

Терапевтические возможности в коррекции вегетативных нарушений и ановуляции при преждевременной недостаточности яичников

Д.м.н., проф. Е.Н. АНДРЕЕВА, к.м.н. Ю.С. АБСАТАРОВА*

Институт репродуктивной медицины (дир. — проф. Е.Н. Андреева) и кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАН, проф. Г.А. Мельниченко) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» (и.о. дир. — проф. РАН, д.м.н. Н.Г. Мокрышева) Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — оценка клинической эффективности препарата пинеамин, ГЕРОФАРМ ООО (Россия) у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников и сниженным овариальным резервом.

Материал и методы. Обследованы 66 женщин 18—45 лет с диагнозом преждевременная яичниковая недостаточность. В 1-ю группу вошли 22 пациентки, получавшие пинеамин в дозе 10 мг с 5-го по 14-й день менструального цикла или на фоне отсутствия менструации вне связи с днем цикла для коррекции вегетативных нарушений. Во 2-ю группу были включены 22 пациентки, получавшие препарат, содержащий 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона, с 1-го дня менструального цикла или на фоне длительной задержки менструаций при толщине эндометрия менее 4 мм и пинеамин по указанной выше схеме. В 3-й группе 22 женщины получали только препарат, содержащий 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона по аналогичной схеме. Проведена оценка влияния пинеамина на уровень ЛГ, ФСГ, антимюллерова гормона, эстрадиола, кисспептина и на рост антральных фолликулов по данным УЗИ до лечения и после него.

Результаты. Статистически значимой разницы в уровнях ЛГ, ФСГ и антимюллерова гормона у пациенток обследованных групп до лечения и после него не было обнаружено. Но при сравнении показателей до лечения и после него в каждой отдельной группе были обнаружены значимые изменения: снижение содержания ЛГ и ФСГ, а также повышение уровня эстрадиола. Исходно обнаружены статистически значимые отличия по уровню кисспептина в обследованных группах. После лечения увеличился диаметр фолликула: максимальный диаметр установлен во 2-й группе (более чем в 4 раза), минимальный — в 3-й группе. Желтое тело визуализировано: во 2-й группе — у 13 женщин, в 3-й группе — у 1 пациентки, в 1-й группе не определялось.

Заключение. Комбинированная терапия пинеамином и эстроген-гестагенным препаратом у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников и сниженным овариальным резервом оказала стимулирующее действие на рост фолликулов и в 59% наблюдений привела к созреванию желтого тела по сравнению с таковым в группах монотерапии пинеамином или эстроген-гестагенным препаратом.

Ключевые слова: гонадотропин-рилизинг-гормон, гонадоингибин, мелатонин, кисспептин, снижение овариального резерва, гипергонадотропный гипогонадизм.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Андреева Е.Н. — д.м.н., профессор, e-mail: endogin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>
Абсатарова Ю.С. — к.м.н., e-mail: korsil2008@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0696-5367>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С. Терапевтические возможности в коррекции вегетативных нарушений и ановуляции при преждевременной недостаточности яичников. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(5):61-91. <https://doi.org/10.17116/rosakush20191905161>

Therapeutic possibilities in the correction of vegetative disorders and anovulation in case of premature ovarian insufficiency

E.N. ANDREEVA, YU.S. ABSATAROVA*

Institute of Reproductive Medicine and Department of Endocrinology FSBI «National Medical Research Center of Endocrinology» Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective — evaluation of clinical efficacy of the drug «Pineamin, GEROPHARM LLC (Russia)» in patients with premature ovarian insufficiency and reduced ovarian reserve.

Material and methods. 66 women aged 18—45 years were examined with a diagnosis of premature ovarian failure. The first group included 22 patients who received a dose of 10 mg of pineamine from the 5th to 14th days of the menstrual cycle or in the absence of menstruation outside the cycle to correct vegetative disorders. The second group included 22 patients who received the preparation containing 2 mg of estradiol and 10 mg of didrogesterone from the 1st day of the menstrual cycle or against a background of a long delay of menstruation at a thickness of endometrium less than 4 mm and pineamine according to the above scheme.

Group 3 22 women received only a preparation containing 2 mg of estradiol and 10 mg of diderogesterone according to a similar scheme. The influence of pineamine on the level of LH, FSH, antimuller hormone, estradiol, kisspeptin and on the growth of antral follicles according to ultrasound data before and after treatment was assessed. **T**

Results. Statistically significant difference in the levels of LH, FSH and antimuller hormone in the patients of the studied groups before and after treatment was not found. However, when comparing the indicators before and after treatment, significant changes were found in each individual group: a decrease in the content of LHG and FSH, as well as an increase in estradiol levels. Statistically significant differences in the level of kisspeptin in the groups studied were initially detected. After treatment, the diameter of the follicle increased: the maximum diameter was set in the 2nd group (more than 4 times), the minimum — in the 3rd group. Yellow body was visualized: in the 2nd group — in 13 women, in the 3rd group — in 1 patient, in the 1st group — was not determined. **Conclusion.** Combined therapy with pineamine and estrogen-gestagenic drug in patients with premature ovarian insufficiency and reduced ovarian reserve had a stimulating effect on the growth of follicles and in 59% of observations led to maturation of the yellow body in comparison with the groups of monotherapy with pineamine or estrogen-gestagenic drug.

Keywords: gonadotropin-releasing hormone, gonadotropin-releasing hormone, melatonin, kisspeptin, reduction of ovarian reserve, hypergonadotropic hypogonadism.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Andreeva E.N. — e-mail: endogin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>

Absatarova Yu.S. — e-mail: korsil2008@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0696-5367>

TO CITE THIS ARTICLE:

Andreeva EN, Absatarova YuS. Therapeutic possibilities in the correction of vegetative disorders and anovulation in case of premature ovarian insufficiency. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2019;19(5):61-91. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush20191905161>

Введение

Снижение овариального резерва (СОР) — актуальная проблема не только у женщин позднего репродуктивного возраста, но и у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) [1]. Все чаще женщины откладывают реализацию репродуктивной функции, в связи с чем встает проблема сниженной фертильности позднего репродуктивного возраста. Овариальный резерв закладывается внутриутробно, и в течение жизни он постепенно снижается. При истощении фолликулярного запаса наступает менопауза. В настоящее время в качестве диагностических критериев СОР используют уровень антимюллерового гормона (АМГ), количество антральных фолликулов по данным трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ) в ранней фолликулярной фазе, уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), измеренный на 2–4-й день менструального цикла. СОР диагностируют при уровне АМГ ≤ 1 нг/мл и уменьшении количества антральных фолликулов [2]. Это состояние сопровождается повышением уровня ФСГ > 25 ЕД/л, что у пациенток моложе 40 лет определяют как преждевременную недостаточность яичников, в возрасте 40–45 лет — раннюю менопаузу, после 45 лет — своевременную менопаузу. Предполагаемая частота ПНЯ составляет 1–2% от общей популяции, ранняя менопауза наступает у 5–10% женщин [3].

Причины ПНЯ: идиопатические, ятрогенные (двусторонняя овариэктомия или химиотерапия), тяжелые инфекционные процессы, аутоиммунные заболевания, генетические болезни (наиболее частые — дефекты X-хромосомы) [2]. К факторам риска относят: семейный анамнез, раннее менархе, отсутствие родов в анамнезе, курение, недостаточная масса тела [4].

ПНЯ и ранняя менопауза повышают риск смертности от всех причин — сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, депрессии, остеопороза и переломов [5, 6]. Связь ранней менопаузы и деменции не подтверждена, но существуют свидетельства того, что ПНЯ

ассоциирована с более высоким риском снижения когнитивных функций в более позднем возрасте [7, 8]. В настоящее время терапия эстрогенами и гестагенами рассматривается как оптимальный способ профилактики отдаленных последствий эстрогендефицита, при этом лечение необходимо начинать как можно раньше и продолжать как минимум до среднего возраста менопаузы (50–52 года), если оно не противопоказано (например, у женщин с гормонозависимым раком). С учетом молодого возраста пациенток могут потребоваться более высокие дозы препаратов для облегчения симптомов или защиты костной ткани [4].

Функционирование женской репродуктивной системы зависит от правильного развития и регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси (ГГЯО), ее основным интегрирующим элементом является гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ). Его обнаружили в начале 70-х годов прошлого века, а в 2000 г. группа авторов [9] выделила и определила химическую структуру гипоталамического нейропептида у птиц, который ингибирует высвобождение ГнРГ и гонадотропинов, и назвала его гонадоингибин. После открытия гонадоингибина и его подавляющего действия на ось гипоталамус—гипофиз—гонады у млекопитающих был обнаружен кисспептин. Он представляет собой гипоталамический нейропептид, который действует на кисспептин-рецепторы, экспрессируемые на нейронах ГнРГ для стимуляции его высвобождения, при этом гонадоингибин оказывает непосредственное влияние на нейроны кисспептина [10].

Кисспептины представляют собой группу гипоталамических аргинин-фенилаланинамидных пептидов, кодируемых геном *KISS1* в хромосоме 1q32. Изоформы кисспептина образуются путем расщепления протеолитическим ферментом геномного продукта из 145 аминокислот с получением пептидов различной длины — от 54 до 10 аминокислот, обозначаемых суффиксом (например, кисспептин-54 состоит из 54 аминокислот) [11].

В исследованиях [12, 13] было продемонстрировано, что кисспептин усиливает секрецию ЛГ и ФСГ у женщин.

Стимулирующее воздействие этого нейропептида на ГГЯО было выявлено при различных физиологических состояниях, в разные фазы менструального цикла, а также при беременности и лактации. У людей с мутациями рецептора кисспептина обнаружена патологическая пульсирующая секреция ЛГ, а делеция генов рецепторов кисспептина у мышей и крыс приводит к полному отсутствию пульсирующей секреции данного гонадотропина.

В эксперименте после пинеалэктомии и орбитальной энуклеации снижалась экспрессия мРНК гонадоингибина в головном мозге птиц, в то время как введение мелатонина повышало экспрессию мРНК. Было обнаружено, что рецепторы мелатонина экспрессируются на нейронах гонадоингибирующего гормона, что указывает на то, что мелатонин индуцирует экспрессию и высвобождение данного нейропептида, воздействуя непосредственно на его нейроны, что было подтверждено на экспериментальных моделях [9].

Согласно результатам исследования С.Ю. Воротниковой и соавт. [14], уровень кисспептина у здоровых женщин репродуктивного возраста достигает 13,7 нг/мл. Данные о ведущей роли кисспептина в регуляции ГГЯО обосновывают целесообразность применения его аналогов при нарушениях в репродуктивной системе, ассоциированных с его недостаточностью, а также в программах ВРТ. Аналоги кисспептина могут иметь терапевтический потенциал, близкий к агонистам ГнРГ, действуя как индуктор овуляции для профилактики синдрома гиперстимуляции яичников [15]. Однако у пациенток с ПНЯ кисспептин как клинический маркер не является строго специфичным.

Одними из первых проявлений СОР и гипергонадо-тропного гипогонадизма являются нейровегетативные расстройства, характеризующиеся приливами, потливостью, «ночными потами», что может значимо снизить качество жизни пациенток. Второй серьезной жалобой пациенток с СОР является бесплодие, связанное с хронической ановуляцией и низким качеством ооцитов [16].

На российском рынке в настоящее время представлен лекарственный препарат пинеамин, в состав которого входит комплекс низкомолекулярных водорастворимых полипептидных фракций, выделенных из эпифиза крупного рогатого скота. Он обладает стимулирующим действием на синтез эндогенного мелатонина за счет стимуляции выброса гонадоингибина. Препарат показан для купирования вазомоторных симптомов, однако в доклинических исследованиях на экспериментальных моделях с возрастным снижением фертильности было продемонстрировано, что пинеамин улучшал репродуктивную функцию, возможно, за счет повышения качества фолликулов и уменьшения их атрезии.

Основная цель исследования — оценка клинической эффективности препарата пинеамин, ГЕРОФАРМ ООО (Россия) у пациенток с СОР и ПНЯ.

Материал и методы

Всего в исследовании приняли участие 66 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет, обратившихся на амбулаторный прием в течение 2018—2019 гг., с подтвержденным диагнозом преждевременная яичниковая недостаточность, СОР и вазомоторными симптомами.

Критерии включения: женщины в возрасте 18—45 лет, имеющие нейровегетативные расстройства, снижение количества антральных фолликулов, уровень ФСГ >25 ЕД/л,

измеренный 2 раза с интервалом 1 мес в 1-ю фазу менструального цикла. Наличие сохраненного менструального цикла или задержки менструации различной продолжительности.

Критерии исключения: беременность, лактация, индивидуальная непереносимость пинеамина, гиперпролактинемия; гипотиреоз; другие эндокринные или системные заболевания, потенциально оказывающие влияние на физиологию репродукции человека, прием лекарственных препаратов, способных нарушать нормальную функцию ГГЯО, а также метформина, пинеамина в течение 6 мес, предшествующих исследованию, тяжелые заболевания печени и почек (креатинин сыворотки крови 200 мкмоль/л и выше, калий сыворотки крови более 5,0 ммоль/л), гипертоническая болезнь III стадии (АД 180/110 мм рт.ст.), симптоматические артериальные гипертензии, ишемическая болезнь сердца (ИБС), острое нарушение мозгового кровообращения или преходящее нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, сахарный диабет 1-го типа, инсулинотерапия, сопутствующие заболевания, требующие дополнительной терапии и затрудняющие оценку эффективности и переносимости препарата, курение, кровотечение из половых путей неясной этиологии.

Дизайн исследования. Все пациентки были распределены на три группы: 1-я группа включала 22 женщин, имеющих противопоказания к применению эстроген-гестагенных препаратов, которые получали внутримышечное введение пинеамина с разведением в 1—2 мл воды для инъекций 1 раз ежедневно в дозе 10 мг в течение 10 дней с 5—15-го дня менструального цикла или на фоне отсутствия менструации вне связи с днем цикла для коррекции вегетативных нарушений; 2-я группа включала 22 пациентки, которые получали заместительную гормональную терапию половыми стероидами с помощью препарата, содержащего 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона, с 1-го дня менструального цикла или на фоне длительной задержки менструального цикла при толщине эндометрия менее 4 мм и пинеамин по указанной выше схеме; 3-я группа с участием 22 пациенток получала только препарат, содержащий 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона, по аналогичной схеме. Распределение во 2-ю и 3-ю группы проводилось методом простой рандомизации.

Всем пациенткам в течение 2 недель отменялась гормональная терапия (эстроген-гестагенные препараты, мелатонин). Больные, ранее не получавшие терапии, отмы-вочный период не проходили.

В задачи исследования входила оценка влияния пинеамина на уровень ЛГ, ФСГ, АМГ, эстрадиола, кисспептина и на рост антральных фолликулов по данным УЗИ органов малого таза.

Участницам провели оценку параметров овариального резерва в 1-ю фазу цикла (до лечения и через 1 мес после включения в исследование):

1. Исследование уровня ЛГ, ФСГ, эстрадиола, АМГ, кисспептина до начала лечения и в следующем цикле после начала лечения на 2—3-й день менструального цикла.

2. УЗИ органов малого таза на 5—7-й день менструального цикла (либо при задержке менструации) с подсчетом количества антральных фолликулов и на 21—23-й день менструального цикла в 1-м цикле лечения.

Определение уровней ЛГ, ФСГ, эстрадиола, АМГ в крови проводилось методом иммунохемилюминесцентного анализа с помощью автоматизированной системы Vitros 3600 («Johnson & Johnson», США). Содержание кис-

спептина-54 в образцах сыворотки определяли с помощью коммерческих наборов фирмы «Peninsula Laboratories International, Inc.» (США) методом иммуноферментного анализа, измерение оптической плотности проводили на счетчике 1420 Multilabel Counter VICTOR2 («Perkin Elmer»).

Критерии оценки переносимости: отличная — отсутствие побочных эффектов и отклонений в лабораторных анализах; хорошая — появление кратковременных побочных эффектов легкой степени или незначимых отклонений в лабораторных анализах, не требующее коррекции лечения; удовлетворительная — развитие умеренно тяжелых побочных эффектов или значимых отклонений в лабораторных анализах, требующее коррекции лечения; плохая — развитие среднетяжелых или тяжелых побочных эффектов или значимых отклонений в лабораторных анализах, требующих отмены препарата.

Статистический анализ проводили с помощью программы Microsoft Excel 2016 («Microsoft corp.», США) и IBM SPSS Statistics (IBM corp., США). Распределение количественных переменных по итогам проверки на нормальность с применением критерия Шапиро—Уилка отличалось от нормального, поэтому в качестве описательной статистики рассчитывали медиану и интерквартильный размах. Сравнение количественных переменных в трех группах проводили с помощью критерия Крускала—Уоллиса с последующим *post hoc* анализом с применением критерия Данна с поправкой на множественные сравнения. Анализ изменения связанных переменных внутри групп (до лечения и после него) проводили с помощью критерия Вилкоксона. Корреляционный анализ проводили с помощью критерия ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимой признавали вероятность совершения ошибки первого рода менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты

Характеристика и гормональный профиль пациенток, включенных в исследование, представлены в **табл. 1**.

Все участницы не отличались статистически значимо по возрасту и количеству антральных фолликулов. Статистически значимой разницы в уровнях ЛГ, ФСГ и АМГ

среди пациенток обследованных групп до лечения и после него не было обнаружено. Но при сравнении показателей до лечения и после него в каждой отдельной группе были обнаружены значимые изменения: снижение уровня ЛГ и ФСГ, а также повышение показателя эстрадиола (**см. табл. 1, табл. 2**). Статистически значимых изменений в уровне АМГ не зарегистрировано.

После проведенного лечения в 1-й группе (группа монотерапии пинеамином) и 2-й группе (заместительная гормональная терапия в сочетании с пинеамином) пациентки отметили полное купирование вазомоторных симптомов, при этом в 3-й группе (эстроген-гестагенный препарат) только 17 женщин отметили полное прекращение приливов через 1 месяц после лечения. Переносимость пинеамина была отличной у 41 пациентки (не зарегистрировано побочных эффектов), одна участница предъявляла жалобы на боли в ногах (2-я группа), в связи с чем было рекомендовано проведение УЗ-диагностики сосудов нижних конечностей. Отклонений по данным доплерографии не выявлено, в дальнейшем был назначен курс лечения диосмином, который привел к положительной динамике жалоб.

До включения в исследование были обнаружены статистически значимые отличия по уровню киспептина в группах, после лечения значимых изменений этого параметра между группами не обнаружено, однако при анализе изменений показателя киспептина в каждой группе до лечения и после него установлено, что его уровень значимо увеличился в группе комбинированной терапии (**см. табл. 2**).

Пациентки не различались по показателю максимального диаметра фолликула (D_{max}) до включения в исследование (**табл. 3**). После проведенного лечения статистически значимо увеличился диаметр фолликула у пациенток обследованных групп: максимальный диаметр был достигнут в группе комбинированной терапии (2-я группа), а минимальный — в группе терапии эстроген-гестагенным препаратом (3-я группа), та же закономерность была зарегистрирована при анализе отношения D_{max} после лечения/ D_{max} базально (кратность увеличения диаметра фолликула) (**см. табл. 3**) — рост фолликула более чем в 4 раза был достигнут во 2-й группе. У части пациенток во 2-ю фазу цикла по данным УЗИ было визуализировано желтое тело: во

Таблица 1. Характеристика и гормональный профиль участниц исследования, медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]

Table 1. Characteristics and hormonal profile of study participants, median [lower quartile; upper quartile]

Показатель	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=22)	3-я группа (n=22)	p (тест Крускала—Уоллиса)
Возраст, годы	39 (36; 42)	37,5 (29; 42)	37,5 (30; 42)	0,767
Число антральных фолликулов	2 (1; 2)	1,5 (1; 2)	2 (1; 2)	0,814
ЛГ до лечения, ЕД/л	35,45 (19,5; 56,8)	39,5 (27,1; 57,3)	38,4 (22,4; 57,1)	0,814
ЛГ после лечения, ЕД/л	26,45 (8,64; 38)	22,75 (14,2; 40,3)	24,2 (16,1; 42,2)	0,834
p (тест Вилкоксона)	0,022	<0,001	<0,001	
ФСГ до лечения, ЕД/л	49,9 (39,8; 93,4)	62,25 (42,6; 95,6)	68 (44,6; 89,1)	0,790
ФСГ после лечения, ЕД/л	37,15 (23,7; 79,8)	33,2 (20; 43,8)	35,55 (24,2; 64,4)	0,566
p (тест Вилкоксона)	0,001	<0,001	<0,001	
АМГ до лечения	0,125 (0,1; 0,14)	0,12 (0,1; 0,16)	0,1 (0,1; 0,13)	0,383
АМГ после лечения	0,1 (0,1; 0,2)	0,11 (0,1; 0,2)	0,11 (0,1; 0,13)	0,869
p (тест Вилкоксона)	1,0	0,646	0,156	

Таблица 2. Динамика уровня эстрадиола и кисспептина у пациенток обследованных групп, медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]**Table 2. Dynamics of estradiol and kisspeptin levels in female patients in the study groups, median [lower quartile; upper quartile]**

Показатель	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=22)	3-я группа (n=22)	Значение <i>p</i> (тест Крускала— Уоллиса)	Попарные сравнения
Эстрадиол до лечения, пмоль/л	43,1 (37; 82,4)	38,15 (36,7; 49,2)	39,1 (21,8; 55,6)	0,267	—
Эстрадиол после лечения, пмоль/л	80,75 (65; 160)	159,85 (118,4; 196,2)	134,75 (91,9; 179,5)	<0,001	1—2: <i>p</i> <0,001 2—3: <i>p</i> =0,67 1—3: <i>p</i> =0,023
<i>p</i> (тест Вилкоксона)	0,001	<0,001	<0,001		
Кисспептин до лечения, нг/мл	0,293 (0,251; 0,449)	0,3415 (0,275; 0,525)	0,5185 (0,374; 0,731)	0,032	1—2: <i>p</i> =1,0 2—3: <i>p</i> =0,159 1—3: <i>p</i> =0,037
Кисспептин после лечения, нг/мл	0,368 (0,312; 0,508)	0,6895 (0,493; 1,124)	0,6055 (0,394; 0,751)	0,069	—
<i>p</i> (тест Вилкоксона)	0,082	<0,001	0,062		

Таблица 3. D_{max} до лечения и после него у пациенток обследованных групп, медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]**Table 3. D_{max} before and after treatment in female patients in the study groups, median [lower quartile; upper quartile]**

Показатель	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=22)	3-я группа (n=22)	<i>p</i> (тест Крускала— Уоллиса)	Попарные сравнения
D _{max} до лечения	4 (3; 5)	5 (4; 9)	4 (3; 6)	0,327	—
D _{max} после лечения	11,5 (8; 14)	21,5 (16; 26)	8,5 (6; 12)	<0,001	1—2: <i>p</i> <0,001 2—3: <i>p</i> <0,001 1—3: <i>p</i> =0,571
<i>p</i> (тест Вилкоксона)	0,082	<0,001	0,062		
D _{max} после лечения/D _{max} базально	2,65 (1,7; 3)	4,05 (2,8; 5)	1,75 (1,3; 2,8)	<0,001	1—2: <i>p</i> =0,005 2—3: <i>p</i> <0,001 1—3: <i>p</i> =0,275

2-й группе — у 13 пациенток, в 3-й группе — у 1 пациентки, в 1-й группе желтое тело не определялось ни у одной из участниц.

При корреляционном анализе корреляции между уровнем кисспептина и другими гормональными показателями овариального резерва не были обнаружены. Были зарегистрированы корреляции между уровнем ЛГ и ФСГ ($r=0,77$, $p<0,001$), ЛГ и АМГ ($r=-0,306$, $p=0,012$).

Обсуждение

Женская репродуктивная система находится под контролем ГГЯО: пульсационные выбросы ГнРГ и, как следствие, секреция гонадотропинов отвечают за половое созревание и поддерживают циклическую функцию яичников в зрелом возрасте. Тоническая (непрерывная на сравнительно невысоком, базальном, уровне) секреция ГнРГ, ЛГ и ФСГ регулируется по принципу отрицательной обратной связи эстрогенами. В последнее десятилетие во многих работах было показано, что кисспептин является наивысшим регуляторным элементом пульсирующего и скачкообразного выброса ГнРГ, участвующим в наступлении пубертата, половой дифференцировке мозга, овуляции и репродуктивной функции. У млекопитающих обнаружены две популя-

ции нейронов кисспептина, которые играют разные функциональные роли — положительную и отрицательную в ответ на воздействие эстрогенов [17].

У людей и мышей инактивирующие мутации в кисспептине приводят к гипогонадотропному гипогонадизму. Новые данные указывают на потенциальную роль гипоталамического нейропептида в модулировании активности различных систем в головном мозге и многих периферических органах. Несколько исследований показали, что кисспептин и его рецептор экспрессируются в различных тканях и могут оказывать прямое аутокринно-паракринное действие, в том числе в репродуктивных органах: яичник, плацента [18].

Уровень кисспептина повышается, начиная с ранней фолликулярной до преовуляторной фазы и от преовуляторной до лютеиновой фазы [19]. Было обнаружено, что пик концентрации нейропептида приходился на 11-й день, когда доминантный фолликул составлял приблизительно 1,2 см, что объясняет его роль в качестве потенциального регулятора фолликулогенеза и предиктора овуляции [20]. Циркадианные ритмы, в том числе система мелатонина, оказывают влияние на сезонность размножения у животных. Было установлено, что мелатонин ингибирует экспрессию кисспептина. Хотя исследования *in vivo* показали,

что на нейронах кисспептина нет рецепторов к мелатонину [21—23].

В недавних работах была установлена связь низкого уровня кисспептина и бесплодия неясного генеза, низкого качества яйцеклетки и снижения вероятности оплодотворения, тонкого эндометрия и нарушения имплантации бластоцисты [24]. Ряд исследований на животных свидетельствует о роли системы данного нейропептида и его рецепторов в яичнике, а их дефекты приводят к ПНЯ. У мышей с гаплонедостаточным аллелем (аллель, характеризующийся неполным доминированием, т.е. в гетерозиготном состоянии полностью в фенотипе не проявляется) рецептора кисспептина зарегистрировано раннее снижение частоты овуляции, прогрессирующая потеря ооцитов и антральных фолликулов, уменьшение количества преантральных фолликулов и снижение фертильности. В ткани яичников этих мышей выявлены атрофические процессы, отсутствие роста фолликулов и созревания желтого тела. Этот фенотип связан с низким уровнем экспрессии мРНК рецептора кисспептина в яичнике и отсутствием ответа на введение гонадотропинов [25, 26].

По данным нашего исследования, пациентки, получавшие комбинированную терапию эстроген-гестагенным препаратом и пинеамином, продемонстрировали наилучшие показатели динамики роста фолликулов: в 4 раза увеличился диаметр фолликулов, при этом у 59% пациенток сформировалось полноценное желтое тело. С учетом механизма действия препаратов у всех женщин было отмечено статистически значимое снижение ЛГ и ФСГ, однако мы не обнаружили динамики уровня АМГ, что, вероятно, можно объяснить высоким уровнем гонадотропинов и коротким периодом наблюдения за пациентками (1 месяц).

Механизм действия пинеамина заключается не только в нормализации работы ГГЯО, но он в том числе выступает в качестве триггера синтеза собственного мелатонина, который опосредованно может нормализовать работу системы кисспептина и его рецепторов в яичниках, а также данный гормон принимает непосредственное участие в фолликулогенезе, стимулируя созревание яйцеклеток, что приводит к большому количеству желтых тел в группе ком-

бинированной терапии. На фоне приема эстроген-гестагенного препарата у пациенток ожидаемо было зарегистрировано повышение уровня эстрадиола, который по принципу отрицательной обратной связи оказал подавляющее действие на уровень гонадотропинов.

Дополнительным механизмом воздействия пинеамина является активация гонадоингибина, а тот в свою очередь блокирует ГнРГ и снижает активность системы кисспептина. Однако у наших пациенток после лечения пинеамином и эстроген-гестагенным препаратом было зарегистрировано повышение уровня гипоталамического нейропептида кисспептина, что представляется сложным для оценки клинической значимости полученных результатов, так как исходно группы были несопоставимы по уровню данного показателя, при этом отсутствует достаточное количество публикаций, в которых были бы точно установлены нормативные интервалы для него, наряду с различными аналитическими методами, используемыми для его измерения [27]. В связи с этим можно предположить низкую информативность и клиническую необоснованность определения уровня кисспептина у пациенток с ПНЯ.

Заключение

Таким образом, комбинированная терапия пинеамином и эстроген-гестагенным препаратом у пациенток с ПНЯ и сниженным овариальным резервом оказала стимулирующее действие на рост фолликулов и в 59% наблюдений привела к созреванию желтого тела по сравнению с таковым в группах монотерапии пинеамином или препаратом, содержащим 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона. Во всех группах было достигнуто статистически значимое снижение ФСГ и ЛГ, а также повышение эстрадиола после лечения. Динамики уровня АМГ не зарегистрировано, возможно, ввиду высоких показателей гонадотропинов у пациенток (обратная корреляция слабой силы между уровнем ЛГ и АМГ). Дальнейшие исследования помогут выявить неизвестные взаимосвязи между гонадоингибином и ГнРГ, а также роль и место пинеамина в терапии пациенток с СОР и ПНЯ.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Е.Н. Андреева, Ю.С. Абсарова
Сбор и обработка материала — Ю.С. Абсарова
Статистическая обработка — Ю.С. Абсарова
Написание текста — Е.Н. Андреева, Ю.С. Абсарова
Редактирование — Е.Н. Андреева

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Participation of authors:

Concept and design of the study — E.N. Andreeva, Yu.S. Absatarova
Data collection and processing — Yu.S. Absatarova
Statistical processing of the data — Yu.S. Absatarova
Text writing — E.N. Andreeva, Yu.S. Absatarova
Editing — E.N. Andreeva

Authors declare lack of the conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *New England Journal of Medicine*. 2009;360:6:606–614. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0808697>
2. De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *Lancet (London, England)*. 2010;376:9744:911–921. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60355-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60355-8)
3. Mishra GD, Pandeya N, Dobson AJ, Chung HF, Anderson D, Kuh D, Sandin S, Giles GG, Bruinsma F, Hayashi K, Lee JS, Mizunuma H, Cade JE, Burley V, Greenwood DC, Goodman A, Simonsen MK, Adami H, Demakakos P, Weiderpass E. Early menarche, nulliparity and the risk for premature and early natural menopause. *Human Reproduction*. 2017;32:679–686. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew350>
4. Mishra GD, Chung H-F, Cano A, Chedraui P, Goulis DG, Lopes P, Mueck A, Rees M, Senturk LM, Simoncini T, Stevenson JC, Stute P, Tuomikoski P, Lambrinoudaki I. EMAS position state-

- ment: predictors of premature and early natural menopause. *Maturitas*. 2019;123:82-88.
https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.03.008
5. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R, Kavousi M, Franco OH. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association cardiology*. 2016;1:767-776.
https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.2415
 6. Anagnostis P, Christou K, Artzouchaltzi AM, Gkekas NK, Kosmidou N, Siolos P, Paschou SA, Potoupnis M, Kenanidis E, Tsiroidis E, Lambrinouaki I, Stevenson JC, Goulis DG. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *European journal of endocrinology*. 2019;180:41-50.
https://doi.org/10.1530/EJE-18-0602
 7. Ryan J, Scali J, Carriere I, Amieva H, Rouaud O, Berr C, Ritchie K, Ancelin ML. Impact of a premature menopause on cognitive function in later life. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2014;121:1729-1739.
https://doi.org/10.1111/1471-0528.12828
 8. Georgakis MK, Kalogirou EI, Diamantaras AA, Daskalopoulou SS, Munro CA, Lyketsos CG, Skalkidou A, Petridou ET. Age at menopause and duration of reproductive period in association with dementia and cognitive function: a systematic review and metaanalysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;73: 224-243.
https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.08.003
 9. Tsutsui K, Ubuka T. How to contribute to the progress of neuroendocrinology: Discovery of GnIH and progress of GnIH research. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9:662.
https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00662
 10. Kotani M, Dethoux M, Vandenbogaerde A, Communi D, Vanderwinden JM, Le Poul E, Brézillon S, Tyldesley R, Suarez-Huerta N, Vandeput F, Blanpain C, Schiffmann SN, Vassart G, Parmentier M. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276:37:34631-34636.
 11. Abbara A, Clarke SA, Dhillon WS. Novel concepts for inducing final oocyte maturation in in vitro fertilization treatment. *Endocrine reviews*. 2018;39:5:593-628.
https://doi.org/10.1210/er.2017-00236
 12. Tena-Sempere M. Review GPR54 and kisspeptin in reproduction. *Human Reproduction Update*. 2006;12:5:631-619.
 13. Herbison AE. The Gonadotropin-Releasing hormone pulse generator. *Endocrinology*. 2018;159:11:3723-3736.
https://doi.org/10.1210/en.2018-00653
 14. Воротникова С.Ю., Дзеранова Л.К., Станоевич И.В., Пигарова Е.А., Андреева Е.Н., Никанкина Л.В., Масенко В.П. Особенности гормональной регуляции менструальной функции у пациенток репродуктивного возраста с акромегалией. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15:4:59-64.
Vorotnikova SYu, Dzeranova LK, Stanoyevich IV, Pigarova EA, Andreeva EN, Nikankina LV, Masenko VP. Features of the hormonal regulation of menstrual function in patients of reproductive age with acromegaly. *Obesity and metabolism*. 2018;15:4:59-64. (In Russ.).
https://doi.org/10.14341/omet10049
 15. Quaas AM, Legro RS. Pharmacology of medications used for ovarian stimulation. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;33:1:21-33.
https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.10.002
 16. Guzel Y, Aba YA, Yakin K, Oktem O. Menstrual cycle characteristics of young females with occult primary ovarian insufficiency at initial diagnosis and one-year follow-up with serum AMH level and antral follicle count. *Public Library of Science one*. 2017;12:11: e0188334.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188334
 17. Li D, Mitchell D, Luo J, Yi Z, Cho S-GG, Guo J, Li X, Ning G, Wu X, Liu M. Estrogen regulates kiSS1 gene expression through estrogen receptor α and SP protein complexes. *Endocrinology*. 2007;148:4821-4828.
 18. Hu KL, Zhao H, Chang HM, Yu Y, Qiao J. Kisspeptin/Kisspeptin receptor system in the ovary. *Frontiers in endocrinology*. 2018;8:365.
https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00365
 19. Latif R, Rafique N. Serum kisspeptin levels across different phases of the menstrual cycle and their correlation with serum oestradiol. *The Netherlands journal of medicine*. 2015;73:175-178.
 20. Zhai J, Ding L, Zhao S, Li W, Sun Y, Su S, Zhang J, Zhao H, Chen ZJ. Kisspeptin: a new marker for human preovulation. *Gynecological Endocrinology*. 2017;33:560-563.
https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1296129
 21. Ansel L, Bolborea M, Bentsen AH, Klosen P, Mikkelsen JD, Simonneaux V. Differential regulation of kiss1 expression by melatonin and gonadal hormones in male and female Syrian hamsters. *Journal of biological rhythms*. 2010;25:2:81-91.
https://doi.org/10.1177/0748730410361918
 22. Li Q, Rao A, Pereira A, Clarke IJ, Smith JT. Kisspeptin cells in the ovine arcuate nucleus express prolactin receptor but not melatonin receptor. *Journal of neuroendocrinology*. 2011;23:10:871-882.
https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02195.x
 23. Simonneaux V. A Kiss to drive rhythms in reproduction. *European Journal of Neuroscience*. 2018;Nov.25. [Epub ahead of print].
https://doi.org/10.1111/ejn.14287
 24. Mumtaz A, Khalid A, Jamil Z, Fatima SS, Arif S, Rehman R. Kisspeptin: A Potential factor for unexplained infertility and impaired embryo implantation. *International journal of fertility & sterility*. 2017;11:2:99-104.
https://doi.org/10.22074/ijfs.2017.4957
 25. Gaytan F, Garcia-Galiano D, Dorfman MD Manfredi-Lozano M, Castellano JM, Disson GA, Ojeda SR, Tena-Sempere M. Kisspeptin receptor haplo-insufficiency causes premature ovarian failure despite preserved gonadotropin secretion. *Endocrinology*. 2014;155:3088-3097.
https://doi.org/10.1210/en.2014-1110
 26. Dorfman MD, Garcia-Rudaz C, Alderman Z, Kerr B, Lomniczi A, Disson GA, Castellano JM, Garcia-Galiano D, Gaytan F, Xu B, Tena-Sempere M, Ojeda SR. Loss of Ntrk2/Kiss1r signaling in oocytes causes premature ovarian failure. *Endocrinology*. 2014;155: 3098-3111.
https://doi.org/10.1210/en.2014-1111
 27. Trevisan CM, Montagna E, de Oliveira R, Christofolini DM, Barbosa CP, Crandall KA, Bianco B. Kisspeptin/GPR54 System: What do we know about its role in human reproduction? *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018;49:4:1259-1276.
https://doi.org/10.1159/000493406

Поступила 07.08.19

Received 07.08.19

Принята к печати 14.08.19

Accepted 14.08.19