

ЗНАЧЕНИЕ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

© А.О. Иванова¹, М.И. Ярмолинская^{1,2}, Н.Н. Ткаченко¹, Е.А. Кондратьева³

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова, Санкт-Петербург

Для цитирования: Иванова А.О., Ярмолинская М.И., Ткаченко Н.Н., Кондратьева Е.А. Значение нейротрансмиттеров в регуляции функций репродуктивной системы // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69. – № 1. – С. 95–108. <https://doi.org/10.17816/JOWD69195-108>

Поступила: 06.12.2019

Одобрена: 22.01.2020

Принята: 10.02.2020

■ **Актуальность.** В последнее время в связи с улучшением помощи пациентам с черепно-мозговой травмой, созданием эффективных методик интенсивной терапии тяжелых поражений мозга различного генеза отмечена тенденция к увеличению количества пациентов, вышедших из комы в бессознательное состояние — вегетативное состояние, или синдром ареактивного бодрствования (ВС/САБ). Функции ствола головного мозга и гипоталамуса у пациентов при ВС/САБ сохраняются.

Цель — изучить взаимосвязь регуляции половых стероидных гормонов и секреции нейротрансмиттеров.

Материалы и методы исследования. Систематический анализ и обобщение данных литературы за период с 1931 по 2018 г.

Результаты исследования. В статье представлен обзор публикаций, посвященных изучению взаимосвязи регуляции половых стероидных гормонов и секреции нейротрансмиттеров, а также их влиянию на функции репродуктивной системы. Приведено описание теории нейросекреции, механизмов положительной и отрицательной обратной связи синтеза нейротрансмиттеров и половых стероидных гормонов, особенностей секреции половых гормонов при нормогонадотропной и гипогонадотропной недостаточности гипофиза, неэндокринных проявлений патологии гипоталамуса.

Выводы. Гормональный профиль пациенток с хроническим нарушением сознания практически не изучен. Исследование гормонального профиля у данной категории пациенток создаст предпосылки для разработки патогенетически обоснованной гормонотерапии заместительной терапией, что, возможно, положительно повлияет на динамику восстановления сознания и улучшит результаты лечения.

■ **Ключевые слова:** половые стероидные гормоны; нейротрансмиттеры; хроническое нарушение сознания.

IMPORTANCE OF NEUROTRANSMITTERS IN THE REGULATION OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM

© А.О. Иванова¹, М.И. Yarmolinskaya^{1,2}, N.N. Tkachenko¹, E.A. Kondratyeva³

¹ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

³ V.A. Almazov National Medical Research Center, Russian Research Neurosurgical Institute named after Prof. A.L. Polenov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Ivanova AO, Yarmolinskaya MI, Tkachenko NN, Kondratyeva EA. Importance of neurotransmitters in the regulation of the reproductive system. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(1):95-108. <https://doi.org/10.17816/JOWD69195-108>

Received: December 6, 2019

Revised: January 22, 2020

Accepted: February 10, 2020

▪ **Hypothesis/aims of study.** Recently, due to empowering the improvement of care for patients with traumatic brain injury and creating effective methods of intensive therapy for severe brain lesions of various genesis, there has been a tendency towards an increased number of patients who have gone out of a coma into an unconscious state — a vegetative state or an unresponsive wakefulness syndrome (BS / UWS). The functions of the brain stem and hypothalamus in patients in a BS / UWS are preserved. The aim of this study was to evaluate the significance of the relationship between the regulation of sex steroid hormones and the secretion of neurotransmitters.

Study design, materials and methods. The study was performed using systematic analysis and compilation of literature data obtained by foreign and domestic authors over the period from 1931 to 2018.

Results. This article reviews publications covering the relationship between the regulation of sex steroid hormones and the secretion of neurotransmitters, as well as their effect on the reproductive system. The theory of neurosecretion depicting the mechanisms of positive and negative feedback of the synthesis of neurotransmitters and sex steroid hormones, and the characteristics of the secretion machineries for sex hormones with normogonadotropic and hypogonadotropic pituitary insufficiency, and nonendocrine manifestations of the pathology of the hypothalamus is highlighted in this review.

Conclusion. The hormonal profile of patients with chronic disorders of consciousness remains almost unstudied. A further study of the hormonal profile in this patient category will create the prerequisites for the development of pathogenetically substantiated hormone-modifying replacement therapy, which may have a positive effect on the dynamics of recovery of consciousness and improve treatment outcomes.

▪ **Keywords:** sex steroid hormones; neurotransmitters; chronic disorders of consciousness.

Введение

В последнее время в связи с улучшением организации помощи пациентам с черепно-мозговой травмой, созданием эффективных методик интенсивной терапии тяжелых поражений мозга различного генеза отмечена тенденция к увеличению количества пациентов, вышедших из комы в бессознательное состояние — вегетативное состояние, или синдром ареактивного бодрствования (ВС/САБ). При ВС/САБ отсутствуют признаки осознания пациентом себя и окружающего мира: нет осознанных, повторяющихся целенаправленных ответов на слуховые, зрительные, тактильные или болевые стимулы; не восстанавливается цикл сон – бодрствование, при этом функциональная активность гипоталамуса и ствола головного мозга достаточна для поддержания спонтанного дыхания и адекватной гемодинамики [1–3]. Внимание ученых, занимающихся проблемой хронического нарушения сознания (ХНС), направлено на поиск критериев благоприятного исхода, а также эффективных методов лечения. Опубликовано много результатов исследования функционирования мозга у пациентов с ХНС с применением самых современных методик нейровизуализации (функциональный режим магнитно-резонансной томографии, позитронно-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой и т. д.), нейрофизиологических методов. Однако изучению гуморальной регуляции у пациентов с ХНС уделяется недостаточное внимание.

Одна из немногочисленных работ по изучению гормональных изменений у пациентов, находящихся в ВС, опубликована в 1989 г. Н.Р. Vogel et al. исследовали 24-часовой профиль гормона роста, пролактина и кортизола у 11 пациентов (9 мужчин) с хроническим ВС и здоровых добровольцев. У пациентов с хроническим ВС была выше концентрация кортизола, наблюдалось меньше высокоамплитудных пиков гормона роста, отмечены более высокие базальные концентрации гормона роста, повышенный уровень пролактина. Двухдневная ритмичность секреции кортизола сохранялась, но акрофазы были более рассредоточены. Визуальный осмотр отдельных кривых показал, что иногда пики гормона роста, пролактина и кортизола регистрировали синхронно. Авторы сделали вывод, что, несмотря на выявленные отклонения, эндокринная функция гипоталамуса была сохранена у обследованных больных в ВС [4].

Недостаточно изучены причины нарушения менструального цикла у женщин с ХНС, прогностическое значение восстановления менструального цикла у пациенток, которые еще не проявляют признаков сознания. Клинические наблюдения показывают, что за некоторый период до или во время восстановления сознания менструальный цикл нормализуется.

Целью данного обзора являлось изучение взаимосвязи регуляции половых стероидных гормонов и секреции нейротрансмиттеров.

Процесс репродукции у человека регулируют сложные нейроэндокринные механизмы.

До середины XX в. исследователи считали, что нервная и эндокринная система функционируют изолированно. G.W. Harris [5] в 1948 г. сформулировал гипотезу, согласно которой нормальное функционирование репродуктивной системы возможно лишь при условии интегрированного контроля нервных и гуморальных сигналов. Единство нервной и гормональной регуляции обеспечивают анатомические и функциональные связи гипоталамуса и гипофиза. Гипоталамо-гипофизарная система ответственна за поддержание гомеостаза организма, адаптацию к факторам внешней среды и выживание во время стресса.

Теория нейросекреции

Развитие теории нейросекреции привело к включению в сферу нейроэндокринологии концепции выделения любых продуктов секреции из нейронов [6]. Фундаментальный принцип нейробиологии заключается в том, что все нейроны центральной нервной системы через синапсы принимают сигналы от других клеток. Они образуют потенциалы действия, приводящие к выбросу нейротрансмиттеров и нейромодуляторов в синапсы, образованные полисинаптическими нейронами. Нейросекреция — это фундаментальная концепция в понимании механизмов контроля поведения и поддержания гомеостаза [7].

Наиболее изучены эффекты половых стероидных гормонов на развивающийся головной мозг, обеспечивающие формирование функциональных половых диморфизмов, необходимых для выработки правильного репродуктивно ориентированного поведения в дальнейшем [8].

Некоторые нейропептиды способствуют секреции нескольких гормонов гипофиза. Например, тиреотропин-рилизинг гормон (ТРГ) увеличивает секрецию не только тиреотропного гормона (ТТГ), но и пролактина [9], а при некоторых условиях способен индуцировать секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ) [10] и гормона роста. Соматостатин ингибирует секрецию гормона роста, ТТГ и широкого спектра негипофизарных гормонов. Основной ингибитор секреции пролактина — дофамин, который взаимодействует с рилизинг-гормоном, гормоном роста и ТРГ, контролирует секрецию гормона роста и ТТГ соответственно [11]. Некоторые гипоталамические гормоны действуют синергично, например, кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ) и вазопрессин совместно активируют секрецию гипофизарного АКТГ.

Механизм обратной связи гипоталамо-гипофизарной системы

Механизмы регуляции лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов основаны на системе интеграции афферентных гипоталамических, гипофизарных и периферических сигналов. Амплитуда и частота пульсирующей секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) формируют физиологические ритмы секреции ЛГ и ФСГ. На данный момент изучен лишь один рилизинг-фактор, регулирующий синтез ЛГ и ФСГ. Предполагают наличие второго специфичного для ФСГ рилизинг-пептида.

У пациентов с недостаточностью секреции ГнРГ гипоталамусом внутривенное введение ГнРГ провоцирует физиологический ритм секреции ЛГ. Известно, что выраженность секреторного ответа ЛГ на ГнРГ превышает таковую у ФСГ. При снижении частоты импульсной секреции ГнРГ увеличивается амплитуда секреции ЛГ. Увеличение частоты импульсной секреции ГнРГ выше пороговой (пик секреции достигается чаще чем каждые 2 ч) подавляет секреторный ответ ЛГ. Интервал между пиками секреции ЛГ составляет 55 мин, а пульсовая амплитуда — около 40 % базальной тонической секреции [11].

Изменения содержания гормонов в крови обуславливают обратную связь гипоталамо-гипофизарной системы. Механизм обратной связи может составлять как открытую, так и закрытую систему, обеспечивающую контроль функций эндокринных желез. Регуляция закрытых систем ограничена взаимодействием эндокринных желез. В открытых системах центральная нервная система воздействует на обратную связь. Влияние центральной нервной системы на системы контроля эндокринных функций, регулируемых по принципу обратной связи, изменяет их исходные установки или вводит элементы, способные активировать или подавлять контрольные элементы в составе закрытой петли [12].

Аксоны ГнРГ-секретирующих нейронов гипоталамуса идут к воротной кровеносной системе и на уровне срединного возвышения импульсно выбрасывают ГнРГ в воротный кровоток. В экспериментах на животных, у которых брали образцы крови одновременно из воротного и периферического кровотока, пики секреции ЛГ и ФСГ соотносились друг с другом приблизительно в пропорции 1 : 3 в большинстве физиологических ритмов секреции [13].

Поскольку у человека воротный кровоток недоступен для исследования, то для подтверждения пульсирующей природы секреции ЛГ многократно забирали образцы периферической крови через короткий интервал времени. При изучении патогенеза гипогонадотропной аменореи под руководством профессора В.В. Потина венозную кровь брали каждые 20 мин для определения содержания ФСГ, ЛГ и пролактина [14]. Оказалось, что у пациентов с гипогонадотропной аменореей нарушен механизм положительной обратной связи между яичниками и гипоталамо-гипофизарной системой, необходимый для развития доминантного фолликула и овуляции.

Таким образом, ритмичные колебания концентрации ЛГ используют в качестве косвенного доказательства активности ГнРГ-секреторной системы. Непрямую оценку секреции ГнРГ путем мониторинга колебаний концентрации ЛГ также применяют во многих исследованиях на животных при оценке факторов, регулирующих изменения активности репродуктивной нейроэндокринной системы. Секреция ФСГ, в отличие от ЛГ, не всегда носит пульсирующий характер. Когда секреция ФСГ пульсирующая, она лишь частично синхронизирована с колебаниями ЛГ [11].

При имплантации электродов в медиобазальные отделы гипоталамуса обезьян удалось зарегистрировать пики электрической активности, согласующиеся с пульсирующей секрецией ЛГ [15].

D.J. Spergel et al. для идентификации ГнРГ-секретирующих нейронов в срезах гипоталамической ткани трансгенных мышей поместили зеленым флюорохромом промотор гена ГнРГ [16]. Анализ срезов головного мозга показал, что меченные зеленым участки были ограничены областями, в которых распределены нейроны ГнРГ: обонятельной луковицей, терминальной частью ганглия, медиальными и латеральными перегородочными ядрами, центром Брока, преоптической зоной, ретрохиазмальной и латеральной областями гипоталамуса, супраоптическим и дугообразным ядрами. Центральным в сфере репродуктивной нейроэндокринологии остается вопрос о том, что побуждает ГнРГ-секретирующие нейроны к выбросу этого рилизинг-фактора. Исследования с использованием линии клонированных ГнРГ-секретирующих нейронов продемонстрировали, что эти нейроны, будучи выращенными в культуре, могут формировать

пульсовой характер секреции ГнРГ. Это предполагает способность ГнРГ-секретирующих нейронов к генерации импульсов [17].

В экспериментальной работе [18] после разрушения гипоталамуса и ГнРГ-секретирующих нейронов собственную секрецию замещали экзогенным пульсирующим введением ГнРГ. Было отмечено, что различные частоты колебаний концентрации ГнРГ могут изменять соотношение эпизодов высвобождения ЛГ и ФСГ, при этом изменяется и молекулярная структура гонадотропинов.

Отрицательная обратная связь гипоталамо-гипофизарной системы

Большую часть времени гипоталамо-гипофизарная система отрицательно обратно связана с половыми стероидными гормонами. При хирургическом удалении половых желез или фармакологическом подавлении нормальной секреции стероидных гормонов выражено увеличивается секреция ЛГ и ФСГ [19]. Подобную ситуацию наблюдают в менопаузе у женщин, когда развитие фолликулов и образование эстрадиола и прогестерона первоначально снижается, а затем полностью прекращается.

Отрицательная обратная связь со стороны стероидных гормонов может также реализовываться на уровне гипофиза. Эстрадиол, соединяясь с рецепторами гипофиза, подавляет синтез и секрецию ЛГ и ФСГ, уменьшает чувствительность гипофизарных гонадотрофов к воздействиям ГнРГ. В одном из исследований макакам-резус повреждали ядра гипоталамуса, вызывая дефицит эндогенного ГнРГ. У животных снижалась секреция эндогенного гонадотропина. Затем макакам искусственно вводили ГнРГ в пульсирующем режиме, индуцируя секрецию гонадотропинов. После инфузии эстрадиола значительно снижалась выраженность ответа гипофиза на воздействие ГнРГ и уменьшалась секреция гонадотропинов [20]. Таким образом, стероидные гормоны могут прямо воздействовать на гипофиз по механизму отрицательной обратной связи [19].

Положительная обратная связь гипоталамо-гипофизарной системы

По принципу положительной обратной связи эстрадиол может действовать на гипофиз, приводя к массивной секреции ЛГ и ФСГ из гипофиза. В каждом менструальном цикле отмечен один овуляторный пик гонадотропинов.

Данный эффект обусловлен ответом на прогрессивно увеличивающуюся концентрацию эстрадиола образующегося в процессе развития доминантного фолликула в поздней фолликулярной фазе менструального цикла.

Экспериментально показано, что высокая концентрация эстрадиола в крови необходима для реализации его эффектов по механизму положительной обратной связи и стимуляции залпового выброса гонадотропинов. Овуляторный пик гонадотропинов регистрируют уже через 18 ч после введения супрафизиологической дозы эстрадиола. Секреция гонадотропинов посредством эстрадиола регулируется на уровне гипоталамуса и гипофиза. Увеличение чувствительности гипофиза к воздействию ГнРГ под влиянием эстрадиола обусловлено увеличением синтеза новых рецепторов ГнРГ и потенцированием его эффектов благодаря перестройкам пострецепторного звена путей передачи сигнала и механизмов активации гонадотрофов [6]. У грызунов на уровне гипоталамуса эстрадиол действует как «центр подъема» — индуцирует овуляторный пик секреции ГнРГ. Повреждения в участках, прилежащих к медиальному преоптическому полю, вблизи от передней спайки и перегородочного комплекса, блокируют способность эстрадиола индуцировать залповую секрецию ГнРГ у этих видов животных, при этом не предотвращают развития его эффектов по механизму отрицательной обратной связи [18].

Ключевые механизмы, опосредующие переключение от отрицательной к положительной обратной связи со стороны эстрогенов, до конца не установлены. Предполагают важную роль индукции эстрогенами различных транскрипционных факторов и рецепторов [19]. Эстрогены оказывают двухфазное действие на гипоталамические ГАМК-эргические нейроны, влияют на ГнРГ-секретирующие нейроны.

Рецепторы стероидных гормонов

Рецепторы стероидных гормонов обнаружены в большинстве структур головного мозга. В исследовании на мышах были выявлены участки головного мозга, связывающие меченные изотопом эстрогены. Установлена высокая концентрация эстрогеновых рецепторов в преоптическом поле и вентромедиальном отделе гипоталамуса. Дальнейшие исследования локализации эстрогеновых рецепторов с использованием иммуногистохимической гибридизации *in situ* подтвердили насыщенность эстрогено-

выми рецепторами гипоталамуса, миндалин, ядер перегородки, ядер терминальной пластинки, медиальной части ядра одиночного пути и латеральной части околоножкового ядра [21]. В 1986 г. из предстательной железы крыс был выделен новый представитель суперсемейства рецепторов стероидных гормонов, в высокой степени гомологичный классическому эстрогеновому рецептору. В исследованиях при помощи гибридизации *in situ* оценивали локализацию матричной РНК данного эстрогенового рецептора. Оказалось, что эти рецепторы присутствуют как в полушариях большого мозга, так и в стволе мозга. Наиболее интенсивная экспрессия зарегистрирована в преоптическом поле, ядре терминальной полоски, паравентрикулярном ядре и супраоптическом ядре гипоталамуса, миндалине и II–VI слоях мозговой коры [22]. Экспрессия специфических рецепторов прогестерона индуцируется эстрогенами в гипоталамических отделах головного мозга, в том числе в преоптическом поле, вентролатеральных ядрах и в воронково-дугообразном ядре. Доказано, что прогестероновые рецепторы экспрессируются и в других отделах головного мозга [23]. В исследованиях, посвященных картированию зон экспрессии андрогеновых рецепторов, было показано значительное перекрывание участков распределения андрогеновых и эстрогеновых рецепторов повсеместно в головном мозге. Наибольшая плотность андрогеновых рецепторов обнаружена в ядрах гипоталамуса. Передняя доля гипофиза также содержит рецепторы для всех видов стероидных гормонов [24].

Влияние стероидных гормонов на гонадотропин-релизинг гормоны

Стероидные гормоны существенно влияют на пульсирующую секрецию ГнРГ и гонадотропина посредством воздействия как на гипоталамус, так и на гипофиз. В гипоталамусе эстрадиол, прогестерон и тестостерон могут снижать частоту импульсов секреции ГнРГ и уменьшать его поступление в воротный кровоток — это закрытая петля отрицательной обратной связи [25]. Вероятно, воздействие стероидных гормонов на частоту пульсирующей секреции ГнРГ обусловлено влиянием стероидных гормонов на другие нервные структуры, передающие афферентные импульсы к ГнРГ-секретирующим нейронам. Например, прогестерон-зависимый механизм отрицательной обратной связи, влияющий на секрецию

ГнРГ у приматов, опосредован бета-эндорфин-секретирующими нейронами гипоталамуса, действующими преимущественно через опиоидные рецепторы. Если совместно с прогестероном вводят антагонист опиоидных рецепторов, действие прогестерона на секрецию ГнРГ по механизму отрицательной обратной связи блокируется.

Механизм действия лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов

Структурное сходство ЛГ и ФСГ заключается в идентичной альфа-субъединице. Специфические особенности гормонов определяются бета-субъединицей. Именно бета-субъединицы придают рецепторную специфичность интактному гормону. Перед секрецией гонадотропинов к терминальным участкам каждой молекулы присоединяются сахара [26], которые включают сиаловые кислоты, галактозу, N-ацетилглюкозамин и маннозу. Продолжительность гликозилирования ЛГ и ФСГ важна для физиологической активности этих гормонов [26]. Выделяют различные формы гонадотропинов: гонадотропины с более длительным периодом полураспада содержат дополнительные сиаловые кислоты, гонадотропины с меньшим количеством сиаловых кислот оказывают более мощное воздействие на свои рецепторы. Процесс гликозилирования ЛГ и ФСГ регулируется как частотой импульсов ГнРГ, так и механизмом обратной связи со стороны гормонов яичников на уровне гипофиза. Например, редкие импульсы ГнРГ, наблюдаемые в процессе развития фолликулов, вызывают более выраженное гликозилирование ФСГ, что обеспечивает длительную гормональную активацию растущих фолликулов. В отличие от этого частые импульсы ГнРГ, возникающие непосредственно перед увеличением содержания гонадотропинов в середине цикла, приводят к снижению степени гликозилирования ФСГ, что способствует образованию более активных молекул, но с более коротким периодом действия — только на время овуляции [27].

Гонадотропин-релизинг-гормон-секретирующие нейроны

Многие нейротрансмиттерные системы ствола головного мозга, лимбической системы и других зон гипоталамуса передают информацию к ГнРГ-секретирующим нейронам. Эти афферентные структуры включают нейроны и нервные волокна, содержащие норадрена-

лин, дофамин, серотонин, ГАМК, глутамат, эндогенные опиоидные пептиды, нейропептид Y (НПУ), галанин и ряд других пептидных нейротрансмиттеров. Глутамат и норадреналин стимулируют репродуктивную систему, в то время как ГАМК и эндогенные опиоидные пептиды подавляют активность ГнРГ-секретирующих нейронов. ГнРГ-секретирующие нейроны окружены глиальными клетками, небольшая часть их поверхности доступна для формирования синаптических контактов с афферентными нейронами. Изменения концентрации и количественного соотношения стероидных гормонов влияют на степень «укрытия» ГнРГ-секретирующих нейронов глиальными клетками. Этот механизм может иметь большое значение в регуляции притока афферентных импульсов к ГнРГ-секретирующим нейронам [28]. Некоторые глиальные клетки секретируют биологически активные вещества, в том числе трансформирующий фактор роста альфа и простагландин E₂, способные изменять активность ГнРГ-секретирующих нейронов.

Глутаматергические и ГАМК-эргические нейроны

Глутаматергические и ГАМК-эргические нейроны играют основную роль в возбудимости нейронов ГнРГ [29]. По-видимому, все нейроны ГнРГ экспрессируют функциональные рецепторы AMPA, GABA_A и GABA_B с субпопуляциями, содержащими NMDA и каинатные рецепторы [29]. При этом активация рецепторов GABA ингибирует электрическую возбудимость нейронов ГнРГ [30], активация ионотропных рецепторов глутаматергических и ГАМК-эргических нейронов является возбуждающей [31]. Несмотря на то что аминокислотные передатчики могут оказывать глубокое влияние на электрическую возбудимость нейронов ГнРГ, их физиологическое значение не определено.

Во многих исследованиях изучали влияние глутамата и рецептора ГАМК на секрецию гонадотропинов *in vivo*. Были предложены ключевые роли для аминокислотных передатчиков в начале полового созревания [32], при генерации пульсирующих и импульсных режимов секреции ЛГ [33] и в сезонные изменения рождаемости [34]. Однако, поскольку все нейроны экспрессируют ионотропные ГАМК- и глутаматные рецепторы, было трудно оценить функциональное влияние передачи сигналов аминокислот непосредственно на нейрон ГнРГ.

При исследованиях микроинфузии *in vivo* предпринимались попытки модулировать занятость ГАМК-рецепторов в непосредственной близости от тел нейронных клеток ГнРГ [35]. Кроме того, исследования с использованием мышей с нейрон-селективной делецией ГнРГ или нокдауном рецепторов GABA_A и NMDA также не смогли дать четкого представления о физиологической роли прямой передачи аминокислотных сигналов в нейроне ГнРГ [36].

Системы нейропептидов

Описаны две новые системы нейропептидов. Первым открытием стало выявление нейропептида кисспептина (или метастина) [37]. Функциональные изменения, связанные с данным нейропептидом, вызывают гипогонадотропный гипогонадизм. Кисспептин экспрессируется в субпопуляциях нейронов дугообразного ядра гипоталамуса и вентральных отделах перивентрикулярного ядра гипоталамуса, сопряженных с ГнРГ-секретирующими нейронами. Экспрессия кисспептина регулируется эстрадиолом и тестостероном и активизируется при наступлении пубертата. Введение кисспептина в желудочки головного мозга вызывает ответную секрецию ГнРГ и гонадотропинов [38–40].

Вторым открытием стал галанин-подобный пептид (ГАПП), экспрессирующийся преимущественно в ядрах гипоталамуса. Галанин-подобный пептид — мощный центральный стимулятор секреции гонадотропинов, участвующий в формировании полового поведения у крыс. Он может восстанавливать репродуктивную функцию, нарушенную в связи с сахарным диабетом и гипоинсулинемией [41]. Кисспептин- и ГАПП-эргические нейроны служат мишенями для лептина и могут участвовать в механизме регуляции полового созревания и репродуктивной функции.

Период полового созревания

В период полового созревания снижается трансинаптическое ингибирование нейрональной системы, регулирующей ГнРГ-секретирующие нейроны, и возрастает приток стимулирующих афферентных импульсов. В исследованиях на макаках-резус показано, что содержание ГАМК в гипоталамусе снижается в раннем периоде полового созревания и что блокирование ГАМК-эргической афферентной иннервации перед началом периода полового созревания путем интрагипоталамического

введения «антисмысловых» олигодезоксинуклеотидов, блокирующих ответственные за синтез ГАМК ферменты, приводит к преждевременной активации ГнРГ-секретирующих нейронов [42].

Субпопуляция глутаматных рецепторов в гипоталамусе увеличивается в период полового созревания. Предполагают, что снижение содержания ГАМК в пубертате может быть вызвано увеличением глутаматергической передачи. Введение N-метил-d1-аспарагиновой кислоты макакам-резус в препубертатном периоде может вызвать преждевременное половое созревание [43]. Увеличение стимулирующей афферентной иннервации ГнРГ-секретирующих нейронов обусловлено увеличением содержания норадреналина и нейропептида Y в период полового созревания [43]. В период полового созревания в стимуляции ГнРГ-стимулирующих нейронов также участвуют факторы роста, действующие опосредованно через секрецию простагландинов из глиальных клеток [43].

Репродуктивная функция и стресс

Многие физические стрессорные факторы, такие как ограничение энергии, физическая активность, психические и температурные стрессы, инфекции, боль, травмы, способны подавлять активность репродуктивной системы [44]. Если воздействие стресса непродолжительное, происходит быстрое кратковременное падение концентрации циркулирующих гонадотропинов и половых стероидных гормонов [45]. Длительные периоды значительного стресса могут вызывать серьезные нарушения репродуктивной функции, характеризующиеся низким уровнем гонадотропинов и половых стероидов в крови [46]. Стресс уменьшает активность репродуктивной системы посредством подавления эффектов воздействия ГнРГ на гипофиз. Во всех исследованиях введение экзогенного ГнРГ приводило к регрессу последствий стресс-индуцированного снижения секреции половых гормонов. Несмотря на то что нейрональные пути подавления активности ГнРГ-секретирующих нейронов при многих формах стресса неизвестны, механизм развития стресс-индуцированной супрессии репродуктивной функции при некоторых формах внешних воздействий стал более понятен.

В эксперименте на крысах стресс индуцировали электрическим ударом по задней конечности [47], у приматов вызывали иммунный стресс инъекцией ИЛ-1 альфа [48]. В резуль-

тате этих воздействий подавление секреции гонадотропинов было обратимо при введении антагониста КРГ. Это позволяет предположить, что секреция КРГ опосредует влияние стрессов (удар электрическим током, введение ИЛ-1) на ГнРГ-секретирующие нейроны. В других исследованиях продемонстрировано, что налоксон (антагонист опиоидных рецепторов) способен купировать стресс-индуцированную супрессию секреции гонадотропина у обезьян. Однако при супрессии секреции гонадотропинов, происходящей во время инсулин-индуцированной гипогликемии, налоксон неэффективен [49]. При метаболических стрессах изменения нейронального контроля со стороны репродуктивной системы опосредуют множество других регуляторных факторов.

Различные источники энергии могут регулировать функции репродуктивной системы. Блокирование клеточного потребления этих веществ может подавлять секрецию гонадотропинов и снижать активность половых желез [50]. Лептин также может видоизменять активность репродуктивной системы. Мутантные мыши с недостаточностью лептина или дефектными рецепторами лептина бесплодны. Однако фертильность у мышей *ob/ob* может быть восстановлена путем введения лептина [51]. В некоторых ситуациях введение лептина приводит к регрессу последствий недостаточного питания [52]. Рецепторы лептина обнаружены в различных популяциях нейронов, особенно в НПУ- и кинесептидергических, влияющих на функции репродуктивной системы.

Психогенная аменорея

Менструальный цикл у молодых небеременных может прерываться и без сопутствующих аномалий строения и функционирования головного мозга, гипофиза и яичников [53, 54]. Налоксон и налтрексон могут индуцировать овуляцию у некоторых пациенток с психогенной аменореей, которая, вероятно, обусловлена избыточной секрецией эндогенных опиоидов [54].

Лептин, синтезируемый жировыми клетками, может выступать как главный медиатор между периферическими энергетическими запасами и гипоталамическими регуляторными центрами [55]. Исследования на приматах продемонстрировали роль энергетического дефицита в патогенезе аменореи, связанной с бегом на длинные дистанции [56]. Индуцированная физической активностью и психогенная амено-

рея может неблагоприятно сказываться на здоровье женщин в связи с развитием на ее фоне дефицита эстрогенов и остеопении [57].

Патогенез нормогонадотропной ановуляции

В настоящее время наиболее распространенной формой нарушения репродуктивной функции у женщины является нормогонадотропная недостаточность яичников, которая характеризуется неизменным базальным уровнем ФСГ в крови и может быть обусловлена экстрагонадными и овариальными факторами [58]. У женщин с нормогонадотропной недостаточностью яичников фолликулярный аппарат сохранен и способен поддерживать продукцию эстрадиола на уровне, превышающем пороговый для запуска механизма отрицательной обратной связи между яичниками и гипофизом [59]. Овариальная недостаточность при этом может быть вызвана несостоятельностью доминантного фолликула, уровень секреции эстрадиола которым недостаточен для реализации интактного механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом.

Нормогонадотропная первично-овариальная недостаточность

Исследования, проведенные под руководством В.В. Потина, позволили сформулировать представление о существовании нормогонадотропной первично-яичниковой недостаточности, в основе которой лежит сниженная продукция эстрогенов развивающимися фолликулами [60, 61]. Основным методом диагностики этой патологии является проба с экзогенным эстрадиолом, в процессе которой модулируется предовуляторный подъем эстрадиола и исследуется реакция гипоталамо-гипофизарной системы на этот подъем. Возрастание уровня ЛГ в крови пациенток с нормогонадотропной недостаточностью яичников до 20 МЕ/л и более на четвертый день пробы с эстрадиолом указывает на интактность механизма положительной обратной связи яичников и гипофиза и на участие первично-овариальных факторов в развитии этой патологии.

Гормональная недостаточность яичников, связанная с дефицитом массы тела

Получены данные об отсутствии изменений в содержании гонадотропинов и пролактина в крови пациенток с аменореей, вызванной дефицитом массы тела, в ответ на внутривенное

введение налоксона, что противоречит представлению о ведущей роли усиления опиоид-ергического тонуса гипоталамуса в патогенезе овариальной недостаточности, связанной с дефицитом массы тела [62]. Выраженность нарушений в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе и чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к положительному обратному влиянию эстрадиола зависят от степени потери массы тела и длительности аменореи [14, 63, 64]. У 43,9 % пациенток с овариальной недостаточностью, обусловленной дефицитом массы тела, развивается вторичный поликистоз яичников [69]. Установлено зависимое от продолжительности аменореи снижение минеральной плотности костной ткани у пациенток с дефицитом массы тела [63]. Потеря массы тела вызывает торможение гонадотропной функции гипофиза, повреждение механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом и снижение продукции эстрадиола яичниками [14, 63, 64]. Базальный уровень гонадотропинов в крови больных гипогонадотропной аменореей, связанной с дефицитом массы тела, снижается преимущественно за счет уменьшения амплитуды и частоты импульсной секреции, в первую очередь ЛГ [63, 64]. Обнаружено повышение содержания бета-эндорфина в крови пациенток с аменореей, связанной с дефицитом массы тела [62].

Гипогонадотропная недостаточность яичников

У больных с гипогонадотропной аменореей нарушается механизм положительной обратной связи между яичниками и гипоталамо-гипофизарной системой, необходимый для развития доминантного фолликула и овуляции, при сохранении механизма отрицательной обратной связи. Выброс гонадотропинов, индуцируемый экзогенным эстрадиолом, пропорционален их исходному уровню и закономерно снижается при увеличении длительности аменореи. Высокая чувствительность гипоталамических центров к ингибирующему влиянию эстрадиола является одним из факторов, способствующих нарушению ритмичности импульсной секреции люлиберина нейросекреторными ядрами гипоталамуса [64].

Показана гетерогенность синдрома гипогонадотропной аменореи и изучена эпидемиология различных форм гипогонадотропной аменореи. В структуре причин гипогонадотроп-

ной аменореи преобладают «функциональные» формы гипогонадотропной аменореи, относительно низок удельный вес больных изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом и органическими поражениями гипоталамо-гипофизарной системы. Гипогонадотропная аменорея, связанная с гипоталамическими нарушениями, выявлена у 91,1 % больных, снижение массы тела — у 52,2 %, психоэмоциональные перегрузки — у 29,2 %, гиперпролактинемия — у 20,5 %, изолированный гипогонадотропный гипогонадизм — у 10,6 % [63]. Получены данные, что снижение чувствительности гонадотрофов гипофиза к экзогенному люлиберину у большинства больных вторичной гипогонадотропной аменореей обратимо и не может рассматриваться в качестве безусловного показателя первично-гипофизарного поражения [63].

Изучение механизмов обратной связи между яичниками и гипофизом у женщин с различными формами гормональной недостаточности яичников

Отрицательная связь реализуется на уровне гипоталамуса в виде усиления секреции гонадолиберина при снижении уровня эстрогенов в крови ниже порогового. Положительная связь проявляется кратковременным усилением секреции гонадотропинов гипофизом в ответ на резкое повышение уровня эстрогенов в крови. При искусственном моделировании предовуляторного подъема эстрогенов в крови с помощью экзогенного эстрадиола можно проверить интактность или повреждение механизмов как отрицательной (снижение уровня ЛГ в крови), так и положительной обратной связи (последующий подъем ЛГ в крови) [61].

Заключение

Как видно из приведенных данных, несмотря на накопленные знания, механизмы регуляции гипоталамо-гипофизарной системы активно изучаются и в настоящее время.

У пациенток с ХНС возможно развитие всех перечисленных выше механизмов нарушения нейроэндокринной регуляции, приводящих к отсутствию одного из самых базовых гормональных циклов — менструального. Наиболее очевидными причинами нарушения овариальной функции могут быть низкая масса тела, которая достаточно часто наблюдается у пациенток с ХНС, и формирование устойчивой стресс-реакции, которая клинически проявля-

ется длительно сохраняющейся симпатикотонией. Работы, проведенные научными сотрудниками РНХИ им. А.Л. Поленова, показали, что у обследованных женщин в ВС отсутствовал определенный эндокринный фон, характерный для этой категории пациенток [65]. Выявлены нарушения ритмов секреции некоторых гормонов, в частности, кортизола, которые можно считать характерным гормональным нарушением для больных в ВС, особенно с последствиями черепно-мозговой травмы. По-видимому, нарушение овариальной функции — единственный вариант гормональных нарушений, наиболее устойчиво проявляющихся у данной категории больных. Возможно, понимание механизмов, лежащих в основе данных нарушений, откроет новые перспективы для разработки патогенетически обоснованной гормономодулирующей заместительной терапии, что позволит улучшить исходы в виде восстановления сознания у пациенток с ХНС.

Литература

1. Vincent JL. Annual update in intensive care and emergency medicine 2012. Vol. 2012. Springer Nature Switzerland AG. Part of Springer Nature; 2019. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-25716-2>.
2. Кондратьева Е.А., Яковенко И.В. Вегетативное состояние: этиология, патогенез, диагностика и лечение. — СПб.: РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 2014. — 361 с. [Kondrat'yeva EA, Yakovenko IV. Vegetativnoye sostoyaniye: etiologiya, patogenez, diagnostika i lecheniye Saint Petersburg: Rossiyskiy nauchno-issledovatel'skiy neyrokhirgicheskii institut im. prof. A.L. Polenova; 2014. 361 p. (In Russ.)]
3. Кондратьева Е.А., Авдюнина И.А., Кондратьев А.Н., и др. Определение признаков сознания и прогнозирования исхода у пациентов в вегетативном состоянии // Вестник РАМН. — 2016. — Т. 71. — № 4. — С. 273–280. [Kondratyeva EA, Avdunina IA, Kondratyev AN, et al. Vegetative state: difficulty in identifying consciousness and predicting outcome. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(4):273-280. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vramn728>.
4. Vogel HP, Kroll M, Fritschka E, Quabbe HJ. Twenty-four-hour profiles of growth hormone, prolactin and cortisol in the chronic vegetative state. *Clin Endocrinol*. 1990;33(5):631-643. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1990.tb03902.x>.
5. Harris GW. Neural control of the pituitary gland. *Physiol Rev*. 1948;28(2):139-179. <https://doi.org/10.1152/physrev.1948.28.2.139>.
6. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Эндокринология по Вильямсу. Нейроэндокринология / пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Рид Элсивер, 2010. — 472 с. (Серия: Эндокринология по Вильямсу). [Kronenberg GM, Melmed Sh, Polonski KS, Larsen PR. Williams Textbook of endocrinology. 11th edition. Transl. from English, ed. by I.I. Dedov, G.A. Mel'nicenko. Moscow: Rid Elsilver; 2010. 472 p. (Series: Endokrinologiya po Vil'yamsu). (In Russ.)]
7. Поленов А.Л. Гипоталамическая нейросекреция. — Л.: Наука, 1968. — 159 с. [Polenov AL. Gipotalamicheskaya neyrosekretsiya. Leningrad: Nauka; 1968. 159 p. (In Russ.)]
8. Кудряшова Е.К., Масель А.С., Нагорная И.И., Никитина И.Л. Роль генетических, гормональных и внешнесредовых факторов в процессах половой дифференцировки мозга // Артериальная гипертензия. — 2015. — Т. 21. — № 1. — С. 40–47. [Kudryashova EK, Masel AS, Nagornaya II, Nikitina IL. The role of genetic, hormonal and environmental influences on sexual differentiation of the brain. *Arterial'naiia gipertenziia*. 2015;21(1):40-47. (In Russ.)]
9. Kanasaki H, Oride A, Mijiddorj T, Kyo S. Role of thyrotropin-releasing hormone in prolactin-producing cell models. *Neuropeptides*. 2015;54:73-77. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2015.08.001>.
10. De Groef B, van der Geyten S, Darras VM, Kühn ER. Role of corticotropin-releasing hormone as a thyrotropin-releasing factor in non-mammalian vertebrates. *Gen Comp Endocrinol*. 2006;146(1):62-68. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2005.10.014>.
11. Liu H, Polotsky AJ, Grunwald GK, Carlson NE. Bayesian analysis improves pulse secretion characterization in reproductive hormones. *Syst Biol Reprod Med*. 2018;64(1):80-91. <https://doi.org/10.1080/19396368.2017.1411541>.
12. Завадовский М.М. Динамика развития организма. — М.: Огиз, 1931. — 475 с. [Zavadovskiy MM. Dinamika razvitiya organizma. Moscow: Ogiz; 1931. 475 p. (In Russ.)]
13. Clarke IJ, Cummins JT. The temporal relationship between gonadotropin releasing hormone (GnRH) and luteinizing hormone (LH) secretion in ovariectomized ewes. *Endocrinology*. 1982;111(5):1737-1739. <https://doi.org/10.1210/endo-111-5-1737>.
14. Сиклицкая Т.Ю. Патогенез, клиника и диагностика гипогонадотропной аменореи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1992. — 25 с. [Siklitskaya TYu. Patogenez, klinika i diagnostika gipogonadotropnoy amenorei. [dissertation abstract] Saint Petersburg; 1992. 25 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000076592>. Ссылка активна на 14.12.2019.
15. Mori Y, Nishihara M, Tanaka T, et al. Chronic recording of electrophysiological manifestation of the hypothalamic gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity in the goat. *Neuroendocrinology*. 1991;53(4):392-395. <https://doi.org/10.1159/000125746>.
16. Spergel DJ, Kruth U, Hanley DF, et al. GABA-and glutamate-activated channels in green fluorescent protein-tagged gonadotropin-releasing hormone neurons in transgenic mice. *J Neurosci*. 1999;19(6):2037-2050. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.19-06-02037.1999>.

17. Martinez de la Escalera G, Choi AL, Weiner RI. Generation and synchronization of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) pulses: intrinsic properties of the GT1-1 GnRH neuronal cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(5):1852-1855. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.5.1852>.
18. Bishop W, Kalra PS, Fawcett CP, et al. The effects of hypothalamic lesions on the release of gonadotropins and prolactin in response to estrogen and progesterone treatment in female rats. *Endocrinology*. 1972;91(6):1404-1410. <https://doi.org/10.1210/endo-91-6-1404>.
19. Levine JE, Chappell PE, Schneider JS, et al. Progesterone receptors as neuroendocrine integrators. *Front Neuroendocrinol*. 2001;22(2):69-106. <https://doi.org/10.1006/frne.2001.0210>.
20. Fares F. The role of O-linked and N-linked oligosaccharides on the structure-function of glycoprotein hormones: development of agonists and antagonists. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1760(4):560-567. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2005.12.022>.
21. Simerly RB, Chang C, Muramatsu M, Swanson LW. Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cell in the rat brain: an *in situ* hybridization study. *J Comp Neurol*. 1990;294(1):76-95. <https://doi.org/10.1002/cne.902940107>.
22. Bethea CL, Brown NA, Kohama SG. Steroid regulation of estrogen and progesterone receptor messenger ribonucleic acid in monkey hypothalamus and pituitary. *Endocrinology*. 1996;137(10):4372-4383. <https://doi.org/10.1210/endo.137.10.8828498>.
23. Brock O, De Mees C, Bakker J. Hypothalamic expression of oestrogen receptor α and androgen receptor is sex-, age- and region-dependent in mice. *J Neuroendocrinol*. 2015;27(4):264-276. <https://doi.org/10.1111/jne.12258>.
24. Plant TM. Gonadal regulation of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone release in primates. *Endocr Rev*. 1986;7(1):75-88. <https://doi.org/10.1210/edrv-7-1-75>.
25. Nakai Y, Plant TM, Hess DL, et al. On the sites of the negative and positive feedback actions of estradiol in the control of gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Endocrinology*. 1978;102(4):1008-1014. <https://doi.org/10.1210/endo-102-4-1008>.
26. Chappel SC, Ulloa-Aguirre A, Coutifaris C. Biosynthesis and secretion of follicle-stimulating hormone. *Endocr Rev*. 1983;4(2):179-211. <https://doi.org/10.1210/edrv-4-2-179>.
27. Rodriguez EM, Blazquez JL, Pastor FE, et al. Hypothalamic tanycytes: a key component of brain-endocrine interaction. *Int Rev Cytol*. 2005;247:89-164. [https://doi.org/10.1016/S0074-7696\(05\)47003-5](https://doi.org/10.1016/S0074-7696(05)47003-5).
28. Plant TM. Neurobiological bases underlying the control of the onset of puberty in the rhesus monkey: a representative higher primate. *Front Neuroendocrinol*. 2001;22(2):107-139. <https://doi.org/10.1006/frne.2001.0211>.
29. Iremonger KJ, Benediktsson AM, Bains JS. Glutamatergic synaptic transmission in neuroendocrine cells: basic principles and mechanisms of plasticity. *Front Neuroendocrinol*. 2010;31(3):296-306. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2010.03.002>.
30. Zhang C, Bosch MA, Rønnekleiv OK, et al. Gamma-aminobutyric acid B receptor mediated inhibition of gonadotropin-releasing hormone neurons is suppressed by kisspeptin-G protein-coupled receptor 54 signaling. *Endocrinology*. 2009;150(5):2388-2394. <https://doi.org/10.1210/en.2008-1313>.
31. Yin C, Ishii H, Tanaka N, et al. Activation of A-type gamma-amino butyric acid receptors excites gonadotrophin-releasing hormone neurones isolated from adult rats. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(5):566-575. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01697.x>.
32. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev*. 2001;22(1):111-151. <https://doi.org/10.1210/edrv.22.1.0418>.
33. Ping L, Mahesh VB, Bhat GK, Brann DW. Regulation of gonadotropin-releasing hormone and luteinizing hormone secretion by AMPA receptors. Evidence for a physiological role of AMPA receptors in the steroid-induced luteinizing hormone surge. *Neuroendocrinology*. 1997;66(4):246-253. <https://doi.org/10.1159/000127245>.
34. Jansen HT, Cutter C, Hardy S, et al. Seasonal plasticity within the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) system of the ewe: changes in identified GnRH inputs and glial association. *Endocrinology*. 2003;144(8):3663-3676. <https://doi.org/10.1210/en.2002-0188>.
35. Herbison AE, Dyer RG. Effect on luteinizing hormone secretion of GABA receptor modulation in the medial preoptic area at the time of proestrous luteinizing hormone surge. *Neuroendocrinology*. 1991;53(3):317-320. <https://doi.org/10.1159/000125735>.
36. Потин В.В. Волны гонадотропинов и диагностика гормональной недостаточности яичников // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – Т. 53. – № 1. – С. 73–76. [Potin VV. Waves of gonadotropins and diagnostics of hormonal insufficiency of ovaries. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2004;53(1):73-76. (In Russ.)]
37. Seminara SB. Metastin and its G protein-coupled receptor, GPR5: critical pathway modulating GnRH secretion. *Front Neuroendocrinol*. 2005;26(3-4):131-138. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2005.10.001>.
38. Dungan HM, Clifton DK, Steiner RA. Minireview: kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology*. 2006;147(3):1154-1158. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1282>.
39. Яромлинская М.И., Ганбарли Н.Ф., Айламазян Э.К. Значение кистепептина в регуляции функции репродуктивной системы // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65. – № 6. – С. 4–18. [Yarmolinskaya MI, Ganbarli NF, Aylamazyan EK. Role of kisspeptin in regulation of reproductive function. *Journal of obstetrics and*

- women's diseases. 2016;65(6):4-18. (In Russ.]. <https://doi.org/10.17816/JOWD6564-18>.
40. Stoyanovitch AG, Johnson MA, Clifton DK, et al. Galanin-like peptide rescues reproductive function in the diabetic rat. *Diabetes*. 2005;54(8):2471-2476. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.8.2471>.
 41. Cameron JL. Stress and behaviorally induced reproductive dysfunction in primates. *Semin Reprod Endocrinol*. 1997;15(1):37-45. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1067966>.
 42. Gay VL, Plant TM. Sustained intermittent release of gonadotropin-releasing hormone in the prepubertal male rhesus monkey induced by N-methyl-d1-aspartic acid. *Neuroendocrinology*. 1988;48(2):147-152. <https://doi.org/10.1159/000125002>.
 43. Fukusumi S, Fujii R, Hinuma S. Recent advances in mammalian RFamide peptides: the discovery and functional analyses of PrRP, RFRPs and QRFP. *Peptides*. 2006;27(5):1073-1086. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2005.06.031>.
 44. Ojeda SR, Ma YJ, Lee BJ, Prevot V. Glia-to-neuron signaling and the neuroendocrine control of female puberty. *Recent Prog Horm Res*. 2000;55:197-223.
 45. Lachelin GC, Yen SS. Hypothalamic chronic anovulation. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;130(7):825-831. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(78\)90017-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(78)90017-0).
 46. Rivier C, Rivier J, Vale W. Stress-induced inhibition of reproductive functions: role of endogenous corticotropin-releasing factor. *Science*. 1986;231(4738):607-609. <https://doi.org/10.1126/science.3003907>.
 47. Feng YJ, Shalts E, Xia LN, et al. An inhibitory effect of interleukin-1a on basal gonadotropin release in the ovariectomized rhesus monkey: reversal by a corticotropin-releasing factor antagonist. *Endocrinology*. 1991;128(4):2077-2082. <https://doi.org/10.1210/endo-128-4-2077>.
 48. Chen MD, O'Byrne KT, Chiappini SE, et al. Hypoglycemic "stress" and gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity in the rhesus monkey: role of the ovary. *Neuroendocrinology*. 1992;56(5):666-673. <https://doi.org/10.1159/000126291>.
 49. Wade GN, Schneider JE. Metabolic fuels and reproduction in female mammals. *Neurosci Biobehav Rev*. 1992;16(2):235-272. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(05\)80183-6](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(05)80183-6).
 50. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombination leptin. *Nat Genet*. 1996;12(3):318-320. <https://doi.org/10.1038/ng0396-318>.
 51. Schneider JE, Zhou D, Blum RM. Leptin and metabolic control of reproduction. *Horm Behav*. 2000;37(4):306-326. <https://doi.org/10.1006/hbeh.2000.1590>.
 52. Warren MP, Fried JL. Hypothalamic amenorrhea. The effect of environmental stresses on the reproductive system: a central effect of the central nervous system. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(3):611-629. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(05\)70204-8](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70204-8).
 53. Yen SS. Female hypogonadotropic hypogonadism. Hypothalamic amenorrhea syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1993;22(1):29-58. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(18\)30179-8](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(18)30179-8).
 54. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leprin and reproduction: a review. *Fertil Steril*. 2002;77(3):433-444. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)03010-2](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)03010-2).
 55. Williams NI, Helmreich DL, Parfitt DB, et al. Evidence for a causal role of low energy availability in the induction of menstrual cycle disturbances during strenuous exercise training. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(11):5184-5193. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.11.8024>.
 56. Hobart JA, Smucker DR. The female athlete triad. *Am Fam Physician*. 2000;61(11):3357-3364.
 57. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Петрова Д.В. Объемные образования гипоталамической области и нарушения центральной регуляции гомеостаза // Ожирение и метаболизм. – 2014. – Т. 11. – № 3. – С. 42–50. [Dzeranova LK, Pigarova EA, Petrova DV. Space-occupying lesions of the hypothalamic region and disorders of the central regulation of homeostasis. *Obesity and Metabolism*. 2014;11(3):42-50. (In Russ.]. <https://doi.org/10.14341/OMET2014342-50>.
 58. Айламазян Э.К., Потин В.В., Свечникова Ф.А., Ниаури Д.А. Патогенез нормогонадотропной ановуляции // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1994. – № 1. – С. 46–55. [Aylamazyan EK, Potin VV, Svechnikova FA, Niauri DA. Patogenez normogonadotropnoy anovulyatsii. *Vestnik Rossiiskoi assotsiatsii akusherov-ginekologov*. 1994;(1):46-55. (In Russ.)]
 59. Аганезов С.С. Реакция лактотропной и гонадотропной функции гипофиза на рецепторный опиоидный антагонист налоксон у женщин с нормогонадотропной и гипогонадотропной аменореей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1996. – 22 с. [Aganezov SS. Reaktsiya laktotropnoy i gonadotropnoy funktsii gipofiza na retseptornyy opioidnyy antagonist nalokson u zhenshchin s normogonadotropnoy i gipogonadotropnoy amenoreyey. [dissertation] Saint Petersburg; 1996. 22 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000093624>. Ссылка активна на 14.12.2019.
 60. Потин В.В., Рулев В.В., Свечникова Ф.А., и др. Нормогонадотропная первично-яичниковая недостаточность // Проблемы эндокринологии. – 1990. – Т. 36. – № 4. – С. 83–87. [Potin VV, Rulev VV, Svechnikova FA, et al. Normogonadotropnaya pervichno-yaichnikovaya nedostatochnost'. *Problemy endokrinologii*. 1990;36(4):83-87. (In Russ.)]
 61. Ниаури Д.А. Патогенез, клиника, диагностика и принципы лечения нормогонадотропной недостаточности яичников: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1995. – 34 с. [Niauri DA. Patogenez, klinika, diagnostika i printsipy lecheniya normogonadotropnoy nedostatochnosti yaichnikov. [dissertation abstract] Saint Petersburg; 1995. 34 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000076527>. Ссылка активна на 14.12.2019.

62. Рулев В.В. Бета-эндорфин в патогенезе гиперпролактинемической аменореи и аменореи, связанной с дефицитом массы тела: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1989. – 19 с. [Rulev VV. Beta-endorfin v patogeneze giperprolaktinemeskoy amenorei i amenorei, svyazannoy s defitsitom massy tela. [dissertation abstract] Leningrad; 1989. 19 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000005054>. Ссылка активна на 14.12.2019.
63. Абдулкадырова З.К. Эффективность эстроген-гестагенных препаратов у больных с овариальной недостаточностью, связанной с дефицитом массы тела // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2006. – № 2. – С. 103–110. [Abdulkadyrova ZK. The efficiency of the estrogen-gestagene medicines of the patients with ovarian insufficiency associated with weight-loss. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Medicina*. 2006;(2):103-110. (In Russ.)]
64. Земченкова И.Г., Потин В.В., Свечникова Ф.А. Импульсная секреция гонадотропинов у больных с различными формами аменореи // Проблемы эндокринологии. – 1992. – Т. 38. – № 3. – С. 28–37. [Zemchenkova IG, Potin VV, Svechnikova FA. Impul'snaya sekreciya gonadotropinov u bol'nyh s razlichnymi formami amenorei. *Problemy endokrinologii*. 1992;38(3):28-37. (In Russ.)]
65. Кондратьева Е.А., Дрягина Н.В., Айбазова М.И., и др. Прогнозирование исхода хронического нарушения сознания на основании определения некоторых гормонов и натрийуретического пептида // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16. – № 6. – С. 16–22. [Kondratieva EA, Dryagina NV, Aybazova MI, et al. Prognosis of prolonged disorders of consciousness outcome based on the determination of certain hormones and natriuretic peptide. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2019;16(6):16-22. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-6-16-22>.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Алина Олеговна Иванова — младший научный сотрудник отдела гинекологической эндокринологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-0792-3337>. **E-mail:** ivanova_ao93@mail.ru.

Мария Игоревна Ярмолинская — д-р мед. наук, профессор РАН, руководитель отдела эндокринологии репродукции, руководитель центра «Диагностика и лечение эндометриоза». ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; профессор кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>. SPIN-код: 3686-3605. Scopus Author ID: 7801562649. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Alina O. Ivanova — MD, Junior Researcher. The Department of Gynecological Endocrinology, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-0792-3337>. **E-mail:** ivanova_ao93@mail.ru.

Maria I. Yarmolinskaya — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Endocrinology of Reproduction, Head of the Diagnostics and Treatment of Endometriosis Center. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>. SPIN-code: 3686-3605. Scopus Author ID: 7801562649. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Наталья Николаевна Ткаченко — канд. биол. наук, заведующая лабораторией эндокринологии отдела эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-6189-3488>. Web of Science Researcher ID: K-1734-2018. РИНЦ Author ID: 678294. **E-mail:** liberin@mail.ru.

Екатерина Анатольевна Кондратьева — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы изучения минимального сознания РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, член научной панели по комам и хроническим нарушениям сознания Европейской академии неврологии. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-6362-6543>. SPIN-код: 6966-3270. **E-mail:** eak2003@mail.ru.

Natalia N. Tkachenko — PhD, Head of the Laboratory of Endocrinology. The Department of Endocrinology of Reproduction, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-6189-3488>. Web of Science Researcher ID: K-1734-2018. RSCI Author ID: 678294. **E-mail:** liberin@mail.ru.

Ekaterina A. Kondratyeva — MD, PhD, Leading Researcher, Head of the Minimal Consciousness Study Group, Member of the European Academy of Neurology. Russian Research Neurosurgical Institute named after Prof. A.L. Polenov, V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-6362-6543>. SPIN-code: 6966-3270. **E-mail:** eak2003@mail.ru.