
КМУ – Критерий Манна–Уитни
КРГ – кортикотропин-рилизинг-гормон
ЛГ – лютеинизирующий гормон
Me (Q1 – Q3) – медиана (1-й и 3-й квартили)
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПРЛ - пролактин
СТГ – соматотропный гормон
ТКФ – точный критерий Фишера
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян, Э. К. Акушерство. Национальное руководство. Краткое издание. / Э.К. Айламазян, В. Н. Серов, В. Е. Радзинский [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 608 с
2. Андреева, Е. Н. Гиперпролактинемия у женщин репродуктивного возраста: что должен помнить врач / Е. Н. Андреева, Е. В. Шереметьева, О. Р. Григорян // Акушерство и Гинекология. – 2021. – Т. 9. – С. 204–210.
3. Ведищев, С. И. Современные представления о причинах невынашивания беременности / С. И. Ведищев, А. Ю. Прокопов, У .В. Жабина, Э. М. Османов / Вестник ТГУ. – 2013. – Т. 18. – С. 1309–1312.
4. Дедов, И. И. Болезнь Иценко – Кушинга: клиника, диагностика, лечение. Практическое руководство для врачей / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М., 2012.
5. Дедов, И. И. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии / И. И. Дедов // Проблемы эндокринологии. – 2013. – Т. 59, № 6. – С. 4–18.
6. Емельянов, В. Ю. Морфологические изменения матки при действии эстрогенов в условиях длительного повышения концентрации глюкокортикоидных гормонов : дис. ... канд. биол. наук : 03.00.25 / Емельянов Владимир Юрьевич. – Москва, 2007.
7. Ермакова, И. В. Современные представления о механизмах регуляции функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы / И. В. Ермакова // Новые исследования. – 2014. – Т. 41, № 4. – С. 77–86.
8. Касян, В. Н. Центральные регулирующие механизмы репродуктивной системы у женщин. Гонадотропинингибирующий гормон: открытие, механизм действия (обзор литературы) / В. Н. Касян, Л. В. Адамян // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 13–20.
9. Клинические рекомендации «Женское бесплодие» (письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 февраля 2019 г. № 15-4/И/2-1218). М.: 2018.

10. Мартынова, А. Е. Эффективность программы ЭКО у женщин с миомой матки в зависимости от морфофункционального состояния эндометрия / А. Е. Мартынова, В. Ю. Смольникова, Т. А. Демура, Е. А. Коган // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 2. – С. 57–61.
11. Мельниченко, Г. А. Болезнь Иценко – Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения / Г. А. Мельниченко, И. И. Дедов, Ж. Е. Белая // *Проблемы эндокринологии*. – 2015. – Т. 61, № 2. – С. 55–77.
12. Мельниченко, Г. А. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения гиперпролактинемии / Г. А. Мельниченко, Л. К. Дзеранова, Е. А. Пигарова [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. – 2013. – Т. 53, № 6. – С. 19–26.
13. Озерская, И. А. Руководство по ультразвуковой диагностике в акушерстве и гинекологии / И. А. Озерская. – М., 2021.
14. Парамонова, Н. Б. Морфологические и молекулярно-биологические признаки нарушения рецептивности эндометрия при бесплодии женщин, страдающих наружным генитальным эндометриозом / Н. Б. Парамонова, Е. А. Коган, А. В. Колотовкина, О. В. Бурменская // *Архив патологии*. – 2018. – Т. 80, № 3. – С. 11–18.
15. Пронин, А. В. Репродуктивная система женщин с акромегалией / А. В. Пронин, А. П. Кирющенков, Г. А. Мельниченко [и др.] // *Вестник репродуктивного здоровья*. – 2011. – № 1. – С. 32–39.
16. Пронин, А. В. Состояние органов репродуктивной системы у пациенток с акромегалией : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Пронин Алексей Вячеславович. – Москва, 2010.
17. Рифатова, А. В. Гинекологические заболевания у женщин, больных акромегалией, в различные периоды жизни : автореф. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Рифатова Айгуль Вагизовна. – Москва, 2015.
18. Станоевич, И. В. Доброкачественные гиперпластические заболевания матки: патогенез, диагностика, лечение и профилактика : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Станоевич Ирина Васильевна. – Москва, 2013. – 300 с.

19. Федорова, Н. С. Применение тамоксифена у пациенток с пролактиномами, резистентными к агонистам дофамина / Н. С. Федорова, Л. К. Дзеранова, Е.А. Пигарова, С. Ю. Воротникова // Проблемы эндокринологии. – 2017. – Т. 63, № 5. – С. 291–298.
20. Черebilло, В. Ю. Трансфеноидальная эндоскопическая хирургия в комплексном лечении аденом гипофиза : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.28 / Черebilло Владислав Юрьевич. – Москва, 2008. – 462 с.
21. Abbara, A. Kisspeptin: a novel physiological trigger for oocyte maturation in in-vitro fertilization treatment / A. Abbara, C. Jayasena, A. Comninou [et al.] // The Lancet. – 2014. – Vol. 383. – P. S17.
22. Abir, R. Growth hormone and its receptor in human ovaries from fetuses and adults / R. Abir, R. Garor, C. Felz [et al.] // Fertility and sterility. – 2008. – Vol. 90. – № 4 Suppl. – P. 1333–1339.
23. Adams, N. R. Multiple effects of an additional growth hormone gene in adult sheep / N. R. Adams, J. R. Briegel // Journal of animal science. – 2005. – Vol. 83, № 8. – P. 1868–1874.
24. Akoum, A. Immunohistochemical localization of insulin-like growth factor-binding protein-3 in eutopic and ectopic endometrial tissues / A. Akoum, A. Lemay, Y. Lajeunesse [et al.]. // Fertility and sterility. – 1999. – Vol. 72, № 6. – P. 1085–1092.
25. Andersen, C. Y. Possible new mechanism of cortisol action in female reproductive organs: Physiological implications of the free hormone hypothesis / C. Y. Andersen // Journal of Endocrinology. – 2002. – Vol. 173. – № 2. – P. 211–217.
26. Anderson, R. A. The insulin-like growth factor system in the GT1-7 GnRH neuronal cell line / R. A. Anderson, I. H. Zwain, A. Arroyo [et al.] // Neuroendocrinology. – 1999. – Vol. 70, № 5. – P. 353–359.
27. Apa, R. Growth hormone induces in vitro maturation of follicle- and cumulus-enclosed rat oocytes / R. Apa, A. Lanzzone, F. Miceli [et al.] // Molecular and cellular endocrinology. – 1994. – Vol. 106, № 1–2. – P. 207–212.

28. Araujo-Lopes, R. Prolactin regulates kisspeptin neurons in the arcuate nucleus to suppress LH secretion in female rats / R. Araujo-Lopes, J. R. Crampton, N. S. S. Aquino [et al.] // *Endocrinology*. – 2014. – Vol. 155, № 3. – P. 1010–1020.
29. Arnaldi, G. Androgens in Cushing's Syndrome / G. Arnaldi, M. Martino // *Frontiers of Hormone Research*. – 2019. – Vol. 53. – C. 77–91.
30. Auriemma, R. S. The Interplay Between Prolactin and Reproductive System: Focus on Uterine Pathophysiology / R. S. Auriemma, G. Del Vecchio, R. Sciarati [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2020 Oct. – Vol. 11. – P. 1–8.
31. Barausse, M. From macroprolactinoma to concomitant ACTH-PRL hypersecretion with Cushing's disease / M. Barausse, R. Attanasio, D. Dallabonzana [et al.] // *Journal of endocrinological investigation*. – 2000. – Vol. 23, № 2. – P. 107–111.
32. Berinder, K. Hyperprolactinaemia in 271 women: up to three decades of clinical follow-up / K. Berinder, I. Stackenäs, O. Akre, A. L. Hirschberg // *Clinical endocrinology*. – 2005. – Vol. 63, № 4. – P. 450–455.
33. Bienvenu, G. Insulin-like growth factor binding protein-6 transgenic mice: postnatal growth, brain development, and reproduction abnormalities / G. Bienvenu, D. Seurin, P. Grellier [et al.] // *Endocrinology*. – 2004. – Vol. 145, № 5. – P. 2412–2420.
34. Blaustein, J. D. The year in neuroendocrinology / J. D. Blaustein // *Molecular Endocrinology*. – 2010. – Vol. 24, № 1. – P. 252–260.
35. Boccuzzi, G. Effect of synthetic luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) on the release of gonadotropins in Cushing's disease / G. Boccuzzi, A. Angeli, D. Bisbocci [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1975. – Vol. 40. – P. 892–895.
36. Bouilly, J. Prolactin signaling mechanisms in ovary / J. Bouilly, C. Sonigo, J. Auffret [et al.] // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2012. – Vol. 356, № 1-2. – P. 80–87.
37. Breen, K. M. Does Cortisol Inhibit Pulsatile Luteinizing Hormone Secretion at the Hypothalamic or Pituitary Level? / K. M. Breen, F. J. Karsch // *Endocrinology*. – 2004. – Vol. 145, № 2. – P. 692–698.

38. Brown, R. S. Differential actions of prolactin on electrical activity and intracellular signal transduction in hypothalamic neurons / R. S. Brown, R. Piet, A. E. Herbison // *Endocrinology*. – 2012. – Vol. 153, № 5. – P. 2375–2384.
39. Brown, R. S. E. Prolactin regulation of kisspeptin neurones in the mouse brain and its role in the lactation-induced suppression of kisspeptin expression / R. S. E. Brown, A. E. Herbison, D. R. Grattan // *Journal of Neuroendocrinology*. – 2014. – Vol. 26, № 12. – P. 898–908.
40. Brown, R. S.E. Acute Suppression of LH Secretion by Prolactin in Female Mice Is Mediated by Kisspeptin Neurons in the Arcuate Nucleus. *Endocrinology* / R. S. E. Brown, Z. Khant Aung, H. R. Phillipps [et al.] // *Endocrinology*. – 2019. – Vol. 160, № 5. – P. 1323–1332.
41. Caron, P. Acromegaly and pregnancy / P. Caron. – DOI 10.1016/j.ando.2011.07.002. – PMID: 21820101// *Ann. Endocrinol. (Paris)*. – 2011 Sep. – № 72 (4). – P. 282–286.
42. Casslen, B. G. Progesterone regulation of prolactin release from human endometrial stromal cells in culture: potential bioassay for progestational activity / B. G. Casslen, T. M. Siler-Khodr, M. J. K. Harper. // *Acta endocrinologica*. – 1990. – Vol. 122. – № 1. – P. 137–144.
43. Castellano, J. M. Acute inflammation reduces kisspeptin immunoreactivity at the arcuate nucleus and decreases responsiveness to kisspeptin independently of its anorectic effects / J. M. Castellano, A. H. Bentsen, M. Romero [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 299. – P. E54–E61.
44. Castilla, A. Prolactin in Ovarian Follicular Fluid Stimulates Endothelial Cell Proliferation / A. Castilla, C. García, M. Cruz-Soto [et al.] // *Journal of Vascular Research*. – 2009. – Vol. 47, № 1. – P. 45–53.
45. Chan, Y. M. Kisspeptin administration to women: a window into endogenous kisspeptin secretion and GnRH responsiveness across the menstrual cycle / Y. M. Chan, J. P. Butler, V. F. Sidhoum [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2012. – Vol. 97, № 8. –E1458-1467.

46. Chan, Y. M. Kisspeptin resets the hypothalamic GnRH clock in men / Y. M. Chan, J. P. Butler, N. E. Pinnell [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2011. – Vol. 96, № 6. – E908-15.
47. Chandran, U. R. Glucocorticoid receptor-mediated repression of gonadotropin-releasing hormone promoter activity in GT1 hypothalamic cell lines / U. R. Chandran, B. Attardi, R. Friedman [et al.] // *Endocrinology*. – 1994. – Vol. 134, № 3. – P. 1467–1474.
48. Chandrashekar, V. The consequences of altered somatotrophic system on reproduction / V. Chandrashekar, D. Zaczek, A. Bartke // *Biology of reproduction*. – 2004. – Vol. 71, № 1. – P. 17–27.
49. Cheng, G. The kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) cell population of the arcuate nucleus: sex differences and effects of prenatal testosterone in sheep / G. Cheng, L. M. Coolen, V. Padmanabhan [et al.] // *Endocrinology*. – 2010. – Vol. 151, № 1. – P. 301–311.
50. Childs, G. V. Growth hormone cells as co-gonadotropes: partners in the regulation of the reproductive system / G. V. Childs // *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. – 2000. – Vol. 11, № 5. – P. 168–175.
51. Chrousos, G. P. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: Clinical implications / G. P. Chrousos, D. J. Torpy, P. W. Gold // *Annals of Internal Medicine*. – 1998. – Vol. 129, № 3. – P. 229–240.
52. Ciechanowska, M. Effect of corticotropin releasing hormone and corticotropin releasing hormone nist on biosynthesis of gonadotropin relasing hormone and gonadotropin relasing hormone receptor in the hypothalamic-pituitary unit of follicular-phase ewes and contribution of kisspeptin / M. Ciechanowska, M. Kowalczyk, M. Lapot [et al.] // *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. – 2018. – Vol. 69, № 3. – P. 451–461.
53. Constantin, S. Kisspeptin-10 facilitates a plasma membrane-driven calcium oscillator in gonadotropin-releasing hormone-1 neurons / S. Constantin, C. S. Caligioni, S. Stojilkovic, S. Wray // *Endocrinology*. – 2009. – Vol. 150, № 3. – P. 1400–1412.

54. Csabafi, K. Effects of kisspeptin-13 on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, thermoregulation, anxiety and locomotor activity in rats / K. Csabafi, M. Jászberényi, Z. Bagosi [et al.] // Behavioural Brain Research. – 2013. – Vol. 241, № 1. – P. 56–61.
55. Daftary, S. S. The hypothalamic insulin-like growth factor-1 receptor and its relationship to gonadotropin-releasing hormones neurones during postnatal development / S. S. Daftary, A. C. Gore // Journal of neuroendocrinology. – 2004. – Vol. 16, № 2. – P. 160–169.
56. De Roux, N. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54 / N. De Roux, E. Genin, J. C. Carel [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2003. – Vol. 100, № 19. – P. 10972–10976.
57. Dhara, S. Immunohistochemical localization of insulin-like growth factors I and II at the primary implantation site in the Rhesus monkey / S. Dhara, P. G. L. Lalitkumar, J. Sengupta, D. Ghosh // Molecular human reproduction. – 2001. – Vol. 7, № 4. – P. 365–371.
58. Dhingra, K. Antiestrogens – Tamoxifen, SERMs and beyond / K. Dhingra // Investigational New Drugs. – 1999. – Vol. 17, № 3. – P. 285–311/
59. DiVall, S. A. Divergent roles of growth factors in the GnRH regulation of puberty in mice / S. A. DiVall, T. R. Williams, S. E. Carver [et al.] // The Journal of clinical investigation. – 2010. – Vol. 120, № 8. – P. 2900–2909.
60. Dogansen, S. C. Female gonadal functions and ovarian reserve in patients with acromegaly: experience from a single tertiary center / S. C. Dogansen, S. Tanrikulu, G. Y. Yalin, S. Yarman // Endocrine. – 2018. – Vol. 60, № 1. – P. 167–174.
61. Doldi, N. Effects of growth hormone and growth hormone-releasing hormone on steroid synthesis in cultured human luteinizing granulosa cells / N. Doldi, M. Bassan, V. Bonzi, A. Ferrari // Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. – 1996. – Vol. 10, – № 2. – P. 101–108.
62. Donato Jr., J. Interactions between prolactin and kisspeptin to control reproduction / J. Donato Jr., R. Frazão // Arch. Endocrinol. Metab. – 2016. – № 60 (6). – P. 587–595.

63. Donato, J. Interactions between prolactin and kisspeptin to control reproduction / J. Donato, R. Frazão // *Archives of Endocrinology and Metabolism*. – 2016. – Vol. 60, № 6. – P. 587–595.
64. Druckmann, R. IGF-1 in gynaecology and obstetrics: update 2002 / R. Druckmann, U. D. Rohr // *Maturitas*. – 2002. – Vol. 41, suppl. 1. – P. 65–83.
65. Dubey, A. A suppression of gonadotropin secretion by cortisol in castrated male rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) mediated by the interruption of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone release / A. Dubey, T. Plant // *Biol. Reprod.* – 1985. – Vol. 33. – P. 423–431.
66. Einarsson, S. Stress and its influence on reproduction in pigs: A review / S. Einarsson, Y. Brandt, N. Lundeheim, A. Madej // *Acta Veterinaria Scandinavica*. – 2008. – Vol. 50, № 1. – P. 1–8.
67. Etchevers, L. MC2R/MRAP2 activation could affect bovine ovarian steroidogenesis potential after ACTH treatment / L. Etchevers, E. M. Belotti, P. U. Díaz [et al.] // *Theriogenology*. – 2021. – Vol. 174. – P. 102–113.
68. Ezzat Ahmed, A. Characteristics of the stimulatory effect of kisspeptin-10 on the secretion of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and growth hormone in prepubertal male and female cattle / A. Ezzat Ahmed, H. Saito, T. Sawada [et al.] // *The Journal of reproduction and development*. – 2009. – Vol. 55, № 6. – P. 650–654.
69. Ezzat, S. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review / S. Ezzat, S. L. Asa, W. T. Couldwell [et al.] // *Cancer*. – 2004. – Vol. 101, № 3. – P. 613–619.
70. Foradori, C. D. Colocalization of progesterone receptors in parvicellular dynorphin neurons of the ovine preoptic area and hypothalamus / C. D. Foradori, L. M. Coolen, M. E. Fitzgerald [et al.] // *Endocrinology*. – 2002. – Vol. 143, № 11. – P. 4366–4374.
71. Foradori, C. D. Progesterone increases dynorphin concentrations in cerebrospinal fluid and preprodynorphin messenger ribonucleic Acid levels in a subset of dynorphin neurons in the sheep / C. D. Foradori, R. L. Goodman, V. L. Adams [et al.] // *Endocrinology*. – 2005. – Vol. 146, № 4. – P. 1835–1842.

72. Freeman, M. E. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion / M. E. Freeman, B. Kanyicska, A. Lerant, G. Nagy // *Physiological reviews*. – 2000. – Vol. 80, № 4. – P. 1523–1631.
73. Froment, P. Reproductive abnormalities in human IGF binding protein-1 transgenic female mice / P. Froment, D. Seurin, S. Hembert [et al.] // *Endocrinology*. – 2002. – Vol. 143, № 5. – P. 1801–1808.
74. Garrido-Gomez, T. Severe pre-eclampsia is associated with alterations in cytotrophoblasts of the smooth chorion / T. Garrido-Gomez, K. Ona, M. Kapidzic, [et al.] // *Development (Cambridge, England)*. – 2017. – Vol. 144, № 5. – P. 767–777.
75. Genazzani, A. D. Growth hormone treatment affects plasma LH pulsatile release in women with secondary amenorrhoea / A. D. Genazzani, F. Petraglia, C. Volpogni [et al.] // *Clinical endocrinology*. – 1993. – Vol. 39, № 5. – P. 607–611.
76. Geraghty, A. C. Glucocorticoid Signaling / A. C. Geraghty, D. Kaufer // *Advances in experimental medicine and biology*. – 2015. – Vol. 872. – P. 253–78.
77. Geraghty, A. C., Kaufer D. Glucocorticoid Regulation of Reproduction / A. C. Geraghty, D. Kaufer // *Adv Exp Med Biol*. – 2015. – Vol. 872. – P. 253–278.
78. Ghahary, A. Localization of the sites of synthesis and action of insulin-like growth factor-I in the rat uterus / A. Ghahary, S. Chakrabarti, L. J. Murphy // *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*. – 1990. – Vol. 4, № 2. – P. 191–195.
79. Ghanipoor-Samami, M. Atlas of tissue- and developmental stage specific gene expression for the bovine insulin-like growth factor (IGF) system / M. Ghanipoor-Samami, A. Javadmanesh, B. M. Burns [et al.] // *PloS one*. – 2018. – Vol. 13, № 7. – e0200466.
80. Gingerich, S. The generation of an array of clonal, immortalized cell models from the rat hypothalamus: analysis of melatonin effects on kisspeptin and gonadotropin-inhibitory hormone neurons / S. Gingerich, X. Wang, P. Lee [et al.] // *Neuroscience*. – 2009. – Vol. 162. – P. 1134–1140.
81. Gojska, N. Glucocorticoid receptor-mediated regulation of Rfrp (GnIH) and Gpr147 (GnIH-R) synthesis in immortalized hypothalamic neurons / N. Gojska, D. Belsham // *Mol. Cell Endocrinol*. – 2014. – Vol. 384. – P. 23–31.

82. Goodman, R. L. Evidence that dynorphin plays a major role in mediating progesterone negative feedback on gonadotropin-releasing hormone neurons in sheep / R. L. Goodman, L. M. Coolen, G. M. Anderson [et al.] // *Endocrinology*. – 2004. – Vol. 145, № 6. – P. 2959–2967.
83. Grattan, D. R. Prolactin regulation of gonadotropin-releasing hormone neurons to suppress luteinizing hormone secretion in mice / D. R. Grattan, C. L. Jasoni, X. Liu [et al.] // *Endocrinology*. – 2007. – Vol. 148, № 9. – P. 4344–4351.
84. Gravanis, A. Stress neuropeptides in the human endometrium: paracrine effects on cell differentiation and apoptosis / A. Gravanis, A. Makrigiannakis, E. Chatzaki [et al.] // *Электронный журнал «Гормоны»* // *Hormones (Athens, Greece)*. – 2002. – Vol. 1, № 3. – P. 139–148/
85. Guelfi, G. Direct actions of ACTH on ovarian function of pseudopregnant rabbits. / G. Guelfi, M. Zerani, G. Brecchia [et al.] // *Molecular and cellular endocrinology*. – 2011. – Vol. 339, № 1-2. – P. 63–71.
86. Gutiérrez-pascual, E. Direct pituitary effects of kisspeptin: activation of gonadotrophs and somatotrophs and stimulation of luteinising hormone and growth hormone secretion / E. Gutiérrez-pascual, A. J. Martínez-fuentes, L. Pinilla [et al.] // *Journal of neuroendocrinology*. – 2007. – Vol. 19, № 7. – P. 521–530.
87. Hackney, A. C. Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor Axis, Thyroid Axis, Prolactin, and Exercise / A. C. Hackney, H. C. Davis, A. R. Lane // *Frontiers of hormone research*. – 2016. – Vol. 47, P. 1–11.
88. Hashizume, T. Insulin-like growth factor I enhances gonadotropin-releasing hormone-stimulated luteinizing hormone release from bovine anterior pituitary cells / T. Hashizume, A. Kumahara, M. Fujino, K. Okada // *Animal reproduction science*. – 2002. – Vol. 70, № 1-2. – P. 13–21.
89. Henderson, T. A. Steroid receptor expression in uterine natural killer cells / T. A. Henderson, P. T. Saunders, A. Moffett-King [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2003. – Vol. 88, № 1. – P. 440–449.
90. Herbison, A. E. The gonadotropin-releasing hormone pulse generator / A. E. Herbison // *Endocrinology*. – 2018. – Vol. 159, № 11. – P. 3723–3736.

91. Hiney, J. K. Insulin-like growth factor-I activates KiSS-1 gene expression in the brain of the prepubertal female rat / J. K. Hiney, V. K. Srivastava, M. D. Pine, W. Les Dees // *Endocrinology*. – 2009. – Vol. 150, № 1. – P. 376–384.
92. Hirano, T. Unpredictable chronic stress-induced reproductive suppression associated with the decrease of kisspeptin immunoreactivity in male mice / T. Hirano, Y. Kobayashi, T. Omotehara [et al.] // *J. Vet. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 76. – P. 1201-1208.
93. Hrabia, A. Effect of growth hormone on steroid content, proliferation and apoptosis in the chicken ovary during sexual maturation / A. Hrabia, A. Sechman, A. Gertler, J. Rzaśa // *Cell and tissue research*. – 2011. – Vol. 345, № 1. – P. 191–202.
94. Hrabovszky, E. The kisspeptin system of the human hypothalamus: sexual dimorphism and relationship with gonadotropin-releasing hormone and neurokinin B neurons / E. Hrabovszky, P. Ciofi, B. Vida [et al.] // *The European journal of neuroscience*. – 2010. – Vol. 31, № 11. – P. 1984–1998.
95. Hsueh, A. J. Glucocorticoid inhibition of FSH-induced estrogen production in cultured rat granulosa cells / A. J. Hsueh, G. F. Erickson // *Steroids*. – 1978. – Vol. 32, № 5. – P. 639–648.
96. Huan, C. Retrospective analysis of Cushing's Disease with or without Hyperprolactinemia / C. Huan, C. Lu, G. M. Xu [et al.] // *International journal of endocrinology*. – 2014. – Vol. 2014. – 919704.
97. Hull, K. L. GH as a co-gonadotropin: the relevance of correlative changes in GH secretion and reproductive state / K. L. Hull, S. Harvey // *The Journal of endocrinology*. – 2002. – Vol. 172, № 1. – P. 1–19.
98. Hull, K. L. Growth hormone and reproduction: a review of endocrine and autocrine/paracrine interactions / K. L. Hull, S. Harvey // *International journal of endocrinology*. – 2014. – Vol. 2014. – 234014.
99. Hull, K. L. Growth hormone: roles in female reproduction. / K. L. Hull, S. Harvey // *The Journal of endocrinology*. – 2001. – Vol. 168, № 1. – P. 1–23.
100. Iwasa, T. Decreased expression of kisspeptin mediates acute immune/inflammatory stress-induced suppression of gonadotropin secretion in female rat

- / T. Iwasa, T. Matsuzaki, M. Murakami [et al.] // Journal of endocrinological investigation. – 2008. – Vol. 31, № 7. – P. 656–659.
101. Iwasa, T. Gonadotropin-inhibitory hormone plays roles in stress-induced reproductive dysfunction / T. Iwasa, T. Matsuzaki, K. Yano, M. Irahara // Front Endocrinol (Lausanne). – 2017. – Vol. 8. – P. 62.
102. Jasoni, C. L. Expression of mRNAs encoding receptors that mediate stress signals in gonadotropin-releasing hormone neurons of the mouse / C. L. Jasoni, M. G. Todman, S. K. Han, A. E. Herbison // Neuroendocrinology. – 2005. – Vol. 82, № 5–6. – P. 320–328.
103. Jayasena, C. N. Acute and chronic effects of kisspeptin-54 administration on GH, prolactin and TSH secretion in healthy women / C. N. Jayasena, A. N. Comninos, S. Narayanaswamy [et al.] // Clinical endocrinology. – 2014. – Vol. 81, № 6. – P. 891–898.
104. Jayasena, C. N. Subcutaneous injection of kisspeptin-54 acutely stimulates gonadotropin secretion in women with hypothalamic amenorrhea, but chronic administration causes tachyphylaxis / C. N. Jayasena, G. M. K. Nijher, O. B. Chaudhri [et al.] // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2009. – Vol. 94, № 11. – P. 4315–4323.
105. Jayasena, C. N. Twice-daily subcutaneous injection of kisspeptin-54 does not abolish menstrual cyclicity in healthy female volunteers / C. N. Jayasena, A. N. Comninos, G. M. K. Nijher [et al.] // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2013. – Vol. 98, № 11. – P. 4464–4474.
106. Jayasena, C. N. Twice-weekly administration of kisspeptin-54 for 8 weeks stimulates release of reproductive hormones in women with hypothalamic amenorrhea / C. N. Jayasena, G. M. K. Nijher, A. Abbara [et al.] // Clinical pharmacology and therapeutics. – 2010. – Vol. 88, № 6. – P. 840–847.
107. Joseph, D. N. Stress and the HPA axis: Balancing homeostasis and fertility / D. N. Joseph, S. Whirledge // International Journal of Molecular Sciences. – 2017. – Vol. 18, № 10.

108. Kageyama, K. Regulation of gonadotropins by corticotropin-releasing factor and urocortin / K. Kageyama // *Frontiers in Endocrinology*. – 2013. – Vol. 4, № FEB. – P. 1–7.
109. Kalantaridou, S. N. Reproductive Functions of Corticotropin-Releasing Hormone. Research and Potential Clinical Utility of Antalarmins (CRH Receptor Type 1 Antagonists) / S. N. Kalantaridou, A. Makrigiannakis, E. Zoumakis, G. P. Chrousos // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2004. – Vol. 51, № 4. – P. 269–274.
110. Kalantaridou, S. N. Roles of reproductive corticotropin-releasing hormone / S. N. Kalantaridou, A. Makrigiannakis, G. Mastorakos, G. P. Chrousos // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2003. – Vol. 997. – P. 129–135.
111. Kaltsas, G. A. Menstrual Irregularity in Women with Acromegaly / G. A. Kaltsas, J. J. Mukherjee, P. J. Jenkins [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1999. – Vol. 84, № 8. – P. 2731–2735.
112. Kaltsas, G. A. Polycystic ovaries and the polycystic ovary syndrome phenotype in women with active acromegaly / G. A. Kaltsas, I. I. Androulakis, K. Tziveriotis [et al.] // *Clinical endocrinology*. – 2007. – Vol. 67, № 6. – P. 917–922.
113. Kaltsas, G. A. How common are polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome in women with Cushing's syndrome? / G. A. Kaltsas, M. Korbonits, A. M. Isidori [et al.] // *Clinical Endocrinology*. – 2000. – Vol. 53, № 4. – P. 493–500.
114. Karamouti, M. Growth hormone, insulin-like growth factor I, and leptin interaction in human cultured lutein granulosa cells steroidogenesis / M. Karamouti, P. Kollia, A. Kallitsaris [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2008. – Vol. 90, № 4 Suppl. – P. 1444–1450.
115. Katznelson, L. Hypogonadism in patients with acromegaly : data from the multi-centre acromegaly registry pilot study / L. Katznelson, D. Kleinberg, M. Lee [et al.] – 2001. – P. 183–188.
116. Ke, R. Understanding the functions of kisspeptin and kisspeptin receptor (Kiss1R) from clinical case studies / R. Ke, X. Ma, L. T. O. Lee // *Peptides*. – 2019. – Vol. 120.
117. Kinsey-Jones, J. Down-regulation of hypothalamic kisspeptin and its receptor, Kiss1r, mRNA expression is associated with stress-induced suppression of luteinising

- hormone secretion in the female rat / J. Kinsey-Jones, X. Li, A. Knox [et al.] // *J. Neuroendocrinol.* – 2009. – Vol. 21. – P. 20–29.
118. Kinsey-Jones, J. S. Corticotrophin-releasing factor type 2 receptor-mediated suppression of gonadotrophin-releasing hormone mRNA expression in GT1-7 cells / J. S. Kinsey-Jones, X. F. Li, J. E. Bowe, S. L. Lightman // *Stress (Amsterdam, Netherlands)*. – 2006. – Vol. 9, № 4. – P. 215–222.
119. Kirby, E. D. Stress increases putative gonadotropin inhibitory hormone and decreases luteinizing hormone in male rats / E. D. Kirby, A. C. Geraghty, T. Ubuka [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2009. – Vol. 106, № 27. – P. 11324–11329.
120. Kobayashi, J. Morphological assessment of the effect of growth hormone on preantral follicles from 11-day-old mice in an in vitro culture system / J. Kobayashi, H. Mizunuma, N. Kikuchi [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2000. – Vol. 268, № 1. – P. 36–41.
121. Kokay I. C. Identification of prolactin-sensitive GABA and kisspeptin neurons in regions of the rat hypothalamus involved in the control of fertility / I. C. Kokay, S. L. Petersen, D. R. Grattan // *Endocrinology*. – 2011. – Vol. 152, № 2. – P. 526–535.
122. Kotani, M. Plasma kisspeptin levels in lactational amenorrhea / M. Kotani, F. Katagiri, T. Hirai [et al.] // *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. – 2017. – Vol. 33, № 10. – P. 819–821.
123. Kotani, M. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54 / M. Kotani, M. Detheux, A. Vandenbogaerde [et al.] // *The Journal of biological chemistry*. – 2001. – Vol. 276, № 37. – P. 34631–34636.
124. Kwintkiewicz, J. The interplay of insulin-like growth factors, gonadotropins, and endocrine disruptors in ovarian follicular development and function / J. Kwintkiewicz, L. C. Giudice // *Seminars in reproductive medicine*. – 2009. – Vol. 27, № 1. – P. 43–51.
125. Lado-Abeal, J. Menstrual abnormalities in women with cushing's disease are correlated with hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels / J. Lado-

- Abeal, J. Rodriguez-Arnan, J. D. C. Newell-Price [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 1998. – Vol. 83, № 9. – P. 3083–3088.
126. Lantang, A. M. Expression of melanocortin receptors in human endometrium / A. M. Lantang, B. A. Innes, E. H. Gan [et al.] // *Human reproduction* (Oxford, England). – 2015. – Vol. 30, № 10. – P. 2404–2410.
127. Lapatto, R. Kiss1^{-/-} mice exhibit more variable hypogonadism than Gpr54^{-/-} mice / R. Lapatto, J. C. Pallais, D. Zhang [et al.] // *Endocrinology*. – 2007. – Vol. 148, № 10. – P. 4927–4936.
128. Lehman, M. N. Minireview: kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) cells of the arcuate nucleus: a central node in the control of gonadotropin-releasing hormone secretion / M. N. Lehman, L. M. Coolen, R. L. Goodman // *Endocrinology*. – 2010. – Vol. 151, № 8. – P. 3479–3489.
129. Levina, V. V. Biological significance of prolactin in gynecologic cancers / V. V. Levina, B. Nolen, Y. Su [et al.] // *Cancer Research*. – 2009. – Vol. 69, № 12. – P. 5226–5233.
130. Levy, M. Differential expression of selected gene products in uterine leiomyomata and adenomyosis / M. Levy, K. Mittal, L. Chiriboga [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2007. – Vol. 88, № 1. – P. 220–223.
131. Lewicka, S. Cortisol and cortisone in human follicular fluid and serum and the outcome of IVF treatment / S. Lewicka, C. von Hagens, U. Hettinger [et al.] // *Human Reproduction*. – 2003. – Vol. 18, № 8. – P. 1613–1617.
132. Li, P. H. Effect of cortisol or adrenocorticotrophic hormone on luteinizing hormone secretion by pig pituitary cells in vitro / P. H. Li // *Life Sciences*. – 1987. – Vol. 41, № 22. – P. 2493–2501.
133. Li, X. F. Corticotrophin-releasing factor and stress-induced inhibition of the gonadotrophin-releasing hormone pulse generator in the female / X. F. Li, A. M. I. Knox, K. T. O’Byrne // *Brain Research*. – 2010. – Vol. 1364. – P. 153–163.
134. Liu, Y. X. Psychological stress on female mice diminishes the developmental potential of oocytes: a study using the predatory stress model / Y. X. Liu, Y. N. Cheng, Y. L. Miao [et al.] // *PloS one*. – 2012. – Vol. 7, № 10. – 48083.

135. Logie, J. J. Glucocorticoid-mediated inhibition of angiogenic changes in human endothelial cells is not caused by reductions in cell proliferation or migration / J. J. Logie, S. Ali, K. M. Marshall [et al.] // PloS one. – 2010. – Vol. 5, № 12.
136. Lucy, M. C. Growth hormone regulation of follicular growth / M. C. Lucy // Reproduction, fertility, and development. – 2011. – Vol. 24, № 1. – P. 19–28.
137. Luo, E. Corticosterone Blocks Ovarian Cyclicity and the LH Surge via Decreased Kisspeptin Neuron Activation in Female Mice / E. Luo, S. B. Stephens, S. Chaing [et al.] // Endocrinology. – 2016. – Vol. 157. – P. 1187–1199.
138. Luque, R. M. Kisspeptin regulates gonadotroph and somatotroph function in nonhuman primate pituitary via common and distinct signaling mechanisms / R. M. Luque, J. Córdoba-Chacón, M. D. Gahete [et al.] // Endocrinology. – 2011. – Vol. 152, № 3. – P. 957–966.
139. Lyons, D. J. Prolactin regulates tuberoinfundibular dopamine neuron discharge pattern: novel feedback control mechanisms in the lactotrophic axis / D. J. Lyons, A. Hellysaz, C. Broberger // The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. – 2012. – Vol. 32, № 23. – P. 8074–8083.
140. Magiakou, M. A. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system / M. A. Magiakou, G. Mastorakos, E. Webster, G. P. Chrousos // Annals of the New York Academy of Sciences. – 1997. – Vol. 816. – P. 42–56.
141. Mann, D. R. A detailed examination of the in vivo and in vitro effects of ACTH on gonadotropin secretion in the adult rat. Neuroendocrinology / D. R. Mann, D. Evans, F. Edoimioya, F. Kamel // Neuroendocrinology. – 1985. – Vol. 40, № 4. – P. 297–302.
142. Marano, R. J. Minireview: Extrapituitary prolactin: An update on the distribution, regulation, and functions / R. J. Marano, N. Ben-Jonathan // Molecular Endocrinology. – 2014. – Vol. 28, № 5. – P. 622–633.
143. Messenger, S. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54 / S. Messenger, E. E. Chatzidaki, D. Ma [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2005. – Vol. 102, № 5. – P. 1761–1766.

144. Messenger, S. Kisspeptin and its receptor: new gatekeepers of puberty / S. Messenger // *Journal of neuroendocrinology*. – 2005. – Vol.17, № 10. – P. 687–688.
145. Messina, M. F. Long-term auxological and pubertal outcome of patients with hereditary insulin-like growth factor-I deficiency (Laron and growth hormone-gene deletion syndrome) treated with recombinant human insulin-like growth factor-I / M. F. Messina, T. Arrigo, M. Valenzise [et al.] // *Journal of endocrinological investigation*. – 2011. – Vol. 34. – № 4. – P. 292–295.
146. Michael, A. E. Follicular variation in ovarian 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase (11 beta HSD) activities: evidence for the paracrine inhibition of 11 beta HSD in human granulosa-lutein cells // *Journal of endocrinology*. – 1996. – Vol. 148, № 3. – P. 419–425.
147. Michael, A. E. Isoforms of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in human granulosa-lutein cells / A. E. Michael, M. Evagelatou, D. P. Norgate [et al.] // *Molecular and cellular endocrinology*. – 1997. – Vol. 132, № 1–2. – P. 43–52.
148. Mihm, M. Mechanisms for dominant follicle selection in monovulatory species: a comparison of morphological, endocrine and intraovarian events in cows, mares and women / M. Mihm, A. C. O. Evans // *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*. – 2008. – Vol. 43, suppl. 2. – P. 48–56.
149. Millar, R. P. Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis Reactivation by Kisspeptin-10 in Hyperprolactinemic Women With Chronic Amenorrhea / R. P. Millar, C. Sonigo, R. A. Anderson [et al.] // *Journal of the Endocrine Society*. – 2017. – Vol. 1, № 11. – P. 1362–1371.
150. Millar, R. P. Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis Reactivation by Kisspeptin-10 in Hyperprolactinemic Women With Chronic Amenorrhea / R. P. Millar, C. Sonigo, R. A. Anderson [et al.] // *Journal of the Endocrine Society*. – 2017. – Vol. 1, № 11. – P. 1362–1371.
151. Millar, R. P. Kisspeptin antagonists: unraveling the role of kisspeptin in reproductive physiology / R. P. Millar, A. K. Roseweir, J. A. Tello [et al.] // *Brain research*. – 2010. – Vol. 1364. – P. 81–89.

152. Molitch, M. E. Dopamine resistance of prolactinomas / M. E. Molitch // Pituitary. – 2003. – Vol. 6, № 1. – P. 19–27.
153. Moore, A. M. KNDy cells revisited / A. M. Moore, L. M. Coolen, D. T. Porter [et al.] // Endocrinology. – 2018. – Vol. 159, № 9. – P. 3219–3234.===125
154. Moyano, P. Mini-review: estrogen action in the uterus and insulin-like growth factor-I / P. Moyano, P. Rotwein // Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society. – 2004. – Vol. 14, № 6. – P. 431–435.
155. Mu, F. A prospective study of insulin-like growth factor 1, its binding protein 3, and risk of endometriosis / F. Mu, S. E. Hankinson, E. Schernhammer, M. N. Pollak // American journal of epidemiology. – 2015. – Vol. 182, № 2. – P. 148–156.
156. Muhammad, A. Pregnancy and acromegaly / A. Muhammad, S. J. Neggers, A. J. van der Lely // Pituitary. – 2017. – Vol. 20, № 1. – P. 179–184.
157. Muir, A. I. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1 / A. I. Muir, L. Chamberlain, N. A. Elshourbagy [et al.] // The Journal of biological chemistry. – 2001. – Vol. 276, № 31. – P. 28969–28975/
158. Muramatsu, Y. Urocortin and corticotropin-releasing factor receptor expression in normal cycling human ovaries / Y. Muramatsu, N. Sugino, T. Suzuki [и др.] // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2001. – Vol. 86, № 3. – P. 1362–1369.
159. Mutiara, S. The involvement of phosphatidylinositol 3-kinase in gonadotropin-releasing hormone-induced gonadotropin alpha- and FSHbeta-subunit genes expression in clonal gonadotroph LbetaT2 cells / S. Mutiara, H. Kanasaki, T. Harada [et al.] // Molecular and cellular endocrinology. – 2008. – Vol. 283, № 1–2. – P. 1–11.
160. Nakamura, E. Mutual regulation of growth hormone and bone morphogenetic protein system in steroidogenesis by rat granulosa cells / E. Nakamura, F. Otsuka, K. Inagaki [et al.] // Endocrinology. – 2012. – Vol. 153, № 1. – P. 469–480.
161. Navarro, V. M. Regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion by kisspeptin/dynorphin/neurokinin B neurons in the arcuate nucleus of the mouse / V. M.

- Navarro, M. L. Gottsch, C. Chavkin [et al.] // The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. – 2009. – Vol. 29, № 38. – P. 11859–11866.
162. Nawathe, A. R. Insulin-like growth factor axis in pregnancies affected by fetal growth disorders / A. R. Nawathe, M. Christian, S. H. Kim [et al.] // Clinical epigenetics. – 2016. – Vol. 8. – 11.
163. Nejad, S. Z. The Role of Kisspeptin in Female Reproduction / S. Z. Nejad, F. R. Tehrani, A. Zadeh-Vakili // International journal of endocrinology and metabolism. – 2017. – Vol. 15, № 3. – e44337.
164. Nezi, M. Corticotropin Releasing Hormone And The Immune/Inflammatory Response / M. Nezi, G. Mastorakos, Z. Mouslech // European Journal of Endocrinology, Supplement. – 2015. – Vol. 155, № 1.
165. Ning, Y. Diminished growth and enhanced glucose metabolism in triple knockout mice containing mutations of insulin-like growth factor binding protein-3, -4, and -5 / Y. Ning, A. G. Schuller, S. Bradshaw [et al.] // Molecular endocrinology (Baltimore, Md.). – 2006. – Vol. 20, № 9. – P. 2173–2186.
166. Oliveira, C. R. Sizes of abdominal organs in adults with severe short stature due to severe, untreated, congenital GH deficiency caused by a homozygous mutation in the GHRH receptor gene / C. R. Oliveira, R. Salvatori, L. M. A. Nóbrega [et al.] // Clinical endocrinology. – 2008. – Vol. 69, № 1. – P. 153–158.
167. Ovesen, P. Effect of growth hormone on steroidogenesis, insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-1 production and DNA synthesis in cultured human luteinized granulosa cells / P. Ovesen, H. J. Ingerslev, H. Orskov, T. Ledet // The Journal of endocrinology. – 1994. – Vol. 140, № 2. – P. 313–319.
168. Oyola, M. G. Hypothalamic–pituitary–adrenal and hypothalamic–pituitary–gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity / M. G. Oyola, R. J. Handa // Stress. – 2017. – Vol. 20, № 5. – P. 476–494.
169. Phelps, J. Y. Prolactin gene expression in human ovarian follicular cells / J. Y. Phelps, E. M. Bugg, M. J. Shambloott [et al.] // Fertility and sterility. – 2003. – Vol. 79, № 1. – P. 182–185.

170. Phumsatitpong, C. A CRH Receptor Type 1 Agonist Increases GABA Transmission to GnRH Neurons in a Circulating-Estradiol-Dependent Manner / C. Phumsatitpong, R. M. De Guzman, D. G. Zuloaga // *Endocrinology*. – 2020. – Vol. 161, № 11.
171. Phumsatitpong, C. Estradiol-Dependent stimulation and suppression of gonadotropin-Releasing hormone neuron firing activity by corticotropin-Releasing hormone in female mice / C. Phumsatitpong, S. M. Moenter // *Endocrinology*. – 2018. – Vol. 159, № 1. – P. 414–425.
172. Rak, A. Local feedback loop of ghrelin-GH in the pig ovary: action on estradiol secretion, aromatase activity and cell apoptosis / A. Rak, E. Ł. Gregoraszczuk // *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*. – 2008. – Vol. 18, № 3. – P. 221–227.
173. Ramaswamy, S. Studies of the localisation of kisspeptin within the pituitary of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*) and the effect of kisspeptin on the release of non-gonadotropic pituitary hormones / S. Ramaswamy, R. B. Gibbs, T. M. Plant // *Journal of neuroendocrinology*. – 2009. – Vol. 21, № 10. – P. 795–804.
174. Rhoads, M. L. Growth hormone receptor, insulin-like growth factor (IGF)-1, and IGF-binding protein-2 expression in the reproductive tissues of early postpartum dairy cows / M. L. Rhoads, J. P. Meyer, S. J. Kolath [et al.] // *Journal of dairy science*. – 2008. – Vol. 91, № 5. – P. 1802–1813.
175. Richard, N. KiSS-1 and GPR54 genes are co-expressed in rat gonadotrophs and differentially regulated in vivo by oestradiol and gonadotrophin-releasing hormone / N. Richard, G. Galmiche, S. Corvaisier [et al.] // *Journal of neuroendocrinology*. – 2008. – Vol. 20, № 3. – P. 381–393.
176. Rodríguez, S. S. Hypothalamic IGF-I gene therapy prolongs estrous cyclicity and protects ovarian structure in middle-aged female rats / S. S. Rodríguez, J. I. Schwerdt, C. G. Barbeito [et al.] // *Endocrinology*. – 2013. – Vol. 154, № 6. – P. 2166–2173.
177. Romanò, N. Plasticity of hypothalamic dopamine neurons during lactation results in dissociation of electrical activity and release / N. Romanò, S. H. Yip, D. J. Hodson [et

- al.] // The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. – 2013. – Vol. 33, № 10. – P. 4424–4433.
178. Rometo, A. M. Changes in prodynorphin gene expression and neuronal morphology in the hypothalamus of postmenopausal women / A. M. Rometo, N. E. Rance // Journal of neuroendocrinology. – 2008. – Vol. 20, № 12. – P. 1376–1381.
179. Rometo, A. M. Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys / A. M. Rometo, S. J. Krajewski, M. Lou Voytko, N. E. Rance // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2007. – Vol. 92, – № 7. – P. 2744–2750.
180. Rutanen, E. M. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the endometrium. Effect of intrauterine levonorgestrel delivery / E. M. Rutanen // Human reproduction (Oxford, England). – 2000. – Vol. 15, suppl. 3. – P. 173–181.
181. Sakakura, M. Inhibition of luteinizing hormone secretion induced by synthetic LRH by long-term treatment with glucocorticoids in human subjects / M. Sakakura, K. Takebe, S. Nakagawa // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1975. – Vol. 40. – P. 774–779.
182. Salehnia, M. Leukemia inhibitory factor increases the proliferation of human endometrial stromal cells and expression of genes related to pluripotency / M. Salehnia, M. Fayazi, S. Ehsani // International Journal of Reproductive BioMedicine. – 2017. – Vol. 15, № 4. – P. 209–216.
183. Salenave, S. Female Gonadal Function before and after Treatment of Acromegaly / S. Salenave, J. Young, P. Chanson. – 2010 Oct. – Vol. 95. – P. 4518–4525.==193
184. Sato, T. Role of systemic and local IGF-I in the effects of estrogen on growth and epithelial proliferation of mouse uterus / T. Sato, G. Wang, M. P. Hardy [et al.] // Endocrinology. – 2002. – Vol. 143, № 7. – P. 2673–2679/
185. Sbracia, M. Differential expression of IGF-I and IGF-II in eutopic and ectopic endometria of women with endometriosis and in women without endometriosis / M. Sbracia, E. Zupi, P. Alo [et al.] // American journal of reproductive immunology (New York, N.Y., 1989). – 1997. – Vol. 37, № 4. – P. 326–329.

186. Sbracia, M. Immunohistochemical localization of the growth hormone in human endometrium and decidua / M. Sbracia, F. Scarpellini, R. Poverini [et al.] // American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989). – 2004. – Vol. 51, № 2. – P. 112–116.
187. Schams, D. Stimulatory and synergistic effects of luteinising hormone and insulin like growth factor 1 on the secretion of vascular endothelial growth factor and progesterone of cultured bovine granulosa cells / D. Schams, M. Kosmann, B. Berisha [et al.] // Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. – 2001. – Vol. 109, № 3. – P. 155–162.
188. Schoonmaker, J. N. Glucocorticoid modulation of follicle-stimulating hormone-mediated granulosa cell differentiation / J. N. Schoonmaker, G. F. Erickson // Endocrinology. – 1983. – Vol. 113, № 4. – P. 1356–1363.
189. Schwärzler, P. Selective growth hormone/placental lactogen gene transcription and hormone production in pre- and postmenopausal human ovaries / P. Schwärzler, G. Untergasser, M. Hermann [et al.] // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 1997. – Vol. 82, № 10. – P. 3337–3341.
190. Seckl, J. R. Minireview: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1- a tissue-specific amplifier of glucocorticoid action / J. R. Seckl, B. R. Walker // Endocrinology. – 2001. – Vol. 142, № 4. – P. 1371–1376.
191. Seminara, S. B. Kisspeptin in reproduction / S. B. Seminara // Seminars in Reproductive Medicine. – 2007. – Vol. 25, № 5. – P. 337–343.
192. Seminara, S. B. The GPR54 gene as a regulator of puberty / S. B. Seminara, S. Messenger, E. E. Chatzidaki [et al.] // The New England journal of medicine. – 2003. – Vol. 349, № 17. – P. 1614–1627.
193. Senkus-Konefka, E. The effects of tamoxifen on the female genital tract / E. Senkus-Konefka, T. Konefka, J. Jassem // Cancer Treatment Reviews. – 2004. – Vol. 30, № 3. – P. 291–301.

194. Silva, J. R. V. Involvement of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) system in ovarian folliculogenesis / J. R. V. Silva, J. R. Figueiredo, R. van den Hurk // *Theriogenology*. – 2009. – Vol. 71, № 8. – P. 1193–1208.
195. Silveira, M. A. STAT5 signaling in kisspeptin cells regulates the timing of puberty / M. A. Silveira, I. C. Furigo, T. T. Zampieri [et al.] // *Molecular and cellular endocrinology*. – 2017. – Vol. 448. – P. 55–65.
196. Skorupskaite, K. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease / K. Skorupskaite, J. T. George, R. A. Anderson // *Human reproduction update*. – 2014. – Vol. 20, № 4. – P. 485–500.
197. Slater, M. Human growth hormone and interleukin-6 are upregulated in endometriosis and endometrioid adenocarcinoma / M. Slater, M. Cooper, C. R. Murphy. // *Acta histochemica*. – 2006. – Vol. 108, № 1. – P. 13–18.
198. Slot, K. A. Reduced recruitment and survival of primordial and growing follicles in GH receptor-deficient mice / K. A. Slot, J. Kastelijn, A. Bachelot [et al.]. // *Reproduction* (Cambridge, England). – 2006. – Vol. 131, № 3. – P. 525–532.
199. Smith, J. T. Regulation of Kiss1 gene expression in the brain of the female mouse / J. T. Smith, M. J. Cunningham, E. F. Rissman [et al.] // *Endocrinology*. – 2005. – Vol. 146, № 9. – P. 3686–3692.
200. Son, Y. Molecular basis for the activation of gonadotropin-inhibitory hormone gene transcription by corticosterone / Y. Son, T. Ubuka, M. Narihiro [et al.] // *Endocrinology*. – 2014. – Vol. 155. – P. 1817–1826.
201. Sonigo, C. Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration / C. Sonigo, J. Bouilly, N. Carré [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2012. – Vol. 122, № 10. – P. 3791–3795.
202. Strauss, F. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management / Strauss F., Barbieri R. (editors). – Philadelphia, 2019.
203. Tang, X. M. Insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-I receptors, and IGF binding proteins 1-4 in human uterine tissue: tissue localization and IGF-I action in endometrial stromal and myometrial smooth muscle cells in vitro / X. M. Tang, M. J. Rossi, B. J.

- Masterson, N. Chegini // *Biology of reproduction*. – 1994. – Vol. 50, № 5. – P. 1113–1125.
204. Teles, M. G. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty / Teles M. G., Bianco S. D., Brito V. N. [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2008. – Vol. 358, № 7. – P. 709–715.
205. Tesarik, J. Improvement of delivery and live birth rates after ICSI in women aged >40 years by ovarian co-stimulation with growth hormone / J. Tesarik, A. Hazout, C. Mendoza // *Human reproduction (Oxford, England)*. – 2005. – Vol. 20, № 9. – P. 2536–2541.
206. Thapar, K. *Diagnosis and Management of Pituitary Tumors* / K. Thapar, K. Kovacs, B. W. Scheithauer, K. V. Lloyd. – 2001.
207. Thompson, E. L. Central and peripheral administration of kisspeptin-10 stimulates the hypothalamic-pituitary-gonadal axis / E. L. Thompson, M. Patterson, K. G. Murphy [et al.] // *Journal of neuroendocrinology*. – 2004. – Vol. 16, № 10. – P. 850–858.
208. Topaloglu, A. K. TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction / A. K. Topaloglu, F. Reimann, M. Guclu [et al.] // *Nature genetics*. – 2009. – Vol. 41, № 3. – P. 354–358.
209. Turksoy, R. N. Ovulatory response to clomiphene citrate during bromocriptine-failed ovulation in amenorrhea-galactorrhea and hyperprolactinemia / R. N. Turksoy, B. J. Biller, M. Farber [et al.] // *Fertility and sterility*. – 1982. – Vol. 37, № 3. – P. 441–444.
210. Vannuccini, S. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms / S. Vannuccini, C. Tosti, F. Carmona [et al.] // *Reproductive BioMedicine Online*. – 2017. – Vol. 35, № 5. – P. 592–601.
211. Vlahos, N. P. Prolactin receptor gene expression and immunolocalization of the prolactin receptor in human luteinized granulosa cells / N. P. Vlahos, E. M. Bugg, M. J. Shambloott [et al.] // *Molecular human reproduction*. – 2001. – Vol. 7, № 11. – P. 1033–1038.

212. Walenkamp, M. J. E. Molecular IGF-1 and IGF-1 receptor defects: from genetics to clinical management / M. J. E. Walenkamp, M. Losekoot, J. M. Wit // *Endocrine development*. – 2013. – Vol. 24. – P. 128–137.
213. Webb, R. Corpus luteum (CL) function: local control mechanisms / R. Webb, K. J. Woad, D. G. Armstrong // *Domestic animal endocrinology*. – 2002. – Vol. 23, № 1-2. – P. 277–285.
214. Whitlock, B. K. Interaction of kisspeptin and the somatotrophic axis / B. K. Whitlock, J. A. Daniel, R. R. Wilborn [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2010. – Vol. 92, № 3. – P. 178–188.
215. Xia, Y. X. Interactions of insulin-like growth factor-I, insulin and estradiol with GnRH-stimulated luteinizing hormone release from female rat gonadotrophs / Y. X. Xia, J. M. Weiss, S. Polack [et al.] // *European journal of endocrinology*. – 2001. – Vol. 144, № 1. – P. 73–79.
216. Yang, B. Goldfish kisspeptin: molecular cloning, tissue distribution of transcript expression, and stimulatory effects on prolactin, growth hormone and luteinizing hormone secretion and gene expression via direct actions at the pituitary level / B. Yang, Q. Jiang, T. Chan [et al.] // *General and comparative endocrinology*. – 2010. – Vol. 165, № 1. – P. 60–71.
217. Yang, J. A. Acute Psychosocial Stress Inhibits LH Pulsatility and Kiss1 Neuronal Activation in Female Mice / J. A. Yang, C. I. Song, J. K. Hughes [et al.] // *Endocrinology*. – 2017. – Vol. 158. – P. 3716–3723.
218. Yip, S. H. Elevated Prolactin during Pregnancy Drives a Phenotypic Switch in Mouse Hypothalamic Dopaminergic Neurons / S. H. Yip, N. Romanò, P. Gustafson [et al.] // *Cell reports*. – 2019. – Vol. 26, № 7. – P. 1787–1799.e5.
219. Yip, S. H. Indirect Suppression of Pulsatile LH Secretion by CRH Neurons in the Female Mouse / S. H. Yip, X. Liu, S. Hessler [et al.] // *Endocrinology*. – 2021. – Vol. 162. – № 3. – bqaa237.
220. Yoo, I. Leukemia inhibitory factor and its receptor: expression and regulation in the porcine endometrium throughout the estrous cycle and pregnancy / I. Yoo, S. Chae J.

- Han [et al.] // Asian-Australasian journal of animal sciences. – 2019. – Vol. 32, № 2. – P. 192–200.
221. Young, J. Kisspeptin restores pulsatile LH secretion in patients with neurokinin B signaling deficiencies: physiological, pathophysiological and therapeutic implications / J. Young, J. T. George, J. A. Tello [et al.] // Neuroendocrinology. – 2013. – Vol. 97, № 2. – P. 193–202.
222. Youssef, A. Low Oxygen Tension Modulates the Insulin-Like Growth Factor-1 or -2 Signaling via Both Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor and Insulin Receptor to Maintain Stem Cell Identity in Placental Mesenchymal Stem Cells / A. Youssef, V. K. Han // Endocrinology. – 2016. – Vol. 157, № 3. – P. 1163–1174.
223. Zaczek, D. Impact of growth hormone resistance on female reproductive function: new insights from growth hormone receptor knockout mice / D. Zaczek, J. Hammond, L. Suen [et al.] // Biology of reproduction. – 2002. – Vol. 67, № 4. – P. 1115–1124.
224. Zhang, C. Kisspeptin depolarizes gonadotropin-releasing hormone neurons through activation of TRPC-like cationic channels / C. Zhang, T. A. Roepke, M. J. Kelly, O. K. Rønnekleiv // The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. – 2008. – Vol. 28, № 17. – P. 4423–4434.
225. Zhao, L. H. Restraint stress inhibits mouse implantation: temporal window and the involvement of HB-EGF, estrogen and progesterone / Zhao L. H., Cui X. Z., Yuan H. J. [et al.] // PloS one. – 2013. – Vol. 8, № 11.
226. Zhen, S. Regulation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) gene expression by insulin-like growth factor I in a cultured GnRH-expressing neuronal cell line / S. Zhen, M. Zakaria, A. Wolfe, S. Radovick // Molecular endocrinology (Baltimore, Md.). – 1997. – Vol. 11, № 8. – P. 1145–1155.
227. Zhu, G. Growth hormone pathway gene expression varies in porcine cumulus-oocyte complexes during in vitro maturation / G. Zhu, S. Liu, Y. Jiang [et al.] // In vitro cellular & developmental biology. Animal. – 2008. – Vol. 44, № 8-9. – P. 305–308.