

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. А.И. ЕВДОКИМОВА  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

---

*На правах рукописи*

ИЛОВАЙСКАЯ

Ирэна Адольфовна

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ  
У ЖЕНЩИН С ЦЕНТРАЛЬНЫМ ГИПОГОНАДИЗМОМ**

**14.01.30 – Геронтология и гериатрия**

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

ЛАЗЕБНИК Леонид Борисович

доктор медицинских наук, профессор

Москва - 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	19
1.1 Внерепродуктивные эффекты половых стероидов в организме женщины ....	19
1.1.1 Сердечно-сосудистая система.....	19
1.1.2 Минеральный обмен и состояние костной ткани.....	23
1.1.3 Центральная нервная система.....	25
1.1.4 Качество жизни.....	29
1.2 Состояние репродуктивной системы женщины и старение женского организма... ..	31
1.2.1 Женская репродуктивная система в аспекте старения .....	31
1.2.2 Стадии старения женской репродуктивной системы .....	35
1.3 Современные представления о центральном гипогонадизме у женщин .....	38
1.3.1 Этиология центрального женского гипогонадизма .....	40
1.3.2 Клинические проявления центрального женского гипогонадизма .....	44
Заключение к главе 1 .....	46
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ .....	48
2.1 Клиническая характеристика больных.....	48
2.2 Методы обследований.....	54
2.3 Дизайн исследования .....	59
2.4 Критерии преждевременного старения и оценка биологического возраста у женщин с центральным гипогонадизмом.....	61
2.5 Статистическая обработка данных .....	63
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ .....	64
3.1 Феномен преждевременного старения у пациенток с центральным гипогонадизмом .....	64
3.1.1 Клиническая симптоматика.....	64
3.1.2 Характеристика гормональных отклонений.....	70
3.1.3 Метаболические нарушения.....	74
3.1.4 Состояние минеральной плотности кости .....	85
3.1.5 Качество жизни.....	91

3.1.6 Обоснование феномена преждевременного старения у молодых женщин с центральным гипогонадизмом.....	93
Заключение к подглаве 3.1 .....	97
3.2 Факторы, влияющие на проявления преждевременного старения при центральном женском гипогонадизме .....	99
3.2.1 Диагностические критерии центрального гипогонадизма при идиопатическом варианте заболевания .....	99
3.2.2 Органическое поражение гипоталамо-гипофизарной области.....	107
3.2.3 Сопутствующие виды недостаточности гипофизарных гормонов, помимо центрального гипогонадизма.....	110
3.2.4 Отсутствие спонтанного пубертата .....	114
Заключение к подглаве 3.2 .....	117
3.3 Определение стадии старения репродуктивной системы при центральном женском гипогонадизме .....	119
Заключение к подглаве 3.3 .....	122
3.4 Регресс клинических и гормонально-метаболических проявлений преждевременного старения на фоне лечения половыми стероидами.....	124
3.4.1 Динамика клинических проявлений.....	124
3.4.2 Динамика гормональных показателей.....	126
3.4.3 Динамика метаболических показателей.....	128
3.4.4 Изменение минеральной плотности кости.....	131
3.4.5 Изменение качества жизни.....	131
3.4.6 Изменение признаков преждевременного старения на фоне проводимого лечения в общей группе пациенток с центральным гипогонадизмом .....	132
Заключение к подглаве 3.4 .....	134
3.5 Клинико-патогенетические варианты преждевременного старения при центральном гипогонадизме у женщин .....	136
3.5.1 Диагностические критерии клинико-патогенетических вариантов преждевременного старения.....	136

3.5.2 Эффективность терапии $17\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном при редуцированном клинико-патогенетическом варианте преждевременного старения .....	140
3.5.3 Эффективность терапии $17\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном при расширенном клинико-патогенетическом варианте преждевременного старения.....	143
Заключение к подглаве 3.5 .....	147
Глава 4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	149
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	157
ВЫВОДЫ.....	159
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	163
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	164
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	166
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	205

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования**

Под преждевременным старением подразумевается любое – частичное или более общее – ускорение темпов старения, приводящее к «опережению» индивидуумом среднего уровня старения своей возрастной группы [8, 12, 13, 44, 50]. Одним из основных проявлений физиологического старения у женщин является менопауза – прекращение менструальной функции вследствие своевременного истощения овариального фолликулярного запаса. Согласно современной классификации стадий старения женской репродуктивной системы (STages of Reproductive Aging of Women – STRAW+10), основными клинико-гормональными критериями физиологической менопаузы являются: стойкая аменорея в течение 12 мес. и более, отсутствие антральных фолликулов по данным эхографического исследования яичников, выраженное снижение антимюллера гормона (АМГ), повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)  $>25$  мЕ/л [66, 80, 81].

Помимо органов репродуктивной системы, ключевыми точками приложения действия эстрогенов являются костно-мышечная, сердечно-сосудистая и центральная нервная система [6, 20, 66, 80, 81, 91, 262, 291]. Поэтому в условиях гипоэстрогемии в постменопаузе у женщин в 1,5 раза и более ускоряются темпы появления таких признаков старения, как ожирение, атерогенная дислипидемия, метаболические заболевания скелета, увеличение жесткости сосудистой стенки и концентрации провоспалительных цитокинов, уменьшение силового индекса и снижение качества жизни [1, 5, 6, 7, 20, 53, 66, 78, 80, 81, 123, 129, 138, 291].

По данным эпидемиологических исследований у большинства здоровых женщин менопауза наступает в 50-52 года [65, 98, 147, 160, 226, 291]. Прекращение овариальной функции у женщины в возрасте до 45 лет без гормональной терапии половыми стероидами приводит к повышению нейрокогнитивных расстройств, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в также общей смертности по сравнению с женщинами, получающими в таких случаях менопаузальную гормональную терапию или прекративших менструировать в возрасте

50-52 года [125, 156, 225, 318, 321]. Это является примером ускорения темпов старения при сокращении периода эстрогенной насыщенности женского организма. Поэтому прекращение менструальной функции на фоне истощения яичников у женщины в возрасте 40-48 лет называют ранней менопаузой, а в возрасте до 40 лет – преждевременной менопаузой [65, 66, 291]. Сокращение длительности репродуктивного периода у женщины является значимым предиктором сокращения продолжительности жизни [53, 317, 318], что также указывает на то, что снижение уровня половых стероидов является фактором ускорения процессов старения.

Одной из причин стойкой гипоэстрогемии у женщин в репродуктивном возрасте является нарушение гонадотропной функции гипофиза – центральный (гипогонадотропный) гипогонадизм. Это относительно редкое состояние, которое выявляется примерно у 10% женщин с первичной аменореей [242, 329] и у 35% женщин со вторичной аменореей [249]. Атерогенные изменения липидного спектра, сниженная минеральная плотность кости, отмечаются у пациенток с этим заболеванием чаще, чем в общей популяции [6, 9, 21, 22, 24, 249]. Более того, наличие декомпенсированной гонадотропной недостаточности является независимым фактором риска повышения смертности [315]. Однако проблема преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом до сих пор не рассматривалась.

Изучение стадий старения репродуктивной функции при центральном женском гипогонадизме группой международных экспертов названо приоритетным направлением научной деятельности [171, 172]. Стандартные критерии стадий старения репродуктивной системы STRAW+10 к пациенткам этой группы неприменимы, т.к. при центральном женском гипогонадизме повреждается гипоталамо-гипофизарное звено репродуктивной системы и никогда не будет отмечаться повышение уровня ФСГ, несмотря на наличие персистирующей аменореи [171, 172]. Поэтому необходим поиск других оснований для определения стадий старения репродуктивной системы при центральном гипогонадизме.

На сегодняшний день не предложено комплексного подхода к диагностике преждевременного старения при центральном гипогонадизме, и не изучены его

возможные клинико-патогенетические варианты, не разработан индивидуализированный подход к комплексному лечению преждевременного старения, ассоциированного с гонадотропной недостаточностью. Таким образом, выявление признаков преждевременного старения женского организма при центральном гипогонадизме на основе комплекса клинических и гормонально-метаболических нарушений являются актуальной современной научной проблемой.

### **Цель исследования**

Разработать алгоритм комплексной диагностики и предложить дифференцированный подход к коррекции клинических и гормонально-метаболических маркеров преждевременного старения у пациенток с центральным гипогонадизмом.

### **Задачи исследования**

1. Изучить, систематизировать клинические, гормональные и биохимические проявления центрального гипогонадизма у молодых женщин и соотнести их с феноменом преждевременного старения.
2. Сравнить клинические и гормонально-метаболические проявления центрального гипогонадизма у пациенток молодого возраста с аналогичными показателями здоровых женщин сходного возраста и здоровых женщин старшего возраста с физиологической постменопаузой, для оценки биологического возраста пациенток с центральным гипогонадизмом.
3. Определить влияние морфофункционального состояния гипоталамо-гипофизарной области, наличия других гипофизарных недостаточностей, и времени формирования заболевания (до или после пубертата) на спектр и выраженность клинических и гормонально-метаболических проявлений преждевременного старения при центральном гипогонадизме у женщин.
4. Разработать критерии определения стадии старения репродуктивной системы у женщин с центральным гипогонадизмом.

5. Изучить влияние гормональной терапии 17 $\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном на клинические и гормонально-метаболические признаки преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом.
6. Структурировать клинико-патогенетические варианты преждевременного старения при центральном женском гипогонадизме и охарактеризовать их особенности.
7. Предложить дифференцированный подход к коррекции клинических и гормонально-метаболических маркеров преждевременного старения у пациенток с центральным гипогонадизмом.

### **Научная новизна**

- Впервые в результате комплексного обследования пациенток показано, что центральный гипогонадизм у женщин молодого календарного возраста приводит к преждевременному старению, которое характеризуется нейровегетативными и психоэмоциональными нарушениями, гипоэстрогемией и гипоандрогемией, гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией, дефицитом минеральной плотности кости на фоне повышения костного метаболизма, а также снижением качества жизни;
- Впервые продемонстрировано, что биологический возраст женщин с центральным гипогонадизмом значительно опережает их молодой/зрелый календарный возраст и соответствует биологическому возрасту средней/пожилой возрастной группы;
- Впервые показано, что выраженность клинических и гормонально-метаболических проявлений преждевременного старения при центральном гипогонадизме у женщин зависит от морфофункционального состояния гипоталамо-гипофизарной области, наличия других гипофизарных недостаточностей, и времени формирования заболевания (до или после пубертата);
- Впервые показано, что у женщин с центральным гипогонадизмом для определения стадии старения репродуктивной системы необходимо использовать такие клинико-anamнестические факторы, как время

формирования заболевания (до или после пубертата) и состояние гипоталамо-гипофизарной области (наличие или отсутствие органического поражения), но не стандартные гормональные и ультразвуковые критерии STRAW+10;

- Впервые предложены новые обозначения стадий старения репродуктивной системы у женщин с центральным гипогонадизмом: «полное выпадение репродуктивного периода» для пациенток с отсутствием спонтанного пубертата (при первичной аменорее) и «центральная менопауза» для пациенток с необратимым прекращением менструальной функции на фоне органического поражения гипоталамо-гипофизарной системы;
- Впервые в патогенезе центрального гипогонадизма у женщин без органических нарушений гипоталамо-гипофизарной системы доказана роль нарушений экспрессии мРНК генов, ответственных за центральную регуляцию репродуктивной системы;
- Впервые обосновано лечение половыми стероидами 17 $\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном в циклическом режиме у женщин с центральным гипогонадизмом как патогенетическая лечебно-профилактическая стратегия, направленная против преждевременного старения;
- Впервые выделены 2 клиничко-патогенетических варианта преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом: «расширенный» (включающий широкий спектр клинических, гормональных и метаболических нарушений, ассоциированный с гипоестрогемией и выраженной гипоандрогемией) и «редуцированный» (включающий менее выраженные клинические и гормонально-метаболические нарушения, и ассоциированный с гипоестрогемией и незначительной гипоандрогемией);
- Впервые показана необходимость дифференцированного подхода к лечению признаков преждевременного старения у пациенток с центральным гипогонадизмом и различными клиничко-патогенетическими вариантами преждевременного старения: при «редуцированном» варианте клинические и гормонально-метаболические маркеры преждевременного старения полностью купируются на фоне лечения 17 $\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном; в то время как при «расширенном» варианте клинические и гормонально-метаболические

показатели улучшаются, но сохраняются отличия от здоровых женщин той же возрастной группы.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Систематизация клинических и гормонально-метаболических патологических отклонений, выявляемых у женщин с центральным гипогонадизмом, позволила впервые научно обосновать наличие феномена преждевременного старения при этом заболевании.

Сравнительная характеристика клинических и гормонально-метаболических нарушений, выявляемых у женщин молодого возраста с центральным гипогонадизмом и у женщин среднего/пожилого возраста с физиологической постменопаузой, позволила выявить сходство этих состояний, что доказывает опережение биологического возраста при центральном гипогонадизме.

Анализ клинических и гормонально-метаболических маркеров преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом показал, что органические изменения гипоталамо-гипофизарной системы и ассоциированный с ними множественный дефицит гипофизарных гормонов усугубляют частоту и выраженность нейровегетативных, психоэмоциональных и генитоуринарных нарушений, прибавку массы тела, гипоандрогенемию, липидные нарушения и снижение качества жизни, в то время как отсутствие пубертата способствует прибавке массы тела, усугубляет гипоплазию органов репродуктивной системы и снижение МПК осевого скелета.

Изучение клинико-anamнестических факторов центрального гипогонадизма позволило обосновать особенности определения стадии старения репродуктивной системы у женщин с центральным гипогонадизмом, которое должно проводиться на основании состояния гипоталамо-гипофизарной области (наличие или отсутствие органического поражения) и времени формирования заболевания (до или после пубертата), без учета стандартных критериев STRAW+10.

Оценка результатов длительного лечения (от 12 до 73 мес.)  $17\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном в циклическом режиме позволила отметить регресс признаков преждевременного старения: улучшение клинической симптоматики,

положительную динамику показателей жирового и минерального обмена, прибавку минеральной плотности кости, улучшению качества жизни. На основе полученных результатов впервые была обоснована необходимость эстрогенно-гестагенной терапии как лечебно-профилактической стратегии, направленной против клинических и гормонально-метаболических проявлений преждевременного старения, выявляемых у женщин с центральным гипогонадизмом.

Комплекс полученных клинических, гормональных и биохимических данных позволил впервые структурировать 2 клинико-патогенетических варианта преждевременного старения у пациенток с центральным гипогонадизмом – «редуцированный» и «расширенный». Для обоих вариантов характерны гипоестрогемия, гипоплазия органов репродуктивной системы, активация костного обмена и снижение МПК. Помимо этого, «редуцированный» вариант включает менее выраженные клинические нарушения, незначительную гипоандрогенемию, умеренную гиперхолестеринемию, которые полностью купируются на фоне лечения 17β-эстрадиолом и дидрогестероном; характерен для пациенток без органического поражения гипоталамо-гипофизарной области. В то время как «расширенный» вариант включает широкий спектр клинических нарушений, выраженную гипоандрогенемию со снижением тестостерона и ДГЭАС, гиперхолестеринемию и гипертриглицеридемию, которые частично редуцируются на фоне гормональной терапии; характерен для пациенток с органическими повреждениями гипофиза.

### **Методология и методы исследования**

Были изучены и обобщены данные отечественных и зарубежных клинических исследований, посвященные изучению закономерностей преждевременного старения женского организма, а также клинико-диагностических особенностей центрального женского гипогонадизма. На основе проанализированных данных были сформулированы цели и задачи данной диссертационной работы, разработан дизайн исследования:

- первый этап – поперечное исследование, изучение клинических, биохимических и гормональных особенностей пациенток с центральным женским гипогонадизмом в сравнении со здоровыми женщинами разных возрастных групп;
- второй этап – проспективное исследование эффективности и безопасности гормонального лечения преждевременного старения у пациенток с центральным женским гипогонадизмом.

Дизайн исследования был одобрен на заседании Межвузовского комитета по этике (протокол № 02-14 от 27.02.2014).

Объектами исследования стали 176 пациенток молодого/зрелого календарного возраста с гипогонадизмом, обусловленным нарушением секреции гонадотропинов, которые представляют собой группу женщин; диагноз центрального гипогонадизма был подтвержден на основании комплексного клинического и лабораторно-инструментального исследования. Женщины с центральным гипогонадизмом представляют собой модель преждевременной гипоестрогенемии. Для того, чтобы выявить у них признаки старения, было проведено сравнение с двумя контрольными группами – 53 здоровые женщины аналогичного календарного возраста без нарушений менструального цикла составили первую группу (модель физиологической эстрогенной насыщенности), и 58 здоровых женщин среднего/пожилого календарного возраста с физиологической менопаузой в анамнезе составили вторую группу (т.е. модель физиологической возрастной гипоестрогенемии). В процессе работы были использованы различные методы исследования:

- клинические (общий осмотр с измерением антропометрических показателей, гинекологический осмотр, опросник качества жизни),
- лабораторные (определение биохимических показателей липидного и минерального обмена, а также ферментов печени, расширенное гормональное тестирование, определение экспрессии мРНК генов, отвечающих за работу репродуктивной системы),

- инструментальные (ультразвуковое исследование органов малого таза, остеоденситометрия, магнитно-резонансная томография хиазмально-селлярной области).

Математическая обработка данных проводилась с использованием современных методов вариационной статистики для непараметрических данных.

### **Положения, выносимые на защиту**

- Женщины молодого возраста (медиана возраста 25 лет) с центральным гипогонадизмом характеризуются высокой частотой психоэмоциональных, нейровегетативных и генитоуринарных расстройств, повышением индекса массы тела, гипоэстрогенемией и гипоандрогенемией, гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией, дефицитом костной массы, а также снижением качества жизни на фоне инволюции органов репродуктивной системы с утратой менструальной и детородной функций, что доказывает наличие феномена преждевременного старения при центральном гипогонадизме у женщин.
- Состояние женщин молодого возраста (медиана возраста 25 лет) с центральным гипогонадизмом характеризуется комплексом клинических и гормонально-метаболических нарушений, не характерных для здоровых женщин сходного возраста, но сопоставимых с характеристиками здоровых женщин, находящихся в физиологической постменопаузе (медиана 56 лет), что свидетельствует об опережении биологического возраста у пациенток с центральным гипогонадизмом.
- При центральном женском гипогонадизме можно выделить 2 клинико-патогенетических варианта преждевременного старения:
  - «редуцированный» – характеризуется низкой частотой клинических проявлений, гипоэстрогенемией, гиперхолестеринемией, нарушениями минерального обмена и потерей минеральной плотности кости (МПК), часто выявляется у пациенток без органических изменений гипоталамо-гипофизарной области;
  - «расширенный» – характеризуется высокой частотой и большей выраженностью клинических нарушений, и – в дополнение к вышеописанным признакам – прибавкой массы тела, гипоандрогенемией,

гипертриглицеридемией; наблюдается у пациенток с органическими изменениями гипоталамо-гипофизарной области, и другими видами гипофизарной недостаточности.

- Терапия 17 $\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном при центральном гипогонадизме у женщин приводит к полному (при редуцированном клинико-патогенетическом варианте) или частичному (при расширенном клинико-патогенетическом варианте) регрессу признаков преждевременного старения, и должна считаться основой антивозрастного лечения.

### **Степень достоверности результатов**

Высокая степень достоверности научных выводов и положений основана на достаточном по количеству клиническом материале, современных методах клинического и лабораторно-инструментального обследования, а также оптимальной статистической обработке данных. Объем выборки пациентов соответствует поставленным целям и задачам. Полученные результаты исследования проанализированы с помощью традиционных методов описательной статистики с использованием вариационного, дисперсионного, системного многофакторного анализа с позиции доказательной медицины. Результаты работы обсуждены и положительно оценены на многих российских и зарубежных форумах.

### **Апробация результатов**

Результаты работы были доложены в виде устных докладов на российских и международных конференциях: 1я Московская научно-практическая конференция по геронтологии и гериатрии (Москва, 2014); 16й Мировой конгресс по гинекологической эндокринологии (Италия, 2014); IVй Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: Казанские чтения» (Казань, 2014); Пй Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: сибирские чтения» (Новосибирск, 2014); 14й Европейский конгресс по внутренним болезням (Россия, 2015); 11й Европейский конгресс по гинекологии (Чехия, 2015); 10й Национальный конгресс терапевтов

(Россия, 2015); 17й Мировой конгресс по гинекологической эндокринологии (Италия, 2016); IIIя Московская научно-практическая конференция по геронтологии и гериатрии (Москва, 2016); Пй Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Московские чтения» (Москва, 2017); IVя Московская научно-практическая конференция по геронтологии и гериатрии (Москва, 2017); IIIя Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2017); 18й Мировой конгресс по гинекологической эндокринологии (Италия, 2018); Пй Терапевтический форум «Междисциплинарный больной» (Москва, 2018); 15й Мировой конгресс по антивозрастной и эстетической медицине (Монако, 2018).

Апробация диссертации состоялась 12 октября 2018 г. на совместном заседании кафедр поликлинической терапии, эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, факультетской терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского».

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты работы внедрены и активно применяются в клинической работе для ведения пациенток с центральным гипогонадизмом в ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского», ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». Кроме того, результаты исследования внедрены в учебный процесс и применяются при обучении слушателей на кафедре

поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, на кафедрах общей семейной практики (семейной медицины) с курсом гериатрии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского».

### **Личный вклад автора**

Автором лично проведен анализ литературных источников по теме исследования, самостоятельно сформулированы цели и задачи исследования, разработан дизайн исследования, проведен отбор больных для включения в исследование, лично проведено общеклиническое обследование.

Автором лично обобщены данные проведенного лабораторно-инструментального обследования, заполнена база данных обследованных женщин. статистическая обработка данных, анализ и научное обоснование полученных результатов. Автором лично разработан алгоритм обследования пациенток с центральным гипогонадизмом для выявления признаков преждевременного старения, обоснована необходимость патогенетического лечения преждевременного старения половыми стероидами, сформулированы показания к такому лечению. Автором лично разработаны критерии оценки клинко-патогенетического варианта преждевременного старения.

Некоторые фрагменты диссертационного исследования выполнены совместно с сотрудниками кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедры эндокринологии и кафедры акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского», кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедры генетики биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». Результаты

этих исследований отражены в совместных публикациях и докладах. Личный вклад автора оценивается в 95%.

### **Связь темы диссертации**

#### **с планом основных научно-исследовательских работ университета**

Работа выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Номер государственной регистрации темы – 0120090610, проблема 16.00, шифр 036-18.

### **Соответствие паспорту специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.30 – «Геронтология и гериатрия» по нескольким областям:

- 2. Изучение процесса старения и старости. Основные механизмы физиологического, преждевременного, патологического старения, процессы антистарения. Разработка методов определения биологического возраста.*
- 3. Морфологические и функциональные возрастные особенности органов и систем. Роль различных факторов в развитии старческих изменений в организме и механизмах формирования старческой полипатии.*
- 4. Разработка принципов профилактической геронтологии и гериатрии, методов и средств в профилактике преждевременного старения и продления жизни.*

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 29 печатных работ, из которых 21 публикация в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки России или приравненных к ним (цитируемые в Web of Science, Scopus).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения,

выводов и практических рекомендаций, списка литературы, а также приложения. Работа изложена на 210 страницах машинописного текста, содержит 31 таблицу и 31 рисунок. Список литературы содержит 369 источников, из них 85 российских и 284 зарубежных.

## Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Внерепродуктивные эффекты половых стероидов в организме женщины

Основными половыми стероидами женщины являются эстрогены, прогестерон и тестостерон. Помимо органов репродуктивной системы, ключевыми точками приложения действия эстрогенов, являются сердечно-сосудистая система [27; 262, 291], опорно-двигательный аппарат [91, 236], и центральная нервная система (ЦНС) [128, 319].

#### *1.1.1 Сердечно-сосудистая система*

Эстрогены оказывают разнонаправленное кардиопротективное действие, влияя на сердечно-сосудистую систему напрямую или опосредованно.

Во многих исследованиях, уже ставших классическими, было показано, что риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) повышается после наступления менопаузы, которая знаменует собой развитие гипоестрогенемии. В ходе 20-летнего когортного исследования Framingham Study было показано, что у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами того же возраста с пременопаузой в 2 раза повышается относительный риск ССЗ [27, 202]. При изучении когорты шведских женщин, относительный риск инфаркта миокарда составил 2,0 для женщин  $\leq 40$  лет в момент наступления менопаузы, 2,2 и 1,4 – для женщин  $\leq 45$  и  $\leq 50$  лет, соответственно (по сравнению с женщинами аналогичного возраста в пременопаузе) [225]. В исследовании Menstruating and Reproductive History Study, было отмечено, что для женщин с естественной и хирургической менопаузой, наступивших в возрасте 45 лет или ранее, риск инфаркта миокарда составил 3,2 и 2,7 соответственно по сравнению с женщинами с естественной менопаузой, наступившей в возрасте после 51 года [125]. Эти данные были подтверждены и в более поздних исследованиях [133, 262, 293].

Сосудистый эндотелий является одной из точек приложения эстрогенов, которые оказывают прямое влияние через геномные и внегеномные эффекты [27, 119, 159, 181, 263]. Активизация внегеномных эстрогеновых влияний приводит к повышению выработки эндотелиального оксида азота, оказывающего значимое сосудорасширяющее действие на периферические, – в том числе коронарные – артерии [27, 263]. Усиление эндотелиальной продукции оксида азота и простациклинов, ингибирующих агрегацию тромбоцитов, реализует положительные эффекты эстрогенов на сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза [27, 119, 263]. Снижение продукции оксида азота приводит к существенному повышению жесткости сосудистой стенки, которое наблюдается в постменопаузе и является одним из маркеров старения сердечно-сосудистой системы [1, 5, 53].

Эстрогены также оказывают влияние на углеводный и жировой обмены. На панкреатических  $\beta$ -клетках локализуются эстрогеновые рецепторы обоих типов [27, 271]. Активация ЭР $\alpha$  регулирует синтез и секрецию инсулина, пролиферацию  $\beta$ -клеток, и оказывает протективное действие в условиях оксидативного стресса [27, 244]. Доказано, что гипоестрогемия приводит к дисфункции панкреатических  $\beta$ -клеток [244, 271]. Эстрадиол влияет на адипоциты, препятствуя избыточному накоплению жировой ткани, стимулируя утилизацию свободных жирных кислот и подавляя печеночный глюконеогенез [151, 213]. В условиях гипоестрогемии снижается чувствительность к инсулину печени, мышечной и жировой тканей, повышается гликемия натощак, повышается риск развития сахарного диабета 2 типа [244].

Эстрогены участвуют в контроле над метаболизмом липидов. Снижение содержания эстрогенов в постменопаузе ассоциировано с повышением концентрации общего холестерина и триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также снижением концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [27, 211]. Даже у женщин одного возраста в постменопаузе отмечаются более высокие концентрации липидов по сравнению с перименопаузой [27, 290]. Метаболические изменения особенно выражены у женщин хирургической менопаузой по сравнению с женщинами с естественной менопаузой

[145]. Таким образом, необходимо учитывать не только время снижения уровня эстрогенов, но и вид менопаузы.

Применение эстрогенов в постменопаузе в различных исследованиях сопровождалось снижением концентраций общего холестерина и триглицеридов, и ЛПНП в сыворотке крови, что считается подтверждением антиатерогенного действия женских половых гормонов [143, 211, 300]. В двойном слепом рандомизированном исследовании у женщин в постменопаузе, получающих монофазную гормональную терапию в составе 1 мг 17 $\beta$ -эстрадиола и 2 мг диеногеста, отмечалось значимое снижение количества общего холестерина по сравнению с контрольной группой [143]. В других исследованиях было отмечено, что гормональная терапия приводила к снижению содержания холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и увеличению концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) в сыворотке крови, а также уменьшению количества абдоминального жира [218, 300]. Кроме того, у принимающих гормональную терапию женщин относительный риск развития сахарного диабета 2 типа составлял 0,7 (95% ДИ 0,6-0,9) [300].

В мета-анализе 107 исследований, анализирующих результаты применения менопаузальной гормональной терапии (МГТ), были отмечены положительные метаболические изменения на фоне МГТ: концентрации холестерина и атерогенных фракций липидов снижались в среднем на 16%, концентрация липопротеида А – в среднем на 25% [300]. С другой стороны, прием пероральных форм МГТ сопровождался повышением уровня С-реактивного белка примерно 37.6% [300], что может рассматривать как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Интересно, что такой провоспалительный эффект оказывается более выраженным при пероральной монотерапии эстрогенами, и частично нивелируется при комбинированной эстроген-гестагенной терапии [113]. Кроме того, пероральное применение эстрогенов оказывает прокоагуляционный эффект, с которым также связывают повышение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне менопаузальной гормональной терапии у женщин пожилого возраста с уже развившемся атеросклеротическим поражением сосудов [317]. Однако при применении трансдермальных форм эстрогенов концентрации С-

реактивного белка остаются неизменными, а также не отмечается повышения протромботической активности плазмы крови [113, 320].

Эффекты МГТ во многом зависят и от свойств прогестагенного компонента [25, 27, 170, 324]. Некоторые виды прогестагенов, особенно производные нор-стероидов с остаточной андрогенной активностью, могут блокировать положительные влияния эстрогенов на липидный обмен [27, 179]. Ряд прогестагенов обладают свойствами активировать глюкокортикоидные рецепторы, что может снижать синтез оксида эндотелиальными клетками, и, таким образом, уменьшать антиагрегаторный эффект [25, 27, 347]. Для длительной терапии предпочтительно выбирать гестаген без таких видов активности – например, дидрогестерон [272]. Результаты изучения жирового и углеводного обмена на фоне добавление дидрогестерона к 17 $\beta$ -эстрадиолу показали, что дидрогестерон не ослабляет, а усиливает положительные эффекты эстрогенов [27, 152, 165, 220, 325]. В исследовании «случай-контроль» было показано, что у женщин, применявших комбинацию «эстрадиол+дидрогестерон», относительные риски инфаркта миокарда, ишемического инсульта и венозной тромбэмболии не отличались от таковых у женщин, не применяющих МГТ, но были ниже по сравнению с женщинами, принимающими другие виды МГТ [165, 306]. Таким образом, добавление дидрогестерона к эстрогенам не снижает эффективность их действия на сердечно-сосудистую систему. Это было показано для комбинации дидрогестерона как с пероральными, так и с трансдермальными эстрогенами [220, 325].

По данным, полученным при обследовании женщин в пери- и постменопаузе, можно сделать заключение, что эстрогены оказывают антиатерогенное и ангиопротективное действие в случаях, когда ещё нет распространенного атеросклероза, однако увеличивают риск осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, если атеросклеротическое поражение уже существует [98, 123, 147, 165, 295].

При преждевременной / ранней менопаузе (в возрасте до 40-45 лет) также было показано значительное увеличение частоты кардио-метаболических нарушений у женщин молодого календарного возраста [61, 303, 326]. Эти

патологические изменения настолько значимы, что Международное общество по менопаузе рекомендует всем женщинам с преждевременной / ранней менопаузой получать менопаузальную гормональную терапию<sup>1</sup> как минимум до возраста 50-52 лет [98].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что показатели репродуктивного здоровья женщины – а именно длительность репродуктивного периода, регулярность менструального цикла, отсутствие периодов аменореи (т.е. персистирующей гипоестрогенемии) в течение репродуктивного периода – являются маркерами последующих кардиоваскулярных заболеваний [53, 240, 312]. Это можно рассматривать как клиническое доказательство важности влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, которое проявляется в разнообразных эффектах на микрососудистое русло, эндотелий сосудов, липидный и углеводный обмен.

Итак, влияние половых стероидов на сердечно-сосудистую систему многофакторно, и эффекты гормональной терапии зависят в том числе от дозы эстрогенов и особенностей гестагенного компонента, пути введения гормонов, времени начала лечения [27, 80, 81, 98, 240, 291, 312].

### ***1.1.2 Минеральный обмен и состояние костной ткани***

Эстрогены оказывают важное влияние на костный метаболизм. Они необходимы для формирования скелета и набора пика костной массы, являются участниками контроля над минеральным гомеостазом и костным ремоделированием [6, 91, 129]. Рецепторы к эстрогенам были обнаружены на поверхностных мембранах остеоцитов, остеокластов и остеобластов [129]. ЭРа и ЭРβ играют разную роль в регуляции функции остеобластов: через ЭРа опосредуется подавление костной резорбции [91, 180], через ЭРβ стимулируется активность остеобластов [91, 131].

Одной из точек приложения действия эстрогенов являются остеокласты в стадии ранней дифференцировки [91, 107]. Эстрогены могут оказывать прямое

---

<sup>1</sup> При отсутствии абсолютных противопоказаний

ингибирующее действие на синтез лизосомальных ферментов в остеокластах, тормозя таким образом костную резорбцию [91]. Основная роль в регуляции костного ремоделирования принадлежит системе RANKL/RANK/остеопротегерин [91, 109]. Связывание остеопротегерина с RANKL предотвращает связывание лиганда с RANK, и таким образом остеопротегерин является мощным антагонистом дифференцировки остеокластов [109]. В экспериментах с культурами клеток костных тканей было показано, что эстрадиол приводит к повышению экспрессии остеопротегерина и снижению экспрессии RANKL, и, таким образом, принимает непосредственное участие в регуляции костного метаболизма [228].

Имеются данные о положительном влиянии эстрогенов на формирование кости, обусловленное локальным увеличением продукции инсулиноподобного ростового фактора 1 типа (ИРФ-1) [267]. Кроме того, в экспериментальных исследованиях было показано, что дефицит эстрогенов ведет к уменьшению продукции кальцитонина и активных метаболитов витамина D, что в свою очередь усиливает костную резорбцию [91].

Положительное влияние гормональной терапии на костную ткань у женщин перименопаузального возраста было показано во многих исследованиях, систематических обзорах и мета-анализах [78, 138, 350].

Помимо важного влияния эстрогенов на состояние костной ткани у женщин репродуктивного возраста, нельзя исключать эффекты андрогенов. С одной стороны, андрогены могут влиять на костный обмен опосредованно, ароматизируясь в эстрогены, с другой – могут оказывать и прямое влияние на МПК [91]. У пациенток с гипопитуитаризмом была выявлена статистически значимая корреляция средней силы между концентрациями андрогенов (дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) и свободного тестостерона) и МПК в различных отделах скелета [253], что свидетельствует о клинической значимости влияния андрогенов на состояние костной ткани.

Изменения в метаболизме костной ткани может вызвать дефицит любого из тропных гормонов гипофиза, поэтому при гипопитуитаризме трудно выделить ведущий фактор развития снижения минеральной плотности кости и/или

нарушения её микроархитектоники [142, 246]. Тем не менее, данные литературы по развитию остеопении при гипопитуитаризме свидетельствуют о преимущественном влиянии недостаточности гормона роста, равно как и дефицита половых стероидов (вследствие центрального гипогонадизма), особенно при развитии заболевания в возрасте до 30 лет [142, 246].

Таким образом, имеются многочисленные доказательства значимого разнонаправленного влияния половых стероидов (в первую очередь – эстрогенов) на состояние костной ткани, ускоренных потерь МПК в условиях гипоэстрогенемии, и восстановление МПК на фоне лечения половыми гормонами.

### *1.1.3 Центральная нервная система*

Оба подтипа эстрогеновых рецепторов с различной плотностью широко присутствуют в клетках центральной нервной системы. ЭР $\alpha$  преобладают в вентромедиальных и аркуатных ядрах гипоталамуса и гипофизе, более высокая экспрессия ЭР $\beta$  была выявлена в преоптическом, супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса, ядрах концевой полоски, миндалевидных телах, корковых структурах, дорсальном шве и мозжечке [24, 355]. На клетках аденогипофиза ЭР $\alpha$  присутствуют в большом количестве на лактотрофах, и в меньшей степени – на тиреотрофах, гонадотрофах и соматотрофах; ЭР $\beta$  обнаружены в небольшом количестве на соматотрофах, лактотрофах и гонадотрофах [24, 355].

В ЦНС обнаруживаются не только ядерные, но мембранные и цитоплазматические ЭР [24]. За формирование поведенческих реакций в большей степени отвечают «геномные» эффекты, однако за состояние нейронов головного мозга отвечают «внегеномные» влияния [24, 43, 128, 199]. Предполагается, что активация ЭР $\alpha$  более важна для реализации репродуктивной функции, в то время как активация ЭР $\beta$  в основном опосредует внерепродуктивные эффекты влияния эстрогенов [24, 181, 199]. В центральной нервной системе 17 $\beta$ -эстрадиол связывается преимущественно с ЭР $\alpha$ , в то время как фитоэстрогены связываются с ЭР $\beta$  [24, 43, 275].

Концентрация  $\alpha$  (но не  $\beta$ ) ЭР на нейронах, продуцирующих гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), и на клетках аденогипофиза зависит от фазы менструального цикла [183], а также снижается в постменопаузе [128]. Отсутствие ЭР $\alpha$  приводит к нарушению сексуального и материнского поведения на фоне чрезвычайного повышения агрессивности, в то время как отсутствие ЭР $\beta$  не мешает формированию нормального «женского» поведения [153]. Активация ЭР $\alpha$  обеспечивает анксиогенный эффект и усиливают выброс стрессорных гормонов, в то время как активация ЭР $\beta$ , напротив, реализует анксиолитическое действие и подавляет выброс адренокортикотропного гормона [181, 355]. Различные подвиды ЭР оказывают на синергическое действие секрецию окситоцина [85].

У обоих типов ЭР в разных регионах головного мозга существуют различные сплайс-варианты, которые – возможно – имеют клиническое значение [24]. Например, концентрация изоформы ЭР $\alpha$  с делецией 7 экзона, локализующейся в мамиллярных телах гипоталамуса, заметно снижается в возрасте после 60 лет и при болезни Альцгеймера, в то время как содержание изоформы ЭР $\alpha$  с делецией 4 экзона, присутствующей в основном в гиппокампе, не меняется с возрастом [24, 195]. Статистически значимое снижение одного из сплайс-вариантов ЭР $\beta$  (ЭР $\beta$ wt) было выявлено в шведской популяции у пациенток с синдромом хронической усталости по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста [24, 261].

Эстрогены участвуют в развитии и дифференцировке клеток мозга на различных этапах онтогенеза: в период эмбриогенеза селективно влияют на рост и дифференцировку аксонов и дендритов, регулируют значительное количество генов, кодирующих синтез белков цитоскелета, контролируют развитие и миграцию ГнРГ-нейронов; в развивающемся головном мозге и во взрослом состоянии контролируют количество нейронов и объем их ядер, регулируют морфологическую структуру дендритов [24, 112, 308]. Эстрогены также принимают участие в процессах роста, развития и активности клеток астроглии и микроглии [24, 365]. Эстрадиол через различные механизмы ингибирует активность клеток микроглии, тем самым снижая степень нейронального повреждения в условиях травмы или гипоксии [24, 67, 164, 358, 354].

Еще одним нейропротективным механизмом эстрогенов является уменьшение образования  $\beta$ -амилоида, ответственного за развитие нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера [24, 352]. Эстрогены повышают синтез и активность фактора *seladin-1*, который, в свою очередь, препятствует накоплению  $\beta$ -амилоида и оказывает другие эстроген-зависимые нейропротективные влияния [280].

Эстрогены способствуют снижению отрицательных последствий оксидативного стресса, который обладает выраженным нейротоксическим действием и является еще одним патогенетическим механизмом развития болезни Альцгеймера [24, 241]. При оксидативном стрессе эстрадиол способствует быстрому выводу свободных радикалов, препятствует разрушению митохондриальных белков и ДНК, активизирует электролитный обмен внутри клетки [310]. С другой стороны, оксидативный стресс может активировать гидропероксид-зависимое гидроксилирование эстрадиола, и вместо антиоксидантных и антиапоптотических эффектов будет запущен каскад токсического окислительно-восстановительного цикла [24, 358]. При уже сформировавшихся нейродегенеративных заболеваниях наблюдается именно этот эффект, что, вероятно, является одним из объяснений отсутствия нейропротективного эффекта гормональной терапии, проводимой у лиц старшего возраста [24, 281].

В тканях головного мозга определяемые концентрации эстрадиола выше, чем в сыворотке крови и адипоцитах [358], что является доказательством важной роли эстрогенов в поддержании нормального функционирования ЦНС [24]. В головном мозге в значительных количествах присутствует ароматаза, что позволяет поддерживать оптимальный уровень эстрогенов в тканях головного мозга не только за счет циркулирующих гормонов, но и за счет локального синтеза [24, 221, 299]. Это снижает зависимость нервной ткани от системных концентраций эстрогенов, и позволяет быстро повысить их концентрацию в неблагоприятных условиях стресса, травмы и пр. [24]. Синтез эстрогенов в основном происходит из тестостерона при помощи ароматазы, однако в некоторых отделах головного мозга – и *de novo* из

холестерина, что подчеркивает важную роль эстрогенов в нейропротекции [24, 126].

Эффекты эстрогенов на ЦНС реализуются также опосредовано через активацию ацетилхолиновой, серотониновой, дофаминовой, норадреналиновой и ГАМК-ергической нейротрансмиттерных систем [67, 92, 294]. Эстрогены снижают выраженность проявлений депрессии, ассоциированной с функциональным дефицитом серотонина, норадреналина и дофамина [24, 67, 273]. При снижении содержания половых стероидов с возрастом, происходит уменьшение объема головного мозга, уменьшение размера нейронов и снижение количества дендритов, ускорение процессов деградации и апоптоза клеток ЦНС, дисрегуляция работы нейротрансмиттерных систем [24, 299].

Эстрогеновые рецепторы (преимущественно  $\alpha$ ) располагаются на митохондриях и плазматических мембранах гладкомышечных и эндотелиальных клеток церебральных сосудов, благодаря чему эстрогены оказывают позитивные эффекты и на кровоснабжение головного мозга [24]. Концентрация сосудистых ЭР прямо зависит от уровня циркулирующих эстрогенов [24, 141]. Эстрадиол активизирует продукцию вазодилатирующих факторов, включая оксид азота, и простаглицлин, что также способствует улучшению кровообращения в головном мозге [141].

Влияние прогестерона на ЦНС реализуется через специфические стероидные рецепторы, а также через нейротрансмиттерные рецепторы и ГАМК-рецепторы [25]. Среди психо-фармацевтических эффектов прогестерона следует отметить седативный и гипнотический, анксиолитический, антиконвульсивный, и анальгезирующий; кроме того, прогестерон увеличивает степень миелинизации нервов и стимулирует ремиелинизацию аксонов после криодеструкции [25]. Для полного благополучия женского здоровья требуется гармоничное взаимодействие и оптимальный баланс эстрогенов, прогестерона, андрогенов, а также их метаболитов.

Таким образом, эстрогены также важны для оптимальной работы центральной нервной системы и обеспечения нейропротекции в условиях различного вида повреждений.

### *1.1.4 Качество жизни*

Изучение качества жизни считается современной востребованной областью клинических исследований. Качество жизни – категория, включающая в себя сочетание условий жизнеобеспечения и состояния здоровья, позволяющих достичь физического, психического и социального благополучия и самореализации. Согласно Всемирной организации здравоохранения, под качеством жизни понимается такое оптимальное состояние, при котором отдельные люди и население в целом может полностью удовлетворить свои физические, социальные, эмоциональные, и другие потребности, а также иметь все возможности для достижения самореализации и благополучия. Качество жизни, связанное со здоровьем, — это не отсутствие болезни, а сочетание физического, психического и социального благополучия [16]. Качество жизни, связанное со здоровьем, стало одним из важнейших параметров при оценке результатов лечения, в том числе у женщин в постменопаузе [78].

Результаты исследований качества жизни женщин с гипоестрогемией неоднозначны, и касаются в основном женщин постменопаузального возраста. В первых открытых рандомизированных исследованиях (длительность лечения от 6 до 12 мес.) было отмечено, что гормональная терапия в постменопаузе положительно влияет на качество жизни за счет уменьшения частоты и выраженности вазомоторных симптомов [230, 254]. В крупных исследованиях с высокой степенью доказательности WHI и HERS, основной задачей которых была оценка гормональной терапии в качестве первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин без вазомоторных симптомов, проводилась и оценка качества жизни. При первоначальном анализе полученных данных существенных различий качества жизни женщин, получающих конъюгированные эстрогены и медроксипрогестерона ацетат (МПА), по сравнению с группой плацебо получено не было [177, 182]. Было отмечено, что параметры качества жизни были значительно ниже у женщин более старшего возраста, с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и ИБС, и влияние гормональной терапии на качество жизни не являлось определяющим [182]. Однако данные этих

исследований были пересмотрены с учетом возраста пациенток и длительности постменопаузы. Было убедительно продемонстрировано, что у женщин, только вступивших в менопаузу, гормональная терапия является высокоэффективной и безопасной, но если женщина уже более 10 лет находится в постменопаузе, и/или ее возраст старше 60 лет преимущества гормональной терапии теряются и поэтому не были столь очевидны при анализе групп обследованных в целом [163, 234].

Дальнейшие исследования подтвердили положительное влияние гормональной терапии как на качество жизни в целом, так и на отдельные его составляющие – такие как физическая активность, качество сна, вазомоторные симптомы и генитоуринарный синдром [78, 98, 108, 178, 265, 283, 346, 351]. В одном из исследований (в качестве гормональной терапии применялись натуральные эстрогены и МПА) существенное улучшение параметров качества жизни у женщин, получающих гормональную терапию, по сравнению с пациентками без неё наблюдалось к 12 неделе лечения и сохранялось в дальнейшем [283]. Среди женщин, не получавших гормональную терапию, более низкое качество жизни отмечалось у тех, кто ранее никогда её не использовал [283]. Другое исследование с участием 198 женщин в ранней постменопаузе, получавших натуральные эстрогены и МПА в течение 10 лет и более, продемонстрировало статистически значимое улучшение таких параметров, как депрессия, беспокойство, повседневная и физическая активность, и сексуальные функции [178].

Значимую роль играет и гестагенный компонент [25, 78, 148, 291]. Например, после смены гестагенной составляющей у 140 из 176 женщин, которые были переключены с МПА на микронизированный прогестерон, через 1-6 мес. было отмечено значимое улучшение качества жизни [148].

В отношении женщин с преждевременной естественной или хирургической менопаузой также было показано значительное улучшение качества жизни на фоне гормональной терапии, назначенной вскоре после прекращения менструальной функции [303, 326].

Таким образом, влияние эстроген-гестагенной терапии на качество жизни женщины является более важным и существенным в молодом возрасте (до 50 лет).

Эффекты гормональной терапии в постменопаузе зависят от соматической отягощенности женщины и от состава самих препаратов. Наилучшие результаты влияния препаратов половых стероидов на качество жизни были отмечены на фоне применения натуральных эстрогенов и аналогов натурального прогестерона у женщин в ранней менопаузе, имеющих значимые проявления климактерического синдрома. Женщины, получающие менопаузальную гормональную терапию с периода ранней менопаузы не менее 5 лет имеют наилучшие перспективы качества жизни в дальнейшие 30 лет [78, 82, 98, 327].

Благодаря данным различных исследований, в последние годы поменялись цели лечения половыми стероидами у женщин в постменопаузе – если ранее акцент делался на купировании вазомоторных симптомов, то сейчас говорится о преимуществах сохранения качества жизни в долгосрочной перспективе [82], что крайне важно в условиях значительного увеличения численности женщин постменопаузального возраста на планете.

## **1.2 Состояние репродуктивной системы женщины и старение женского организма**

### ***1.2.1 Женская репродуктивная система в аспекте старения***

Постнатальный период онтогенеза, как биологического процесса развития, можно условно разделить на 3 временных периода: период роста, когда происходит становление и формирование характерных для организма морфологических и функциональных систем; период зрелости, которому свойственно активное и стабильное функционирование сформированных в процессе роста систем; и период старости, при котором происходит постепенное ослабление всех физиологических функций, инволюция морфофункциональных систем и снижение жизнеспособности организма [64]. Если в этом аспекте рассмотреть деятельность репродуктивной системы женского организма, то в период роста происходит становление вторичных половых признаков и наступает менархе, в период зрелости наблюдается стабильная менструальная и детородная функции, и период

старости начинается с естественного прекращения репродуктивной функции (менопаузы).

Эстрогены оказывают разнообразные протективные эффекты на многие органы и системы (см. раздел 1.1), поэтому снижение уровня эстрогенов в постменопаузе считается одним из главных факторов индукции процессов старения женского организма в целом [1, 5, 6, 7, 10, 20, 53, 78, 80, 81, 82].

Старение представляет собой процесс постепенного угасания тех или иных физиологических функций организма, которое является результатом совокупного воздействия экзогенных и эндогенных факторов [2, 8, 40, 44, 47, 50, 76]. Старение приводит к ограничению приспособительных возможностей организма, снижению его надежности, и повышению факторов риска развития некоторых заболеваний, что может быть характерно для определенного возрастного периода [2, 8, 44, 47, 50, 76]. На сегодняшний день представлены различные теории старения, среди которых есть эволюционная теория о генетически детерминированной программе старения, свободнорадикальная, митохондриальная, радикальная митохондриальная, теломерная, элевационная, иммунологическая теории, гипотеза о существовании генетической программы самоуничтожения и др. [2, 10, 57, 70, 76, 77, 118, 127, 139, 161, 167, 173, 174, 175, 176, 233, 256, 282, 328], однако ни одна из них не является универсальной.

В последние годы были получены убедительные данные о роли окислительного стресса в формировании таких возраст-ассоциированных заболеваний, как рак [260, 349] и нейродегенеративные расстройства [86, 200, 238]. С другой стороны, в настоящее время получено достаточно свидетельств участия митохондриальных нарушений в процессах старения [20, 116, 118, 121], изучаются внутриклеточные патогенетические механизмы реализации митохондриальной дисфункции [14]. Есть данные, что сам окислительный стресс может приводить к митохондриальной дисфункции [360]. Возможно, эти два патофизиологических механизма образуют замкнутый порочный круг и усугубляют процессы клеточного старения. Связь старения клеток с укорочением теломер на сегодняшний день также является общепризнанной [52, 124]. На основе этой теории разрабатываются новые фармакологические стратегии, направленные на подавление активности

теломер в раковых клетках и, наоборот, на умеренную активизацию теломеразы стареющих доброкачественных клеток [197]. Эти теории как дополняют, так и противоречат друг другу. Тем не менее, данные различных исследований указывают на то, что возрастное снижение уровня половых стероидов является триггером и митохондриальной дисфункции, и укорочения теломер [14, 20, 52, 347].

Многие исследования продемонстрировали, что у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами в пременопаузе того же возраста повышается частота таких признаков и симптомов, которые традиционно считаются признаками старения: избыточной массы тела и ожирения, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, артериальной гипертензии, остеопении и остеопороза, а также снижается качество жизни (по сравнению с женщинами того же возраста в пременопаузе) [6, 66, 78, 80, 98, 209, 285, 291, 368]. Поэтому при оценке биологического возраста женского организма необходимо учитывать состояние репродуктивной системы организма.

Возраст человека представляет собой фундаментальный показатель, обозначающий временные характеристики позднего периода онтогенеза [12, 64]. Существуют различные виды возраста человека: хронологический, биологический, психологический, социальный, интеллектуальный и пр. [8, 13, 44, 47, 64]. Биологический возраст является показателем степени износа отдельных органов, систем, и организма в целом, и он более точно определяет возможную длительность предстоящей жизни (или вероятность смерти) в определенный период [13, 44, 47, 59, 63]. Как известно, при физиологическом старении хронологический (календарный) и биологический возраст индивидуума совпадают, т.е. выключение тех или иных физиологических функций происходит в определенное характерное время. Если речь идет о женской репродуктивной системе, то у большинства здоровых женщин менопауза наступает в возрасте 50-52 лет [66, 80, 229, 291], т.е. окончательное прекращение менструальной и репродуктивной функций в этом возрасте можно считать своевременным. Для определения состояния женского организма используется также термин

«репродуктивный возраст», который соответствует оптимальному состоянию организма, способному реализовать свой репродуктивный потенциал.

При преждевременном старении происходит частичное или общее ускорение темпов старения организма, физиологические возможности организма прекращаются в более ранний временной период онтогенеза. Преждевременное старение приводит к тому, что человек не реализует заложенный потенциал – интеллектуальный, физический, а также репродуктивный. Вводится понятие «снижение функциональности» тех или иных органов и систем [40, 50, 64]. Поэтому одной из главных задач современной геронтологии и гериатрии является своевременная диагностика, адекватное лечение, и профилактика преждевременного старения человеческого организма, одним из важных аспектов которого является репродуктивное старение. Преждевременное старение относят к разряду актуальных медико-социальных проблем [62]. Выделяется целое новое направление современной медицины – превентивная гериатрия [41, 69]. Контролируемые факторы риска снижения функциональности, которые возможно скорректировать при помощи медикаментозных и немедикаментозных методов лечения [40], являются предметом наибольшего интереса. К этим факторам можно отнести и преждевременное выключение репродуктивной системы, т.е. резкое преждевременное снижение уровня половых стероидов. Однако в современных условиях в медицинском арсенале есть аналоги половых гормонов, которые могут с успехом использоваться для замещения недостатка эндогенных половых стероидов.

Исследования в различных этнических группах показали повышение общей смертности у женщин с естественной менопаузой, наступившей в возрасте до 45-47 лет, по сравнению с аналогичным показателем у женщин с менопаузой, наступившей в 50-52 года [156, 226, 262, 327, 366]. Двустороннее удаление яичников возрасте до 45 лет без назначения последующей гормональной терапии также ассоциировано со значимым повышением общей и сердечно-сосудистой смертности [318]. Среди факторов старения женского организма исследователи называют среди прочих такие репродуктивные показатели, как поздний возраст менархе и ранний возраст менопаузы [53, 83, 327], т.е. факторы, приводящие к

сокращению периода эстрогенной насыщенности. В крупном исследовании WHI было также показано, что длительность репродуктивного периода прямо коррелирует с общей продолжительностью жизни [312]. Таким образом, преждевременное репродуктивное старение является предиктором ускорения общего старения женского организма.

### ***1.2.2 Стадии старения женской репродуктивной системы***

В 2001 г. состоялся первый специализированный форум, посвященный стадиям старения репродуктивной системы женского организма – Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) [322]. В ходе этого форума были определены критерии, по которым можно определить те или иные этапы, предшествующие менопаузе или следующие после неё, а также указаны дальнейшие направления научных исследований [66]. В 2011 г. (через 10 лет) форум был проведен повторно под грифом STRAW+10, чтобы с учетом уже проведенных научных разработок уточнить критерии стадий старения репродуктивной системы, обобщить данные популяционных исследований, касающихся изменений клинических и гормональных показателей [66, 80, 81, 110, 166, 169]. Итогом данного форума стало более точное и универсальное определение стадий старения репродуктивной системы, основанное на недорогих неинвазивных воспроизводимых тестах (см. Рисунок 1, стр. 36).

Главным клиническим критерием старения репродуктивной системы является стойкая аменорея более 12 мес. без возможности спонтанного восстановления менструального цикла [80, 81, 171, 172]. Подтверждающими гормональными критериями являются показатели снижения овариального резерва, а именно снижение уровней АМГ и ингибина В, а также эхографические признаки уменьшения количества антральных фолликулов [80, 81, 171, 172]. Менопаузой (STRAW+10 точка 0) называют последнюю менструацию в жизни женщины, обусловленную функцией собственной репродуктивной системы. Менопауза всегда определяется ретроспективно, если в течение последующих 12 мес. сохраняется стойкая аменорея [78, 80, 81, 98, 291].

Стадия	Менархе				ПМ (0)					
	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Терминология	РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД				ПЕРЕХОДНЫЙ ПЕРИОД		ПОСТМЕНОПАУЗА			
	Ранний		Расцвет	Поздний	Ранний	Поздний	Ранний		Поздний	
Продолжительность	различная				различная	1 – 3 года	2 года (1 + 1)	3 – 6 лет		Остальной период жизни
<b>ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ</b>										
Менструальный цикл	Различный или регулярный характер	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения по обильности/продолжительности	Различная продолжительность, стабильные (от 7 дней и выше) колебания по продолжительности последовательных циклов	Продолжительность аменореи от 60 дней и более				
<b>ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ</b>										
Эндокринные ФСГ АМГ Ингибин.В			Низкий Низкий	Различный* Низкий	↑Различный* Низкий	↑ > 25 МЕ/л ** Низкий	Различный* Низкий	Стабильный* Очень низкий		
Число антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое	Очень низкое		
<b>ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ</b>										
Симптомы						Вазомоторные симптомы Вероятно	Вазомоторные симптомы Беспомято вероятно			Усугубление симптомов атрофии мочевого тракта

Рисунок 1 – Стадия старения репродуктивной системы согласно классификации STRAW+10 [171; 172]

Наиболее драматические эндокринные изменения отмечаются в первые два года после менопаузы (STRAW+10 стадия +1a-b), развернутая клиническая картина климактерического синдрома с характерными метаболическими изменениями формируется в течение первых 6-8 лет после менопаузы (STRAW+10 стадия +1a-c) [66, 78, 80, 81, 171, 172]. Частым узнаваемым маркером этого периода жизни женщины являются вазомоторные симптомы, однако по данным последних исследований тяжесть вазомоторных симптомов в этот период коррелирует с риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в дальнейшем. В ходе крупного популяционного исследования SWAN была показана взаимосвязь между приливами и инсулинорезистентностью [341], эндотелиальной дисфункцией [340], повышением кальцификации аорты [337], толщины *intima media* сонной артерии [339] и уровня маркеров коагуляции и воспаления [336] а также гиперактивацией симпатической нервной системы [338]. Кроме того, есть данные о корреляции степени выраженности вазомоторных симптомов и тяжести

остеопороза [1, 104, 130]. Таким образом, в этот период инициируются процессы старения эстроген-зависимых внеерепродуктивных органов и систем.

В период поздней постменопаузы (STRAW+10 стадия +2) изменения репродуктивной системы и гормональных показателей происходят уже не так активно. Ведущим процессом становится соматическое старение. Значительно увеличивается частота развития таких возраст-ассоциированных заболеваний, как метаболический синдром, генитоуринарный синдром, заболевания сердечно-сосудистой системы [66, 80, 81, 171, 172].

Данная номенклатура является универсальной и может применяться к женщине вне зависимости от возраста, клинической симптоматики и этнической группы, однако при условии нормального функционирования гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы [66, 80, 81, 171, 172].

Несмотря на то, что классификация STRAW+10 была разработана для того, чтобы определять стадии старения репродуктивной системы вне зависимости от календарного возраста, согласно многим эпидемиологическим исследованиям можно сказать, что среднепопуляционный возраст наступления менопаузы у здоровых женщин составляет 50-52 года [66, 80, 229, 291]. Если совместить точку менопаузы с этим возрастом и сопоставить классификацию возрастных периодов ВОЗ со стадиями старения репродуктивной системы по STRAW+10, то можно сказать, что расцвету репродуктивного периода соответствует молодой/зрелый календарный возраст 25-44 года, переход к менопаузе и ранняя фаза постменопаузы соответствуют среднему календарному возрасту 45-60 лет, и поздней постменопаузе соответствует пожилой календарный возраст старше 60 лет. Стойкая утрата менструальной функции в молодом/зрелом календарном возрасте – т.е. до 45 лет – свидетельствует о преждевременном начале как репродуктивного, так и общего старения.

Для определения стадий старения репродуктивной системы у женщин разработаны критерии STRAW+10, однако они полностью не универсальны. Они применимы к здоровым женщинам, но не могут использоваться при ряде заболеваний репродуктивной системы, среди которых указан и центральный гипогонадизм. Использовать стандартные критерии STRAW+10 для женщин с

этим заболеванием, – т.е. с исключением гонадотропной регуляции репродуктивной системы, – невозможно, потому что персистирующая аменорея и низкие уровни ФСГ являются клинико-лабораторными признаками центрального гипогонадизма и не являются маркерами старения репродуктивной системы. При этом яичник может оставаться интактным, с сохранным фолликулярным запасом, но менструальная и детородная функции будут прекращены из-за отсутствия гонадотропной регуляции. Поэтому для женщин с центральным гипогонадизмом необходимы другие клинико-лабораторные и гормонально-метаболические маркеры определения стадий старения репродуктивной системы.

Исследования в области определения стадии старения репродуктивной системы у женщин с этим заболеванием были названы одним из приоритетных направлений научных исследований [171, 172].

### **1.3 Современные представления о центральном гипогонадизме у женщин**

Центральный женский гипогонадизм представляет собой клинический синдром, характеризующийся снижением секреции половых стероидов на фоне нарушения центральной регуляции/секреции гонадотропинов [9]. Сам яичник в такой ситуации остается интактным, и ведущим патогенетическим механизмом является неадекватная базальная/импульсная продукция фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) и/или нарушение базальной/импульсной секреции ГнРГ.

Активность ГнРГ-продуцирующих нейронов синхронизирована *in vivo* для обеспечения адекватной импульсной секреции ГнРГ, которую обеспечивают нейроны аркуатных ядер гипоталамуса [31, 250, 334]. Импульс ГнРГ фиксируется каждые 60-90 мин в фолликулиновую фазу менструального цикла, и каждые 120-360 мин – в лютеиновую фазу [251, 334].

Исследования последних лет показали, что воздействие ГнРГ активирует более 200 генов [216, 257], и, возможно, все эти гены участвуют в контроле над синтезом и секрецией гонадотропинов. Регуляция гена рецептора ГнРГ, как и регуляция секреции субъединиц гонадотропинов, находится в строгой зависимости

от интенсивности секреции ГнРГ [4, 88, 284]. Для адекватной выработки гонадотропных гормонов имеют значение и частота, и амплитуда выброса ГнРГ [251, 284]. В свою очередь, для правильного физиологического воздействия гонадотропинов на яичники также имеет принципиальное значение частота и амплитуда их импульсов [248, 284]. Однако в рутинной клинической практике нет возможности проводить такие тонкие и дорогостоящие исследования, поэтому оценивается базальная секреция гонадотропинов.

У большинства пациенток определяемые концентрации гонадотропинов находятся ниже референсных значений, поэтому этот симптомокомплекс также часто называют *гипогонадотропным* гипогонадизмом. Однако у ряда пациенток – особенно без органических изменений гипоталамо-гипофизарной области – уровни гонадотропинов остаются в пределах референсных «низконормальных» значений, т.к. повреждается не столько базальная, сколько импульсная секреция ЛГ и ФСГ [36]. Поэтому мы применяем термин «центральный гипогонадизм», который подчеркивает, что при этом состоянии страдает именно центральное – т.е. гипоталамо-гипофизарное – звено регуляции функции яичников. Это понятие объединяет пациенток как со сниженными, так и с условно «нормальными» концентрациями гонадотропинов, как с гипоталамическими, так и с гипофизарными нарушениями, как с органическим, так и идиопатическим поражением гонадотропной функции.

Центральный гипогонадизм – относительно редкое состояние, которое выявляется примерно у 10% женщин с первичной аменореей [242, 329] и у 35% женщин со вторичной аменореей [249].

В последнее время можно говорить о увеличении потребности лечения центрального гипогонадизма в связи со значительным улучшением диагностики и исходов лечения органических вариантов заболевания, которые описаны ниже. Опухоли гипофиза выявляются на более раннем этапе, трансназальная аденомэктомия, которая применяется для лечения 90-95% больных, является не столь травмирующим вмешательством по сравнению с транскраниальными операциями, и поэтому женщины с подобными заболеваниями в анамнезе не только сохраняют работоспособность, но и ставят перед врачом задачи

восстановления менструальной и детородной функций. К тому же, увеличивается и частота функциональных форм заболевания, связанных со стрессом, избыточными нагрузками и/или дефицитом массы тела.

### 1.3.1 Этиология центрального женского гипогонадизма

Центральный женский гипогонадизм может быть как врожденным, так и приобретенным, изолированным (т.е. без других гипофизарных нарушений) или сочетанным (т.е. сочетаться с другими видами гипофизарных недостаточностей), идиопатическим (т.е. без видимых анатомических повреждений гипоталамо-гипофизарной области) или органическим.

Причиной врожденного центрального (гипогонадотропного, вторичного) гипогонадизма у женщин могут стать генетические дефекты на каждом уровне гипоталамо-гипофизарной системы: от дефектов ГнРГ-продуцирующих нейронов до структурных нарушений молекул гонадотропинов [9, 26]. Среди лиц с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом примерно в 15-35% случаев выявляются те или иные генетические нарушения [106, 343, 344].

На сегодняшний день известно, что центральный гипогонадизм – это полигенное заболевание [26, 239]. Гены-кандидаты, ассоциированные с данным состоянием многочисленны [17, 58, 72, 101, 103, 106, 122, 232, 287, 309, 311, 342, 343, 344, 363], и их можно условно разделить на несколько групп:

- гены, ответственные за онтогенез и миграцию ГнРГ-продуцирующих нейронов («нейроразвивающие» гены)
  - *WDR11*, *FGFR1/FGF8*, *NELF*, *HS6ST1* участвуют в эмбриональной дифференцировке ГнРГ-продуцирующих нейронов;
  - *PROK2/PROKR2*, *KAL1*, *FGFR1*, *CHD7* регулируют миграцию ГнРГ-нейронов от места эмбриональной закладки до гипоталамических ядер;
- гены, регулирующие секрецию и биологические эффекты ГнРГ (т.е. гены, действующие на функции ГнРГ) *KISS1/KISS1R*, *TAC3/TACR3*, *LEP/LEPR* и ген *PCSK1*;

- гены, необходимые для функционирования гонадотрофов *HESX1*, *PROP1*, *DAX1 (NROB1)*, *LH3* и *LH4*; и
- гены, регулирующие секрецию гонадотропинов *LHB/LHR* и *FSHB/FSHR*.

Исследования последних лет подчеркивают сложность механизмов, участвующих в формировании функциональной активности репродуктивной системы, и вклад различных генных аномалий в патогенез идиопатических форм центрального гипогонадизма.

Причинами центрального гипогонадизма может стать и органическое поражение гипоталамо-гипофизарной области:

- опухоли гипофиза,
- другие опухоли внегипофизарного происхождения с локализацией в хиазмально-селлярной области (краниофарингиомы и др.);
- последствия хирургического и/или лучевого лечения опухолей гипофиза,
- синдром Шиена,
- травмы головного мозга,
- другие заболевания.

Гормонально-неактивные опухоли гипофиза сопровождаются гипогонадизмом в 40-45% случаев [140, 279, 313]. Развитие гипопитуитаризма обусловлено сдавлением опухолью ножки гипофиза и/или нормальной гипофизарной ткани [3, 250, 279]. Клинико-гормональные симптомы гипогонадизма часто встречаются у больных с интраселлярными краниофарингиомами – до 56-87% случаев, причем нередко снижение половой функции развивается за несколько лет до развития другой симптоматики [3, 144, 207].

Частота гипопитуитаризма после нейрохирургического вмешательства по поводу опухолей гипофиза в специализированных центрах в среднем не превышает 5,5% [42, 146]. После оперативного лечения интракраниальных опухолей внегипофизарного происхождения центральный гипогонадизм развивается в 30% случаев [307]. Частота развития гипопитуитаризма после облучения гипоталамо-гипофизарной области зависит от размера и морфологических особенностей

опухоли, дозы лучевой нагрузки и от вида излучения [276], и может варьировать от 22% при применении гамма-ножа в средней дозе 15 Гр [255, 314] до 70% после краниального облучения по поводу злокачественных опухолей головы и шеи в дозе 120-180 Гр [222, 330].

Центральный гипогонадизм может быть результатом аутоиммунного поражения гипофиза – так называемого лимфоцитарного гипофизита [31, 102, 205]. Маркером аутоиммунного поражения гипофиза считается присутствие антител к поверхностным и/или цитозольным антигенам клеток аденогипофиза в сыворотке крови [102]. Существует точка зрения, что лимфоцитарный гипофизит является не столько редким, сколько недиагностированным заболеванием.

Гипопитуитаризм выявляется у 17-23% пациентов через 12 мес. после тяжелой травмы головного мозга [203, 206, 217, 331]. Частота посттравматического гипопитуитаризма при наличии антигипофизарных антител в 2-3 раза выше, чем без них, поэтому в формировании данного осложнения нельзя исключить и участие аутоиммунных механизмов [162, 331].

Частота синдрома Шиена в общей популяции составляет 0,1%, но развивается у каждой 4-й женщины после кровопотери во время родов до 800 мл, у каждой 2-й – при кровопотере до 1000 мл и у 2х женщин из 3х, перенесших массивную кровопотерю более 1000 мл [31, 204, 212]. Основным патогенетическим механизмом заболевания считается ишемический некроз гипофиза, но нельзя исключить и аутоиммунный характер повреждения: у пациенток с синдромом Шиена антигипоталамические/антигипофизарные антитела выявляются в 35% случаев, в то время как в общей популяции – до 1% [157].

К развитию недостаточности гонадотропинов могут приводить и редкие инфильтративные заболевания, протекающие с поражением гипоталамо-гипофизарной области – гемоматоз, ксантоматоз, саркоидоз [150, 168, 224, 277].

Функциональная гонадотропная недостаточность возникает на фоне интактного состояния гипоталамо-гипофизарной области [158, 278]. В основе этого (в ряде случаев обратимого) варианта центрального гипогонадизма лежит расстройство импульсной секреции ГнРГ: описаны нарушение частоты импульсов, или их амплитуды, сочетание снижения частоты и амплитуды импульсов, а также

нормальная схема секреции ГнРГ [248, 278]. Это сопровождается снижением частоты импульсов ЛГ и ФСГ, полным отсутствием импульсов, а также снижением базальной секреции гонадотропинов [36, 249]. Диагностическими критериями функциональной гонадотропной недостаточности являются аменорея 6 мес. и более на фоне концентраций ЛГ и ФСГ  $<5$  Ед/л, при исключении других возможных причин нарушений менструального цикла [9, 249].

У пациенток с функциональной гипоталамической аменореей изменяется продукция различных нейропептидов, влияющих на секрецию ГнРГ –  $\beta$ -эндорфина, лептина, грелина, кортикотропинрилизинг-гормона (КРГ) и нейропептида Y (NPY) [117, 149, 158, 223]. NPY индуцирует продукцию ГнРГ в условиях высоких концентраций половых стероидов (особенно эстрадиола), и ингибирует её при гипоэстрогемии [264, 266]. Влияя на продукцию ГнРГ, NPY также участвует в формировании ГнРГ-стимулированного выброса ЛГ [4, 117]. КРГ моделирует активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем [288], стимулирует продукцию цитокинов и их медиаторов, которые подавляют секрецию как ГнРГ на гипоталамическом уровне, так и гонадотропинов – на гипофизарном [201]. У человека в условиях стресса КРГ стимулирует продукцию  $\beta$ -эндорфина, который также подавляет выделение ГнРГ [4, 286]. Лептин ускоряет частоту импульсов ГнРГ в аркуатном ядре гипоталамуса, стимулирует секрецию ЛГ [333]. В пубертате определенная концентрация лептина в крови индуцирует начало полового развития [232, 274, 333]. При дефиците лептина отмечается нарушение экспрессии гена *KISS1* и рецептора кисспептина [58, 237]. В экспериментах на животных было показано, что грелин подавляет импульсную секрецию ЛГ [333]. При функциональной аменорее на фоне чрезмерных физических нагрузок (включая профессиональный спорт) происходит повышение концентраций КРГ,  $\beta$ -эндорфина и грелина, но резко снижается содержание лептина [9, 73, 258, 304].

Стресс-индуцированная («психогенная» или «стрессорная») аменорея является одной из самых распространенных причин центрального гипогонадизма [286, 305]. В патофизиологии этого состояния важную роль играет КРГ: секреция этого нейропептида повышается во время острого и хронического стресса [259,

305], что прямо и опосредованно подавляет импульсы ГнРГ. Секреция КРГ и кортизола у женщин с функциональной гипоталамической аменореей выше, чем у здоровых женщин [259, 305]. Это является дополнительным фактором нарушения секреции ГнРГ/гонадотропинов [9]. Повышение активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси отмечена также у женщин с аменореей на фоне неврогенной анорексии и депрессии [259].

Для нормальной работы репродуктивной системы необходимо определенное содержание жировой ткани в организме. Потеря массы тела сопровождается нарушениями менструального цикла [9]. Снижение массы жировой ткани приводит к снижению концентрации лептина [9, 73, 74], что – в свою очередь, сопровождается снижением импульсной секреции ЛГ [333]. У женщин с аменореей отмечаются более низкие концентрации лептина по сравнению с женщинами с нормальным менструальным циклом того же возраста, массы тела и содержания жировой ткани в организме [74, 248, 266].

Таким образом, причины центрального гипогонадизма разнообразны, и заболевание может формироваться у женщин как на фоне органического поражения гипоталамо-гипофизарной системы, так и без её видимого повреждения.

### ***1.3.2 Клинические проявления центрального женского гипогонадизма***

Ранее уже было описано в литературе, что для пациенток с центральным гипогонадизмом, помимо аменореи, характерны атрофические изменения слизистой наружных половых органов, урогенитальные расстройства, гипоплазия молочных желез, скудное половое оволосение [21, 22, 38, 39]. По данным УЗИ органов малого таза у подавляющего большинства пациенток отмечается гипоплазия матки и яичников [21, 22, 302]. Женщины часто предъявляют жалобы на общее недомогание, эмоциональную лабильность, снижение настроения, склонность к депрессии [21, 22, 28]. Для пациенток с органическим поражением гипоталамо-гипофизарной области характерны жалобы на головную боль, головокружения [21, 28].

Отдельно выделяют нарушения менструального цикла у женщин, профессионально занимающихся спортом. По заключению Американской коллегии спортивной медицины, у женщин-спортсменок формируется триада симптомов, которая включает (1) расстройства питания, (2) гипогонадотропную аменорею и (3) остеопороз [99, 132, 198, 286]. Обследования женщин-спортсменок показали, что примерно у половины из них отмечались те или иные нарушения менструального цикла, и у трети менструации отсутствовали [198, 286]. Особенно часто такие нарушения наблюдаются у легкоатлеток, бегущих на длинные дистанции, ныряльщиц, и гимнасток [99, 132].

Дефицит женских половых гормонов является причиной развития сердечно-сосудистых нарушений у большинства пациенток. Как уже было описано выше, эстрогены обладают разнообразными кардиопротективными эффектами на эндотелиальное, миокардиальное и сосудистое звенья сердечно-сосудистой системы, а также на метаболические параметры. В исследованиях было показано, что гипоестрогемия у женщин с функциональной гипоталамической аменореей ассоциирована с эндотелиальной дисфункцией [268]. Было однозначно показано, что у молодых пациенток с гипоестрогемией нарушается амплитуда расширения брахиоцефальных артерий (что является предиктором коронарной эндотелиальной дисфункции), и на фоне терапии эстрогенами этот параметр улучшается [249, 268]. В исследовании частоты ишемического синдрома у женщин (Women's Ischemia Syndrome Evaluation – WISE) была показана выраженная ассоциация ишемической болезни сердца, верифицированной при коронарографии, и центрального гипогонадизма [269]. В различных исследованиях у пациенток с центральным гипогонадизмом различного генеза отмечались более высокие уровни общего холестерина, ХС-ЛНПН, и триглицеридов по сравнению с здоровыми менструирующими сверстницами [9, 21, 28, 38, 39, 249, 269]. Кроме того, у женщин с центральным гипогонадизмом отмечается повышение частоты нарушений углеводного обмена [249], что может быть дополнительным фактором ухудшения деятельности сердечно-сосудистой системы. Тем не менее, в том же исследовании WISE было показано, что ишемическая болезнь сердца (диагностированная при коронарографии) чаще встречалась у женщин с сахарным диабетом и центральным

гипогонадизмом по сравнению с женщинами, страдающими только сахарным диабетом [87]. Таким образом, ранняя потеря кардиопротективного действия эстрогенов негативно сказывается на состоянии здоровья молодых женщин с центральным гипогонадизмом.

Гипоэстрогенемия также является предрасполагающим фактором развития остеопении [21, 22, 28, 39, 249, 323]. Несмотря на то, что физические нагрузки благоприятно влияют на состояние костной ткани, у молодых спортсменок с гипоэстрогенемией отмечается более низкая МПК по сравнению с женщинами такого же возраста, с такими же нагрузками, но с нормальным менструальным циклом [99, 114]. Минимальный уровень эстрадиола, который необходим для положительного влияния на костный метаболизм, составляет 40-50 пг/мл [129], что эквивалентно 145-180 пмоль/л. Однако у большинства пациенток с центральным гипогонадизмом этот уровень составляет менее 70 пмоль/л [21, 22, 28, 38, 39, 249, 323]. Поэтому у пациенток с длительностью центрального гипогонадизма более 12 мес. имеется значительное повышение риска дефицита костной массы.

Тем не менее, данные о клинических проявлениях центрального гипогонадизма разрозненны и не систематизированы. Единого представления о клинической симптоматике центрального гипогонадизма у женщин нет.

## **Заключение к главе 1**

Функционирование репродуктивной системы находится под сложным гипоталамо-гипофизарным контролем. Врожденное или приобретенное нарушение секреции ГнРГ и/или гонадотропинов приводит к выключению овариальной функции и, следовательно, дефициту половых стероидов, оказывающих различные биологические эффекты в женском организме, выходя далеко рамки репродуктивной системы.

Дефицит половых стероидов, формирующийся в физиологической постменопаузе, приводит к ускорению развития липидных нарушений, потери минеральной плотности кости, нейродегенерации. Поэтому принято считать, что физиологическая менопауза является триггером общего старения женского

организма. По данным популяционных исследований, прекращение менструальной функции у большинства здоровых женщин отмечается в 50-52 года. Наступление менопаузы в более раннем возрасте (до 45 лет), значительно повышает риски сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, когнитивных расстройств и общей смертности. В настоящее время, согласно рекомендациям International Menopause Society, женщинам с ранней/преждевременной менопаузой необходимо проводить гормональную терапию до возраста 50 лет.

Однако оценка преждевременного старения у пациенток с дефицитом эстрогенов вследствие центрального гипогонадизма не проводилась. Нет критериев оценки биологического возраста у этой когорты больных, не определены маркеры стадий старения репродуктивной системы у пациенток с центральным гипогонадизмом. Выявление признаков преждевременного старения и их подробная характеристика у женщин с центральным гипогонадизмом, а также выявление возможных клинико-патологических вариантов гормонально-метаболических нарушений являются актуальной проблемой, решение которой позволит обосновать алгоритмы диагностики и лечения преждевременного старения у пациенток с этим редким заболеванием.

## Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### 2.1 Клиническая характеристика больных

В исследование вошли 176 пациенток с центральным женским гипогонадизмом (основная группа обследуемых): с изолированным центральным гипогонадизмом (n=85), и с гипопитуитаризмом – т.е. сочетание центрального гипогонадизма и другими видами тропных недостаточностей (n=91).

#### Критерии включения для основной группы:

- Возраст от 18 до 45 лет;
- Уровень ЛГ и/или ФСГ менее 5 Ед/л;
- Аменорея 12 мес. и более;
- Отсутствие приема эстроген-гестагенных препаратов в течение предшествующих 12 мес.
- Компенсация других видов гипофизарной недостаточности (если они есть) не менее 3х мес. до проведения обследования.

#### Критерии исключения для основной группы:

- Наличие гормонально-активной опухоли любой локализации в момент обследования;
- Концентрации гонадотропинов более 5 Ед/л;
- Облучение гипоталамо-гипофизарной области в анамнезе;
- Наличие врожденной множественной недостаточности гормонов аденогипофиза;
- Синдром поликистозных яичников;
- Наличие тяжелых соматических заболеваний с поражением печени и почек.

Группы сравнения составили здоровые женщины молодого возраста, не отличающегося от возраста основной группы (группа сравнения 1), и здоровые женщины среднего/пожилого возраста с физиологической менопаузой, наступившей в 50-52 года (группа сравнения 2).

Согласно современной возрастной классификации Европейского регионального бюро ВОЗ, молодым считался возраст моложе 45 лет, средним – 45-59 лет, пожилым – 60-74 года [8].

Критерии включения для группы сравнения 1:

- Возраст от 18 до 44 лет
- Регулярный менструальный цикл
- Отсутствие приема оральных контрацептивов в течение предшествующих 12 мес.

Критерии исключения для группы сравнения 1:

- Периоды аменореи в анамнезе
- Ановуляторное бесплодие в анамнезе

Критерии включения для группы сравнения 2:

- Возраст старше 50 лет
- Физиологическая менопауза в возрасте 50 лет и старше
- Отсутствие приема заместительной гормональной терапии

Критерии исключения для группы сравнения 2:

- Периоды аменореи в анамнезе
- Ановуляторное бесплодие в анамнезе
- Хирургическая менопауза

Общая характеристика обследованных женщин представлена в Таблице 1 (стр. 50).

Возраст здоровых женщин из группы сравнения 1 и пациенток с центральным гипогонадизмом входивших в основную группу, статистически значимо не отличался, в то время как пациентки из группы сравнения 2 были ожидаемо старше. Длительность гипогонадизма в основной группе обследованных была от 1 года до 22 лет, длительность физиологической постменопаузы в группе сравнения 2 составила от 1 до 20 лет, статистически значимых различий в длительности периода гипоэстрогенемии у пациенток основной группы и группы сравнения 2 не отмечено.

Таблица 1 – Общая характеристика обследованных женщин

Показатель Me [25%; 75%]	Группа сравнения 1 Здоровые молодые (n=53)	p <sup>1</sup>	Основная группа Центральный гипогонадизм (n=176)	p <sup>2</sup>	Группа сравнения 2 Здоровые в постменопаузе (n=58)	p <sup>3</sup>
Возраст, годы	24 [23; 28]	0,93	25 [21; 30]	<0,001	56 [53; 58]	<0,001
Возраст менархе <sup>‡</sup> , годы	12,8 [11,8; 15,2]	0,01	14 [13; 16]	0,03	13,2 [11,2; 15,1]	0,02
Длительность гипогонадизма, годы	НП	нп	5,4 [2,3; 10,1]	0,90	6,0 [2,1; 10,0]	нп

<sup>‡</sup> для пациенток со вторичной аменореей

p<sup>1</sup> – значимость различий показателей основной группы и группы сравнения 1

p<sup>2</sup> – значимость различий показателей основной группы и группы сравнения 2

p<sup>3</sup> – значимость различий показателей всех изучаемых групп

нп – не применимо

Так как в основную группу женщин с центральным гипогонадизмом входили женщины и изолированным гипогонадизмом и гипопитуитаризмом, в Таблице 2 представлены характеристики пациенток, составивших эти подгруппы.

Таблица 2 – Общая характеристика подгрупп женщин с изолированным центральным гипогонадизмом и гипопитуитаризмом

Показатель Me [25%; 75%]	Изолированный центральный гипогонадизм (n=85)	p	Гипопитуитаризм (n=91)
Возраст, годы	27,5 [23; 29]	0,29	24 [23; 30]
Возраст менархе*, годы	14,1 [13,0; 16,0]	0,013	12,8 [11,8; 15,2]
Длительность гипогонадизма, годы	5,7 [1,3; 15,0]	0,9	6,5 [5,0; 9,0]
Аменорея I / II n (%)	40 / 45 (47 / 53)	0,11	36 / 55 (39,5 / 60,5)

\* для пациенток с постпубертатным гипогонадизмом

В подгруппу с изолированным гипогонадизмом вошли женщины с врожденным идиопатическим вариантом заболевания (n=68), и с «пустым» турецким седлом (n=7). Подгруппу с гипопитуитаризмом составили пациентки с нейрохирургическим вмешательством на хиазмально-селлярной области в анамнезе (n=53, среди них краниофарингиомы n=41, гормонально-неактивные

опухоли гипофиза  $n=8$ , менингиомы  $n=3$ , астроцитомы  $n=1$ ), с «пустым» турецким седлом ( $n=8$ ). Помимо центрального гипогонадизма, у пациенток этой подгруппы были выявлены: центральный гипотиреоз ( $n=31$ ), центральный гипотиреоз и центральный гипокортицизм ( $n=15$ ), центральный гипотиреоз, центральный гипокортицизм и СТГ-недостаточность ( $n=15$ ). На момент включения в исследование у всех пациенток с гипопитуитаризмом содержание св. Т4 было в пределах целевых значений, клинических признаков декомпенсации гипокортицизма не отмечалось. Лечение препаратами соматотропина пациентки не получали. Статистически значимых различий возраста и соотношения пациенток с первичной и вторичной аменореей выявлено не было. Возраст менархе был статистически значимо выше у пациенток с изолированным гипогонадизмом по сравнению с пациентками с гипопитуитаризмом.

Кроме того, были выделены подгруппы пациенток в зависимости от времени формирования гипогонадизма – до или после пубертата. Характеристика данных подгрупп пациенток представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Общая характеристика подгрупп пациенток с центральным гипогонадизмом в зависимости от типа аменореи

Показатель Me [25%; 75%]	Первичная аменорея (не было менархе) ( $n=76$ )	p	Вторичная аменорея (было менархе) ( $n=100$ )
Возраст, годы	25 [22; 35]	0,36	26 [20,5; 30]
Возраст менархе, годы	Не применимо		13,1 [12,0; 15,3]
Длительность гипогонадизма, годы	10 [7; 17]*	<b>0,001</b>	4 [2; 6]
Изолированный гипогонадизм / гипопитуитаризм n (%)	40 / 45 (47 / 53)	0,11	36 / 55 (39,5 / 60,5)

\* определялась гипотетически, из расчета средне-популяционного возраста менархе 13 лет

Как видно из представленных данных, пациентки были сравнимы по возрасту. Длительность гипогонадизма у пациенток с допубертатным развитием заболевания определялась гипотетически, и отсчитывалась от 13 лет – исходя из среднего возраста менархе у здоровых девочек. Возможно, такие различия в длительности гипогонадизма объясняются тем, что пациентки с уже

установившимся менструальным циклом быстрее реагируют на прекращение менструаций, в то время как пациентки с отсутствием менструаций какое-то время ожидают их спонтанного становления. Соотношение пациенток с изолированным центральным гипогонадизмом и гипопитуитаризмом в изучаемых подгруппах значимо не отличалось.

Данные исходного гормонального обследования женщин, включенных в данное исследование, представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Концентрации гонадотропинов, пролактина и свободного Т4 у обследованных женщин

Показатель Ме [25%; 75%]	Группа сравнения 1 Здоровые молодые (n=53)	p <sup>1</sup>	Основная группа Центральный гипогонадизм (n=176)	p <sup>2</sup>	Группа сравнения 2 Здоровые в постменопаузе (n=58)	p <sup>3</sup>
ЛГ Е/л	4,9 [2,8; 5,7]	<b>0,003</b>	0,3 [0,1; 1,1]	<b>&lt;0,001</b>	39 [33; 44,2]	<b>&lt;0,001</b>
ФСГ Е/л	5,4 [4,6; 6,2]	<b>0,01</b>	1,2 [0,5; 3,9]	<b>&lt;0,001</b>	93,7 [46,5; 117]	<b>&lt;0,001</b>
Пролактин мЕд/л	209 [117; 418]	<b>0,01</b>	190 [88; 269]	0,9	110 [95; 224]	<b>0,02</b>
Св.Т4 пмоль/л	11,4 [10,3; 13,0]	0,87	12,1 [11,5; 13,0]	0,93	12,0 [11,3; 12,9]	0,90

p<sup>1</sup> – значимость различий показателей основной группы и группы сравнения 1

p<sup>2</sup> – значимость различий показателей основной группы и группы сравнения 2

p<sup>3</sup> – значимость различий показателей всех изучаемых групп

Уровни гонадотропинов у пациенток основной группы были статистически значимо ниже по сравнению со здоровыми женщинами аналогичного возраста, что являлось диагностическим признаком их заболевания. У здоровых женщин в постменопаузе, уровни гонадотропинов были значимо выше по сравнению с другими группами, что соответствует физиологическим изменениям в постменопаузе и характерно для данного возрастного периода.

Концентрации св. Т4 не различались между группами и были у всех обследованных женщин в пределах референсных значений, что говорит о нормальной или компенсированной функции щитовидной железы у всех

пациенток. Уровень пролактина также не превышал референсные значения во всех обследуемых группах.

Гормональные показатели у пациенток в подгруппах с изолированным центральным гипогонадизмом и гипопитуитаризмом представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Концентрации гонадотропинов, пролактина и св.Т4 у женщин в подгруппах с изолированным гипогонадизмом и гипопитуитаризмом

Показатель Ме [25%; 75%]	Изолированный центральный гипогонадизм (n=85)	р	Гипопитуитаризм (n=91)
ЛГ Е/л	0,9 [0,4; 1,7]	0,29	0,4 [0,1; 1,2]
ФСГ Е/л	3,65 [2,1; 5,0]	<b>&lt;0,001</b>	1,1 [0,8; 2,0]
Пролактин мЕд/л	189,5 [117; 269]	0,08	209 [88; 418]
Св.Т4 пмоль/л	12,1 [11,5; 13,0]	0,65	11,4 [10,3; 13,0]

Показатели ЛГ не различались в этих подгруппах, в то время как показатели ФСГ у пациенток с гипопитуитаризмом были статистически значимо ниже по сравнению с изолированным гипогонадизмом, что, вероятно, отражает особенности патогенеза заболевания – более низкие показатели ФСГ связаны с органическим поражением гипофиза при гипопитуитаризме.

Гормональные показатели у пациенток в подгруппах с формированием заболевания до и после пубертата представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Концентрации гонадотропинов, пролактина и св.Т4 у женщин в подгруппах с первичной и вторичной аменореей

Показатель Ме [25%; 75%]	Первичная аменорея (n=76)	р	Вторичная аменорея (n=100)
ЛГ Е/л	0,1 [0,1; 0,4]	<b>0,003</b>	0,5 [0,1; 1,1]
ФСГ Е/л	0,65 [0,15; 2,0]	<b>0,029</b>	1,45 [0,8; 4,0]
Пролактин мЕд/л	178 [90; 237]	0,08	222 [149; 325]
Св.Т4 пмоль/л	14 [12,2; 15,4]	0,65	13 [12,1; 13,9]

Как видно из представленных данных, уровни гонадотропинов были статистически значимо ниже у пациенток с первичной аменореей по сравнению с вторичной аменореей, различий уровней пролактина и св. Т4 не отмечалось.

Функция щитовидной железы у всех обследованных пациенток была нормальная или компенсированная на фоне терапии тиреоидными гормонами, гиперпролактинемии у обследованных пациенток не наблюдалось.

## 2.2 Методы обследований

Обследование проводилось на кафедре поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.Е. Евдокимова (рук. кафедры – член-корр. РАН, д.м.н. Бойцов С.А.), а также в подразделениях ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (директор – проф., д.м.н. Семенов Д.Ю.).

**Общеклинический осмотр** пациенток включал стандартный терапевтический осмотр, оценку психоэмоциональных, нейровегетативных, вазомоторных и урогенитальных жалоб, измерение АД, измерение массы тела. Измерение АД производилось сидя, после 10-минутного отдыха, на правой руке, трижды с 5 минутным перерывом, подсчитывалось среднее значение всех измерений. Измерение массы тела производилось в утренние часы, натощак, в легкой одежде, без обуви. Определение роста проводилось в утренние часы. Определение индекса массы тела (ИМТ) проводилось по стандартной формуле:  $ИМТ = \text{МАССА ТЕЛА (кг)} / \text{РОСТ (м}^2\text{)}$ .

**Оценка качества жизни** проводилась при помощи валидизированной на русском языке «Анкеты общего состояния здоровья» (General Health Questionnaire — GHQ-28, см. приложение 1, стр. 205). Данная анкета выявляет минимальные психо-эмоциональные расстройства и используется для определения качества жизни, связанного со здоровьем; была разработана специально для непсихических заболеваний [155], чувствительна к изменяющимся симптомам, и широко применяется в клинической практике [362]. Качество жизни оценивалось по 4 основным группам параметров: положительные эмоциональные реакции; тревожность, нервозность; социальная и физическая активность; депрессия.

Производилось суммирование баллов по каждой группе вопросов и в целом, наименьший балл соответствует наилучшим показателям качества жизни.

**Ультразвуковое исследование органов малого таза** выполнено с использованием прибора Ultrasound Scanner Type 2012 ADI The Panther фирмы В&К Medical (Великобритания), работающего в реальном масштабе времени; применялись трансабдоминальный датчик 3.5 мГц и трансвагинальный датчик 5-7,5 мГц. В ходе исследования проводилась оценка положения и размеров матки, структуры миометрия; толщины, и структуры эндометрия (определение толщины срединного М-эхо); размера и структуры яичников. Нормальным значением М-эхо для I фазы менструального цикла у здоровых женщин считались 4-8 мм. Объем яичников подсчитывался по формуле  $V \text{ (см}^3\text{)} = [\text{продольный размер (см)} \times \text{поперечный размер (см)} \times \text{толщина (см)}] \times 0,479$ , где 0,479 – коэффициент поправки на эллипсоидность. У менструирующих женщин исследование проводилось в I фазу естественного или медикаментозно индуцированного цикла.

**Биохимические показатели** были определены при помощи автоматического биохимического анализатора «Roche Diagnostics Hitachi 912» («F. Hoffman-La Roche Ltd», Франция) по стандартной методике. Исследование содержания в сыворотке крови общего холестерина (ХС), ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, триглицеридов (ТГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), ионизированного кальция ( $\text{Ca}^{++}$ ), фосфора (Р), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), ЛДГ проводилось при помощи стандартных наборов фирмы «Roche Diagnostics» (Швейцария).

Забор крови производился натощак, в утренние часы (8-11 ч.), при венепункции локтевой вены.

Референсные значения для биохимических показателей составили:

- ХС 3,3-5,2 ммоль/л; ТГ 0,1-1,2 ммоль/л; ХС-ЛПНП 0-3,37 ммоль/л; ХС-ЛПВП 0,9-2,6 ммоль/л;
- $\text{Ca}^{++}$  1,03-1,29 ммоль/л; Р 0,87-1,45 ммоль/л;
- ЩФ 0-270 Е/л; АЛТ 4-41 Е/л; АСТ 4-38 Е/л; ГГТП 8-61 Е/л.

**Гормональные исследования:** уровни эстрадиола, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), общего тестостерона

(Т), пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (св.Т4) исследовались иммуноферментным методом при помощи анализатора «Immulite 2000» («Diagnostic Products Corporation», США). Определение концентрации ЛГ, ФСГ и половых стероидов у женщин из группы сравнения 1 проводилось на 5-7 день менструального цикла. Определение содержания глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) проводилось при помощи автоматического иммунохимического флюориметрического анализатора Autodelfia («Wallac», Финляндия), ДГЭАС – иммунохимическим методом с электрохемилюминесцентной детекцией (ECLIA) при помощи анализатора «Cobas 6000» («Roche Diagnostics», Швейцария). Референсные значения для гормональных показателей составили:

- ТТГ 0,25-3,5 мМЕ/мл;
- св.Т4 9,0-20,0 пмоль/л;
- ЛГ
  - для репродуктивного периода 1,6-9,0 Ед/л;
  - для постменопаузального периода 14,2–52,3 Ед/л;
- ФСГ
  - для репродуктивного периода 2,4-9,3 Ед/л;
  - для постменопаузального периода 19,3-100,6 Ед/л;
- Пролактин
  - для репродуктивного периода 90-540 мЕд/л;
  - для постменопаузального периода 73-390 мЕд/л;
- Эстрадиол
  - для репродуктивного периода 97-592 пмоль/л;
  - для постменопаузального периода <110 пмоль/л;
- Общий Т 0,2-2,7 нмоль/л;
- ГСПГ 26,1-110,0 нмоль/л;
- ДГЭАС 2680-9230 нмоль/л.

Определение концентрации ЛГ, ФСГ и половых стероидов у женщин из группы сравнения 1 проводилось на 4-7 день менструального цикла.

Концентрации свободного тестостерона рассчитывали по формуле [356]:

$св.Т = ([Т] - N[св.Т])/Kt \{ГСПГ - [Т] + N[св.Т]\}$ , где

св.Т – содержание свободного тестостерона в крови;

Т – содержание общего тестостерона в крови;

$N=KaCa+1$ ; Ка – константа ассоциации альбумина с тестостероном ( $3,6 \times 10^4$  л/моль); Са – концентрация альбумина (43 г/л);

Kt – константа ассоциации ГСПГ с тестостероном ( $10^9$  л/моль)

ГСПГ – концентрация глобулина, связывающего половые гормоны.

**Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга** с прицельным исследованием гипофиза проводилась на высокопольном аппарате «Intera Achieva» («Philips», Германия) со сверхсильной напряженностью магнитного поля 3,0 Т, с внутривенным введением внеклеточных гадолинийсодержащих контрастных препаратов, с толщиной среза 2 мм. Оценивали максимальный линейный размер в вертикальной, сагиттальной (переднезадней), и фронтальной (поперечной) плоскостях, единица измерения – миллиметр. Исследование проводилось в положении лежа на спине без предварительной подготовки.

**Денситометрическое исследование:** содержание МПК в поясничных позвонках и проксимальной части бедра определяли на денситометре фирмы «Hologic Discovery A» (США) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Оценку минеральной плотности кости проводили по Z-критерию и T-критерию.

**Молекулярно-генетические исследования** проведены 21 пациентке с центральным гипогонадизмом на кафедре генетики биологического факультета ФГБОУ ВО МГУ им. М.И. Ломоносова.

Выделение геномной ДНК из цельной венозной крови проводили, используя набор реактивов DNA Prep100 (DIAtom™) по рекомендованной изготовителем методике.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР): подбор олигонуклеотидных праймеров осуществляли из данных нуклеотидной последовательности генов, приведенной в базе данных NCBI (Аmplification всех исследуемых фрагментов генов

проводили методом ПЦР). Состав реакционной смеси (25мкл): 0,1 – 1,0 мкг геномной ДНК; по 0,125 мкМ каждого олигопраймера; по 200 мкМ каждого нуклеозидтрифосфата; 1,0 единицу активности Taq-полимеразы; буфер (67мМ Tris-HCl; 16,6 мМ (NH)SO; 0.01%Twin-20; pH8,8).

Олигонуклеотидные праймеры были синтезированы метокси-фосфоамитидным методом в НПФ «Литех» и в Институте биоорганической химии им. М.М. Шемякина. Последовательности праймеров и условия ПЦР, разработанные для выполнения данного исследования, приведены в приложении 2 (стр. 208). Анализ полученных ПЦР-фрагментов осуществляли методом электрофореза в 2,5% агарозном и/или 8% полиакриламидном гелях (ПААГ) с последующей визуализацией в УФ-свете после окрашивания бромистым этидием.

Метод SSCP-анализа. Поиск мутаций в кодирующей последовательности и областях экзон-интронных соединений гена *FGFR1* осуществляли методом анализа конформационного полиморфизма однонитевой ДНК (SSCP-анализа) [270].

Анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализ). Для анализа известных точечных мутаций в генах проводился ПЦР-ПДРФ анализ с использованием эндонуклеаз рестрикции производства фирмы ООО «Сибэнзим» (Россия), приведенных в Таблице 7.

Таблица 7 – Используемые эндонуклеазы рестрикции

Ген, экзон	Мутация	Сайт рестрикции	Эндонуклеаза рестрикции
GNRHR, 1 экзон	Thr32Ile	+	BstMB1
GNRHR, 1 экзон	Arg139His	-	AccB71
GNRHR, 3 экзон	Cys279Tyr	+	BseI1
FSHB, 3 экзон	Cys51Gly	+	KpnI

Электрофорез в ПААГ. Для оценки результатов рестрикции использовали 8% гель с соотношением акриламида и бисакриламида 29:1 [120]. Электрофорез проводили при 15-18 В/см в течение 1-2 часов. В качестве маркера молекулярного веса использовали ДНК фага  $\lambda$ , рестрицированную MspI. После разделения

фрагментов геля окрашивали в растворе бромистого этидия (0,1 мкг/мл в 1хТВЕ) в течение 5 минут.

Определение нуклеотидной последовательности ПЦР-фрагментов с выявленной при SSCP-анализе измененной электрофоретической подвижностью, проводили методом прямого секвенирования ДНК с использованием прямого или обратного праймеров (см. приложение 2, стр. 210). Автоматическое секвенирование проводилось согласно протоколу фирмы производителя при помощи генетического анализатора ABI Prism 3100 («Applied Biosystems», США).

### 2.3 Дизайн исследования

Дизайн исследования был одобрен на заседании Межвузовского комитета по этике (протокол № 02-14 от 27.02.2014). Исследование состояло из двух этапов: одномоментного (поперечного) и длительного (продольного) проспективного исследований.

Первый этап – изучение клинических, биохимических и гормональных особенностей пациенток с центральным женским гипогонадизмом в сравнении со здоровыми женщинами разных возрастных групп. На этом этапе было обследовано 536 пациенток молодого возраста с аменореей, из которых – согласно критериям включения и исключения – было отобрано 176 женщин с подтвержденным диагнозом центрального гипогонадизма. Кроме того, обследовано 73 здоровых молодых женщин и 86 здоровых женщин в естественной постменопаузе, из которых отобрано 53 и 58 женщин, соответственно, для групп сравнения. Пациенткам, включенным в группы, проводились следующие обследования:

- Клинические:
  - Оценка имеющихся жалоб;
  - Определение роста, массы тела, АД и частоты сердечных сокращений;
  - Определение качества жизни при помощи опросника GHQ-28;
- Лабораторные:
  - Биохимический анализ крови: холестерин, триглицериды, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, кальций ионизированный, фосфор, ЩФ;

- Гормональное обследование: ЛГ, ФСГ, пролактин, эстрадиол, общий тестостерон, ГСПГ, ТТГ, св. Т4, ДГЭА-С;
- Генетические исследования:
  - Количественная оценка экспрессии мРНК генов *WDR11*, *DUSP6*, *PROK2*, *CHD7*, *GNRHR* и *GNRH1* (только пациенткам основной группы и группы сравнения 1)
  - гены рецептора ГнРГ, *FGFR1* (только пациенткам основной группы)
- Инструментальные:
  - Остеоденситометрия: позвоночник, шейка бедра (только пациенткам основной группы и группы сравнения 2),
  - УЗИ органов малого таза,
  - МРТ головного мозга (только пациенткам основной группы).

Второй этап – проспективное исследование эффективности и безопасности гормонального лечения преждевременного старения у пациенток с центральным женским гипогонадизмом. 96 пациенток основной группы, которые дали согласие на прием эстроген-гестагенной терапии и не имели противопоказаний для данного лечения, получали перорально 17 $\beta$ -эстрадиол в индивидуально подобранной дозе от 1 до 4 мг/сут, и дидрогестерон в индивидуально подобранной дозе от 10 до 20 мг/сут в циклическом режиме: первые 14 дней прием только 17 $\beta$ -эстрадиола; затем 14 дней прием 17 $\beta$ -эстрадиола и дидрогестерона; прием препаратов осуществлялся без перерывов. Наблюдение за пациентками проводилось совместно с гинекологом.

До назначения терапии и на фоне лечения проводились обследования:

- Клинические (при каждом визите, кроме опросника качества жизни):
  - Оценка имеющихся жалоб;
  - Определение роста, массы тела, АД и частоты сердечных сокращений;
  - Определение качества жизни при помощи опросника GHQ-28 (через 12 мес. лечения);
- Лабораторные (каждые 6-12 мес. лечения):
  - Биохимический анализ крови: холестерин, триглицериды, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, кальций иониз., фосфор, ЩФ;

- Гормональное обследование: ЛГ, ФСГ, пролактин, эстрадиол, общий тестостерон, ГСПГ, ТТГ, св. Т4, ДГЭА-С;
- Инструментальные (каждые 12 мес. лечения):
  - Остеоденситометрия: позвоночник, шейка бедра,
  - УЗИ органов малого таза,
  - МР-томографическое исследование головного мозга с прицельным исследованием гипофиза (только пациенткам с выявленными аномалиями при первичном исследовании).

Длительность наблюдения составила от 12 до 73 мес. (медиана длительности лечения 60 [36; 68] мес.).

Противопоказаниями для гормональной терапии были:

- наличие опухолей половых и/или молочных желез;
- рост остаточной ткани опухоли хиазмально-селлярной области при динамическом наблюдении после оперативного лечения;
- тромбоэмболические заболевания в течение предшествующих 6 мес.;
- поражение функции печени,
- острый гепатит,
- острый тромбоз или тромботические осложнения менее 6 мес. назад к моменту старта гормональной терапии.

#### **2.4 Критерии преждевременного старения и оценка биологического возраста у женщин с центральным гипогонадизмом**

Для определения биологического возраста данного конкретного человека различными авторами предложены разнообразные параметры и тесты (так называемые «биомаркеры»), определяющие функциональное состояние организма и его систем. Среди различных биомаркеров старения исследователи часто используют показатели различных классов: общей патологии (поседение волос, облысение, состояние зубов и пр.), морфологические показатели (вес, рост, ИМТ, объем талии, объем бедер и др.), физиологические функции в покое (аудиометрия,

острота зрения, ЧСС в покое, АД и др.), психологические и нервно-психические показатели (статическая балансировка, различные тесты), различные нагрузочные тесты для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой, легочной и других жизненно-важных систем, а также биохимические и клинические показатели (число эритроцитов, СОЭ, содержание гемоглобина, уровень общего белка, холестерина, триглицеридов, кальция, креатинина, и др.) [8, 13, 44, 47, 50, 63, 64]. Такое разнообразие обусловлено преимуществами и недостатками различных биомаркеров старения с точек зрения измерения и методологии, и отсутствием «золотого стандарта» определения старения [359].

В зависимости от ведущего патологического процесса преждевременное старение может быть обусловлено сердечно-сосудистыми, эндокринными, нервно-психическими, и метаболическими нарушениями, оценка которых будет требовать различных биомаркеров. Поэтому унифицированный подход к определению биологического возраста неприемлем, однако общим для всех способов является определение различий между конкретными определяемыми индивидуальными показателями и эталонными среднепопуляционными референсными значениями биомаркеров для данного календарного возраста [8, 13, 50, 84].

Поэтому оценка биологического возраста проводилась при сопоставлении клинических проявлений и результатов лабораторно-инструментального обследования у женщин обследуемых групп:

- при отсутствии различий частоты симптомов или уровней каких-либо параметров между основной группой и группой сравнения 1 (здоровые женщины аналогичного календарного возраста) считалось, что биологический возраст пациенток с центральным гипогонадизмом совпадает с молодым календарным;
- при отсутствии различий частоты симптомов или уровней каких-либо параметров между основной группой и группой сравнения 2 (здоровые женщины в постменопаузе среднего/пожилого календарного возраста) считалось, что биологический возраст пациенток с центральным гипогонадизмом совпадает со средним/пожилым календарным.

В качестве маркеров преждевременного старения были использованы клинические, а также гормонально-метаболические изменения: частота психоэмоциональных, нейровегетативных, и вазомоторных нарушений, показатели индекса массы тела, генитоуринарные симптомы и состояние органов репродуктивной системы, уровни периферических половых стероидов, показатели липидного обмена (уровни холестерина, триглицеридов, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП), показатели минерального обмена (уровни кальция, фосфора и ЩФ), показатели минеральной плотности кости, а также качество жизни.

## 2.5 Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программы Statistica 13.2 (Dellinc., USA) для Windows 10.0 с применением методов вариационной статистики для непараметрических данных. Результаты представлены в виде «Медиана [Интерквартильный размах Q25; Q75]». Гипотезу о нормальности распределения количественных переменных проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Для проведения корреляционного анализа использовался метод Спирмана.

Для определения статистической значимости различий непрерывных переменных в независимых группах использовался метод Крускала-Уоллиса – для множественного сравнения, и U-тест Манна-Уитни с поправкой Бонферони для попарного сравнения групп; в зависимых группах использовались метод Фридмана для множественного сравнения, и метод Вилкоксона для попарного сравнения.

Для определения статистической значимости различий категориальных переменных в независимых группах использовался тест хи-квадрат ( $\chi^2$ ), в зависимых группах – тест МакНемара.

Критический уровень значимости  $p$  при статистической проверке гипотез в данном исследовании был принят равным 0,05.

### Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

#### 3.1 Феномен преждевременного старения у пациенток с центральным гипогонадизмом

##### *3.1.1 Клиническая симптоматика*

В обследованных группах пациенток проведено сравнение частоты нейровегетативных, психоэмоциональных и вазомоторных нарушений.

Нейровегетативные, генитоуринарные и психоэмоциональные симптомы редко отмечались у молодых здоровых женщин, однако со сходной частотой встречались у пациенток с центральным гипогонадизмом и у женщин в постменопаузе (см. Рисунки 2А и 2В, стр. 65). Частота выявления «горячих» приливов, которые беспокоили женщину более 5 раз в сутки и значительно нарушали её самочувствие и работоспособность, также была сходной при центральном гипогонадизме и физиологической постменопаузе (см. Рисунок 2С, стр. 66). Это свидетельствовало о значительном сходстве клинической симптоматики центрального гипогонадизма с физиологической постменопаузой [33, 185].

Однако были и отличия – умеренные/легкие «горячие» приливы, не нарушающие общее состояние и характерные для большинства женщин в постменопаузе, не беспокоили пациенток с центральным гипогонадизмом. Тахикардия и нарушения ритма сердца также встречались при центральном гипогонадизме значительно реже по сравнению с физиологической постменопаузой (см. Рисунок 2С, стр. 66).

Стойкое повышение АД или лабильность АД, характерные для значительной части женщин в постменопаузе, не выявлялись у пациенток с центральным гипогонадизмом, более того, у них отмечался гипотензивный синдром – уровень АД варьировал от 90/60 мм рт ст до 110/70 мм рт ст у 156/176 (88,6%) пациенток, что, возможно, требует более детального изучения.

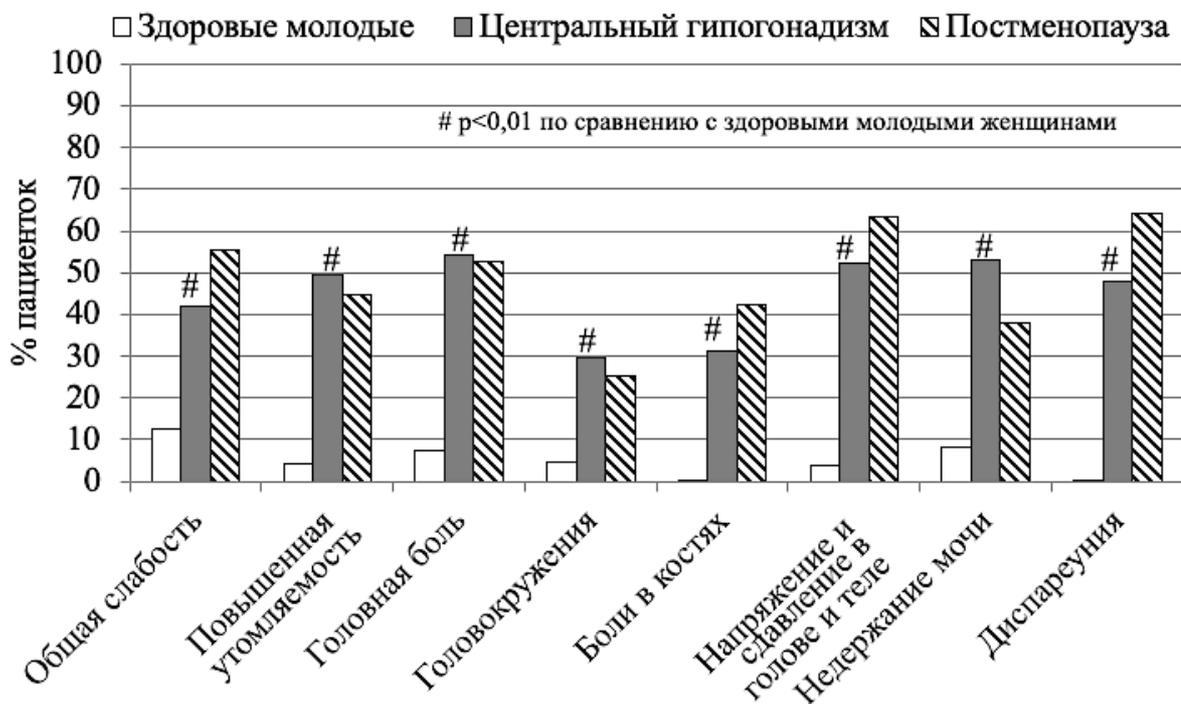


Рисунок 2А – Частота нейровегетативных и генитоуринарных симптомов у обследованных пациенток

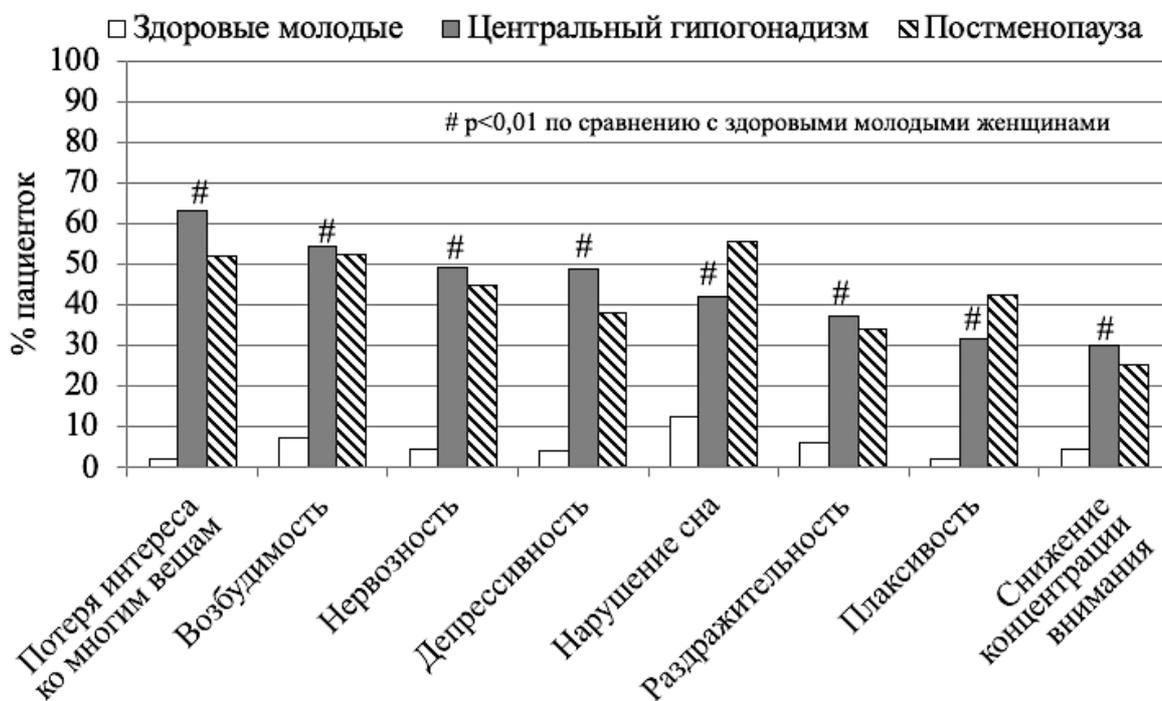


Рисунок 2В – Частота психоэмоциональных симптомов у обследованных пациенток

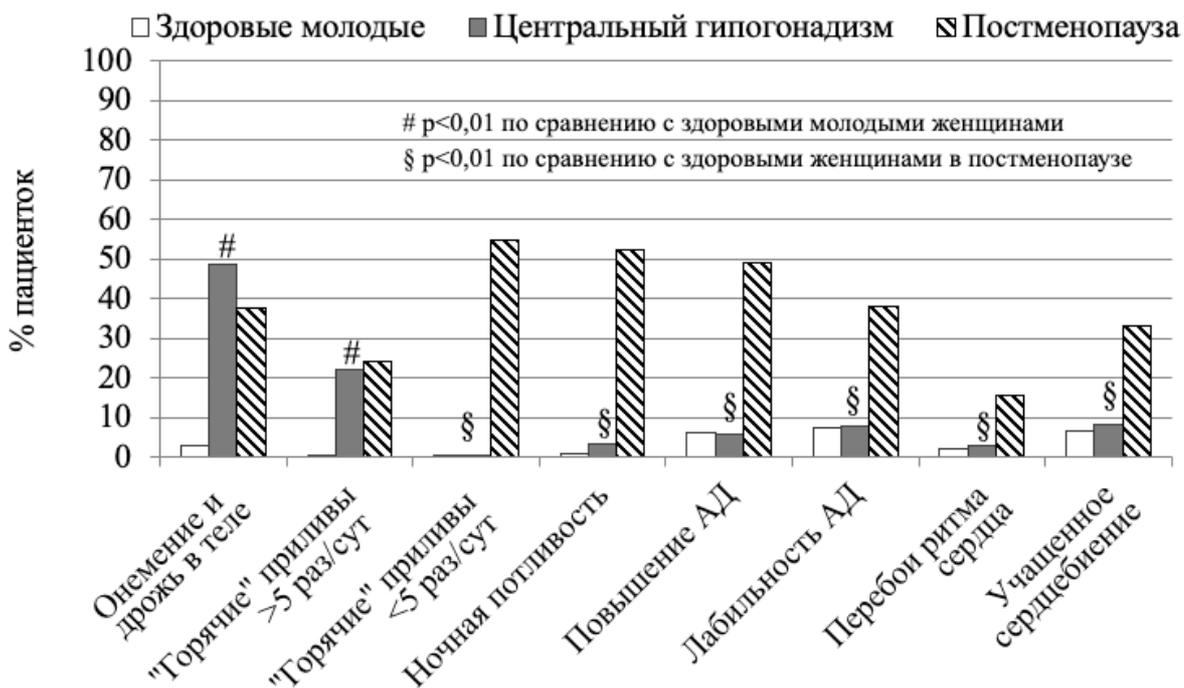


Рисунок 2С. Частота вазомоторных симптомов у обследованных пациенток

У пациенток основной группы медиана систолического АД составила 100 [95; 105] мм рт ст, диастолического АД – 65 [63; 70] мм рт ст, что было статистически значимо ниже по сравнению со здоровыми женщинами сходного возраста (117 [110; 123] мм рт ст и 78 [75; 80] мм рт ст,  $p=0,02$  и  $p=0,008$ , соответственно) и по сравнению с женщинами в постменопаузе (125 [120; 130] мм рт ст и 80 [75; 85] мм рт ст,  $p=0,001$  для обоих показателей, соответственно).

Показатели ИМТ в целом в группе женщин с центральным гипогонадизмом составили 22,9 [21,1; 24,9] кг/м<sup>2</sup>, у здоровых молодых женщин – 20,9 [20; 23,5] кг/м<sup>2</sup>, и у женщин в постменопаузе – 24,4 [23,2; 27,1] кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,002$  при множественном сравнении групп). У пациенток с центральным гипогонадизмом медиана ИМТ была статистически значимо выше по сравнению с здоровыми женщинами молодого возраста ( $p=0,004$ ), однако ниже по сравнению с женщинами в постменопаузе ( $p<0,001$ ). Доля пациенток с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> составила при центральном женском гипогонадизме 39,7%, у молодых здоровых женщин 11% ( $p=0,003$  по сравнению с центральным гипогонадизмом), и у женщин в постменопаузе 48% ( $p=0,32$  по сравнению с центральным гипогонадизмом).

Была выявлена статистически значимая прямая корреляционная зависимость между показателями ИМТ и длительностью центрального гипогонадизма (см. Рисунок 3). Это подчеркивает важность длительности влияния гипоэстрогенемии на состояние жировой ткани.

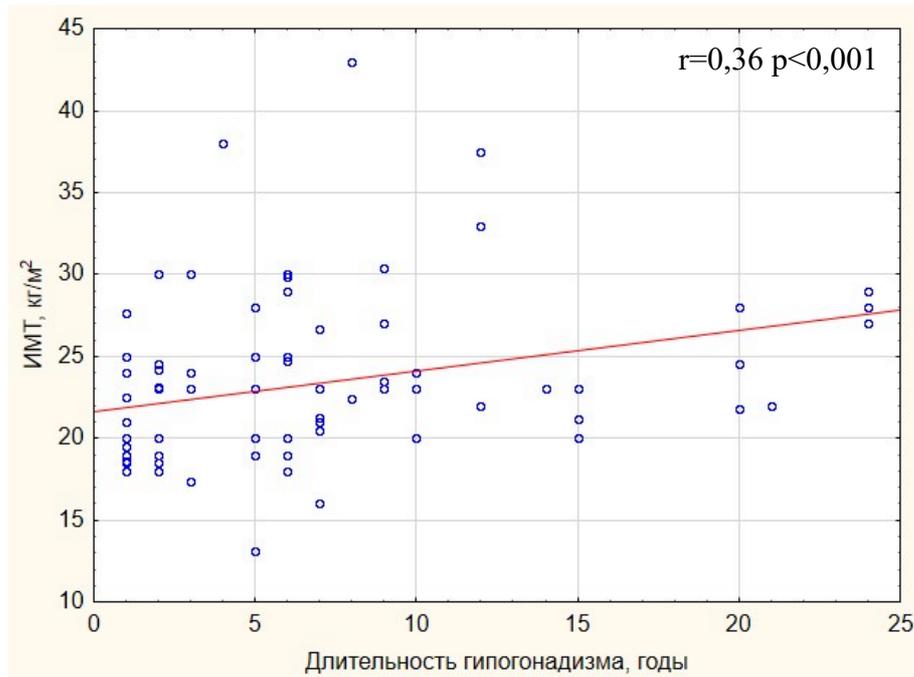


Рисунок 3 – Взаимосвязь между индексом массы тела (ИМТ) и длительность гипогонадизма у обследованных пациенток с центральным гипогонадизмом

Таким образом, при центральном женском гипогонадизме отмечена более высокая частота общесоматических, нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений, что нехарактерно для здоровых женщин аналогичного возраста, однако сравнимо с частотой этих симптомов у женщин в постменопаузе. Также отмечается и тенденция к повышению массы тела, хотя и менее выраженная по сравнению с физиологической постменопаузой. Отличительной особенностью центрального гипогонадизма от физиологической постменопаузы является низкая частота вазомоторных проявлений и артериальная гипотензия.

Данные ультразвукового исследования органов малого таза у обследованных женщин представлены на Рисунке 4 (стр. 68).

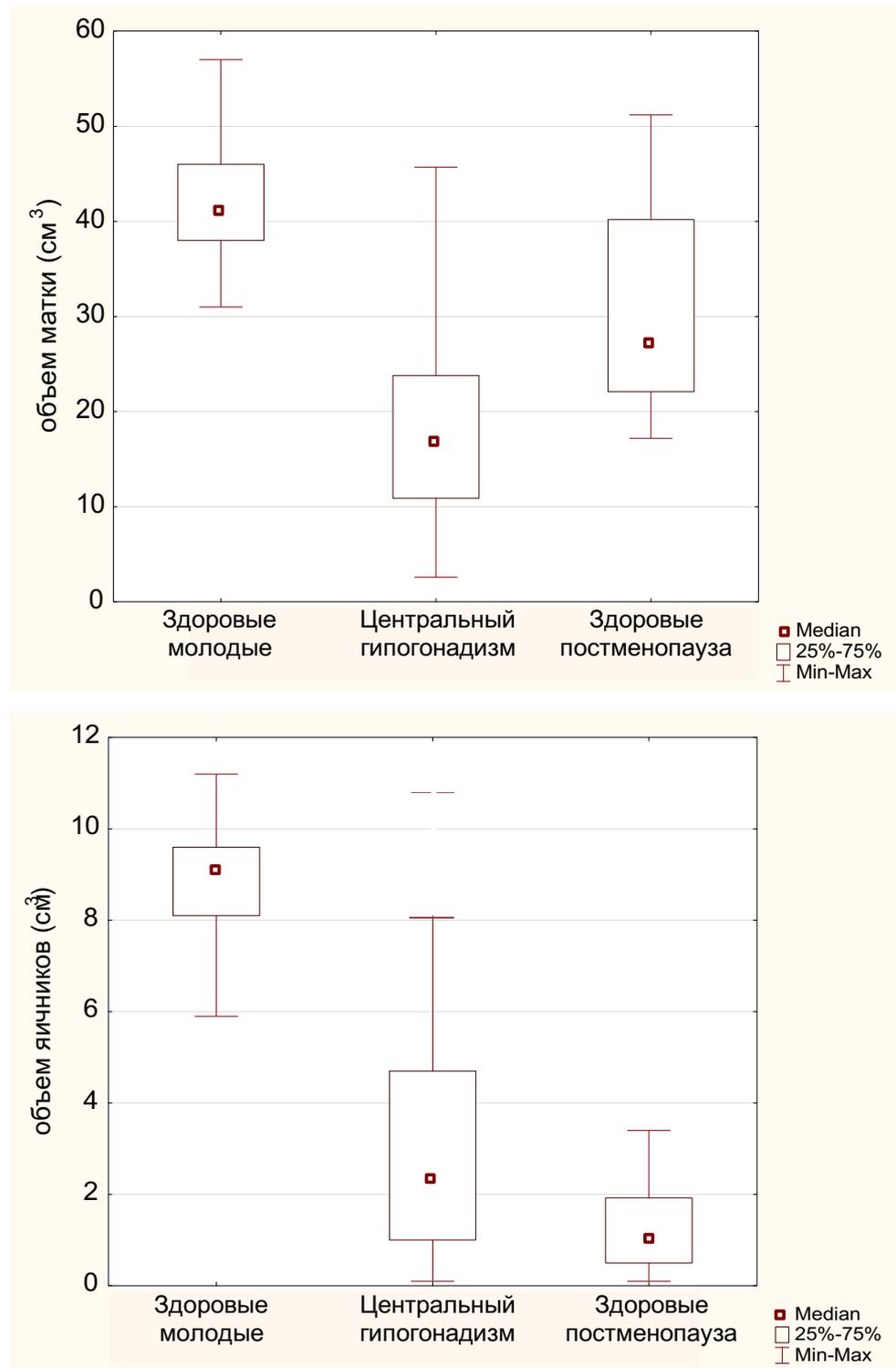


Рисунок 4 – Объем матки (верхний график) и яичников (нижний график) у обследованных пациенток

У пациенток с центральным гипогонадизмом объем матки был существенно меньше объема матки не только здоровых молодых женщин, но и женщин в постменопаузе ( $p < 0,001$ ). В литературе есть единичные данные о значительном уменьшении объема яичников у женщин с центральным гипогонадизмом [158], однако сравнения пациенток с центральным гипогонадизмом с женщинами в постменопаузе ранее не проводилось. Полученные результаты подчеркивают значимость репродуктивных нарушений у обследованных пациенток молодого возраста, которые оказываются более грубыми, чем в постменопаузе.

Объем яичников при центральном гипогонадизме был значимо меньше по сравнению со здоровыми молодыми женщинами ( $p < 0,001$ ), хотя и несколько превышал показатели женщин в постменопаузе ( $p = 0,03$ ) [189]. У женщин в постменопаузе отмечается истощение фолликулярного запаса яичников, что приводит в том числе и к значительному уменьшению его объема. У пациенток с центральным гипогонадизмом яичник остается интактным (если нет других повреждающих факторов), с сохранным фолликулярным запасом. У 96/176 (54,5%) обследованных пациенток с центральным гипогонадизмом в яичниках визуализировалось более 5 фолликулов, что является признаком хорошего овариального резерва. Эти данные согласуются с данными литературы о том, что у пациенток с центральным гипогонадизмом имеется достаточное количество фолликулов в яичниках [115, 296].

В литературе описано, что примерно у 10% пациенток с функциональной гипоталамической аменореей отмечается структура яичников, сходная с морфологическими изменениями при синдроме поликистозных яичников [115, 296]. В нашей когорте пациенток также были пациентки с подобными изменениями – 14/176 (8%). Тем не менее, у 156/176 (85,8%) пациенток объем яичников был меньше 6 мл (т.е. меньше минимального объема, обнаруженного у здоровых женщин аналогичного возраста из группы сравнения 1).

Таким образом, состояние органов репродуктивной системы при центральном гипогонадизме также значительно отличалось от состояния здоровых женщин аналогичного календарного возраста и по многим параметрам – частоте генитоуринарных симптомов, уменьшению объема матки и яичников – было

сравнимо с состоянием репродуктивной системы женщин в постменопаузе. Принципиальным отличием от менопаузы является сохранный овариальный резерв, который не может реализоваться самостоятельно в отсутствие гонадотропной регуляции, однако который оставляет пациентке возможность на получение собственного потомства при помощи вспомогательных репродуктивных технологий.

### 3.1.2 Характеристика гормональных отклонений

У пациенток с центральным гипогонадизмом концентрации половых стероидов – эстрадиола, общего и свободного тестостерона, а также ДГЭАС – были статистически значимо ниже по сравнению со здоровыми молодыми женщинами, однако не отличались от аналогичных показателей женщин в постменопаузе (см. Таблицу 8).

Таблица 8 – Содержание периферических половых гормонов у обследованных женщин

Показатель Ме [25%; 75%]	Группа сравнения 1 Здоровые молодые (n=53)	p <sup>1</sup>	Основная группа Центральный гипогонадизм (n=176)	p <sup>2</sup>	Группа сравнения 2 Здоровые в постменопаузе (n=58)	p <sup>3</sup>
Эстрадиол пмоль/л	167 [114; 248]	<0,001	37,5 [33; 58]	0,81	57 [50; 73]	<0,001
Общий Т нмоль/л	1,1 [0,8; 1,4]	<0,001	0,45 [0,1; 1,01]	0,32	0,54 [0,39; 0,6]	0,003
Св. Т пмоль/л	12,4 [9,15; 16,5]	<0,001	8,63 [2,7; 10,8]	0,11	8,6 [8,0; 9,7]	<0,001
ДГЭАС нмоль/л	5430 [4490; 6750]	<0,001	2300 [230; 5690]	0,83	2311 [2160; 2900]	0,002

p<sup>1</sup> – значимость различий показателей основной группы и группы сравнения 1

p<sup>2</sup> – значимость различий показателей основной группы и группы сравнения 2

p<sup>3</sup> – значимость различий показателей всех изучаемых групп

Известно, что у женщин в постменопаузе на фоне гипоэстрогемии начинается прибавка массы тела, и ИМТ выше у женщин в постменопаузе по сравнению с пременопаузой даже в рамках одной возрастной группы [80, 82, 98, 291]. Как уже было отмечено ранее, у пациенток с центральным гипогонадизмом

ИМТ был выше по сравнению со здоровыми женщинами сходного возраста, хотя и несколько меньше по сравнению с обследованными пациентками в постменопаузе. Были проанализированы взаимосвязи концентраций половых стероидов и ИМТ. Корреляций ИМТ с уровнем эстрогенов не отмечено, однако были выявлены статистически значимые обратные взаимосвязи между ИМТ и концентрациями общего тестостерона, а также ДГЭАС (Рисунок 5, стр. 72). Эти данные свидетельствуют о вкладе гипоандрогемии в формирование ожирения у пациенток с центральным гипогонадизмом.

Роль андрогенов в женском организме обсуждается в литературе очень активно в последние годы. С возрастом уровень андрогенов заметно снижается [89, 196], что приводит к снижению действия тестостерона и ДГЭАС. Многие биологические эффекты андрогенов являются важными для женского организма – поддержание целостности структуры костной ткани и мышечной массы, сохранение когнитивных функций, кардиоваскулярные протективные эффекты и обеспечение сексуальной функции [135, 364]. Гипоандрогемия в постменопаузе рассматривается как один из факторов ухудшения женского здоровья, включая композиционный состав женского тела [252], и снижение уровня андрогенов можно рассматривать как один из гормональных факторов преждевременного старения [134, 135, 136, 289, 292].

Интересно, что не было найдено корреляционных взаимосвязей между уровнями эстрадиола, тестостерона, ДГЭАС и возраста пациенток. Также не отмечалось взаимосвязей между уровнем эстрадиола и длительностью гипогонадизма, однако были выявлены статистически значимые обратные изменения уровней тестостерона и ДГЭАС по мере увеличения длительности центрального гипогонадизма (Рисунок 6, стр. 73).

Таким образом, по уровням периферических половых стероидов состояние молодых женщин с центральным женским гипогонадизмом соответствует постменопаузе, несмотря на различия в патогенезе гипогонадизма: в случае центрального гипогонадизма выключается гипоталамо-гипофизарная регуляция, а в случае постменопаузы наблюдается старение яичника.

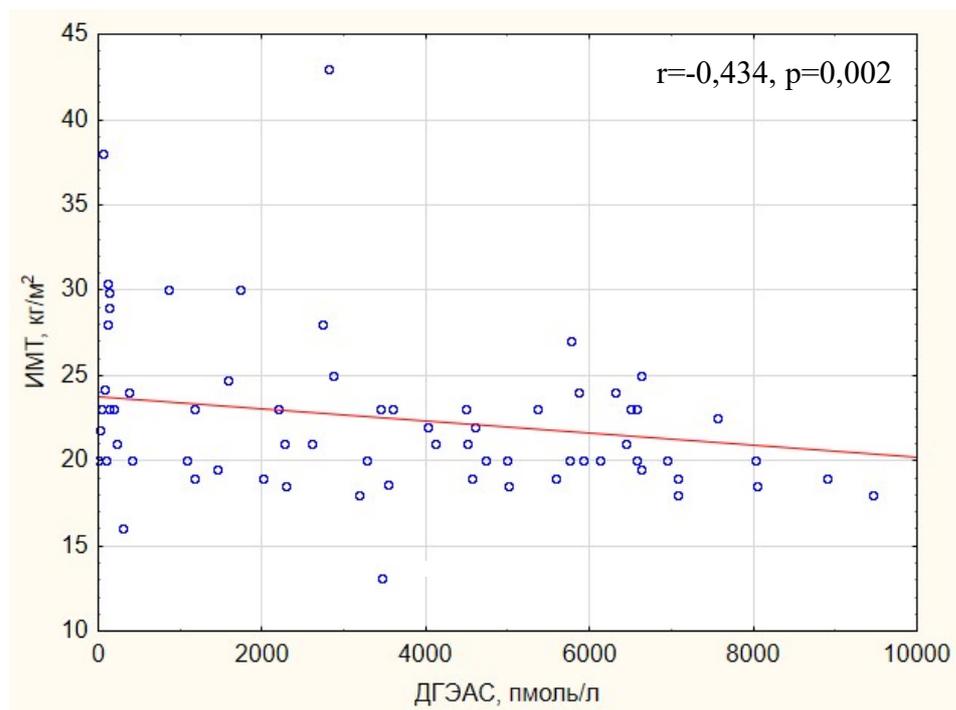
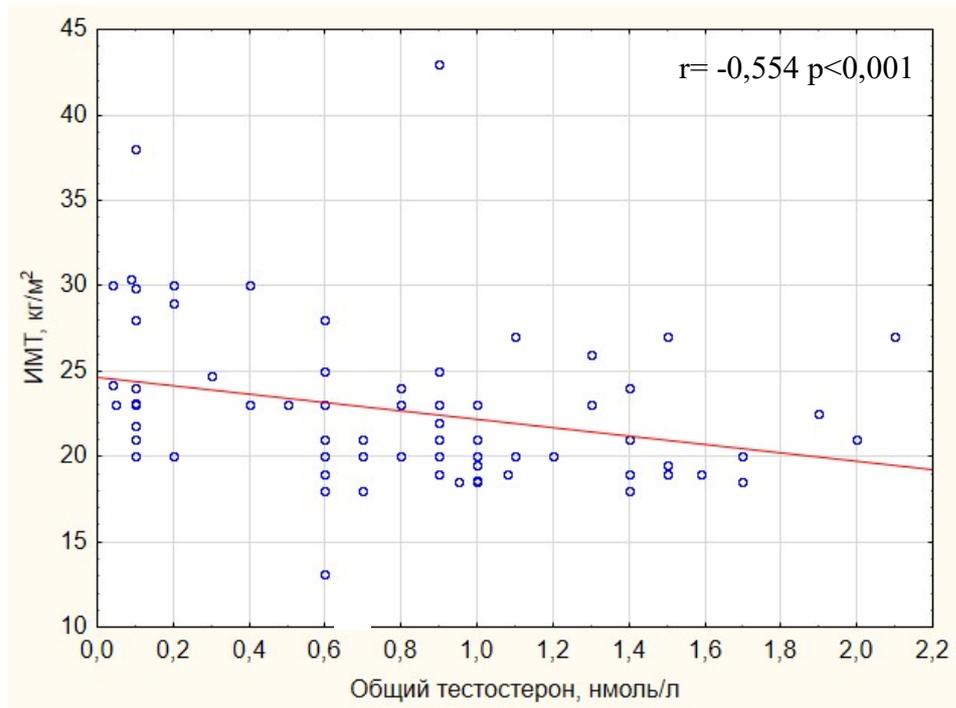


Рисунок 5 – Взаимосвязи между ИМТ и уровнями андрогенов (общий тестостерон – верхний график, ДГЭАС – нижний график) у пациенток с центральным гипогонадизмом

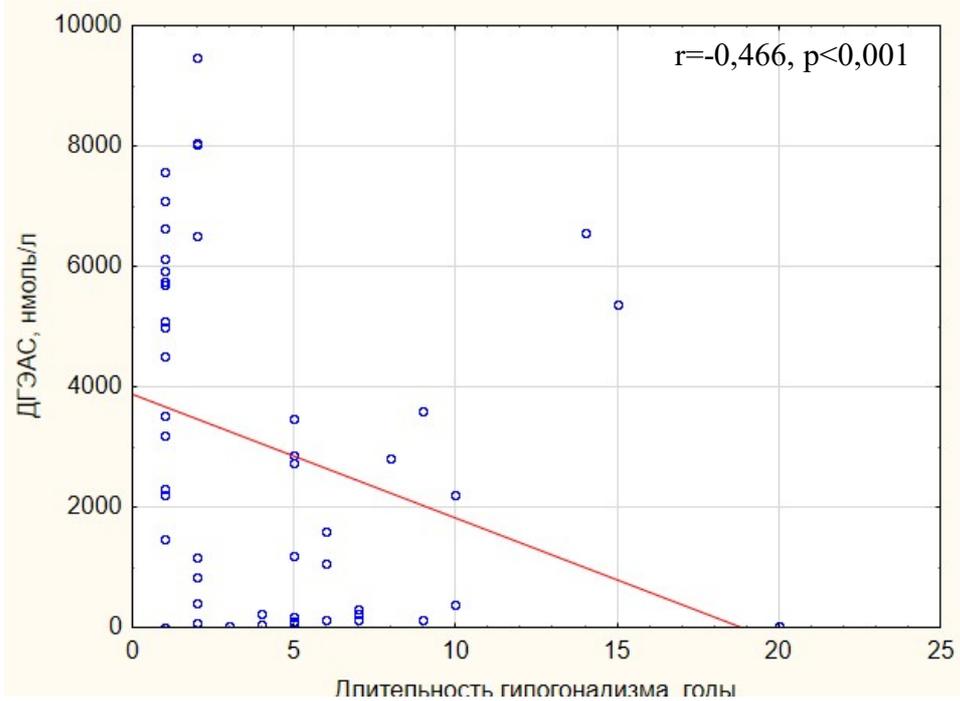
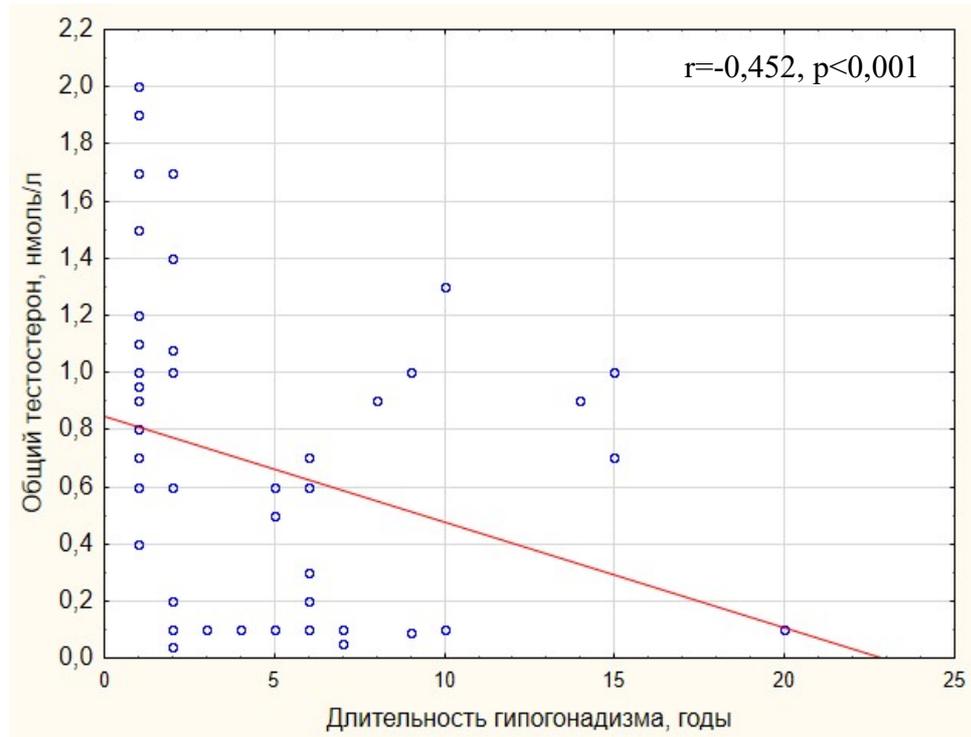


Рисунок 6 – Взаимосвязи между уровнями андрогенов (общий тестостерон – верхний график, ДГЭАС – нижний график) и длительностью центрального гипогонадизма

### 3.1.3 Метаболические нарушения

У пациенток с центральным гипогонадизмом было выявлено статистически значимое повышение уровня холестерина и триглицеридов по сравнению со здоровыми женщинами из группы сравнения 1 (см. Таблицу 9), однако не было выявлено отличий этих показателей от таковых у женщин в постменопаузе [33, 185].

Таблица 9 – Показатели липидного обмена в обследованных группах женщин

Показатель (ммоль/л) Ме [25%; 75%]	Группа сравнения 1 Здоровые молодые (n=53)	p <sup>1</sup>	Основная группа Центральный гипогонадизм (n=176)	p <sup>2</sup>	Группа сравнения 2 Здоровые в постменопаузе (n=58)	p <sup>3</sup>
Холестерин ммоль/л	4,8 [4,0; 5,2]	<0,001	5,8 [5,1; 6,5]	0,79	6,1 [5,4; 6,6]	<0,001
Триглицериды ммоль/л	0,7 [0,6; 0,8]	<0,001	1,4 [0,8; 1,7]	0,88	1,6 [0,6; 1,9]	<0,001
ХС-ЛПВП ммоль/л	1,8 [1,4; 2,7]	0,27	1,7 [1,2; 2,6]	0,23	1,5 [1,2; 2,5]	0,064
ХС-ЛПНП ммоль/л	2,7 [2,3; 3,3]	0,51	3,1 [2,3; 3,5]	0,08	3,5 [2,8; 4,2]	0,054

p<sup>1</sup> – значимость различий показателей основной группы и группы сравнения 1

p<sup>2</sup> – значимость различий показателей основной группы и группы сравнения 2

p<sup>3</sup> – значимость различий показателей всех изучаемых групп

Показатели ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП статистически значимо не отличались при попарном сравнении между основной группой и группами сравнения, однако при множественном сравнении групп была отмечена тенденция к снижению ХС-ЛПВП и увеличению ХС-ЛПНП у пациенток с центральным гипогонадизмом по сравнению с молодыми здоровыми женщинами.

При проведении корреляционного анализа были выявлены обратные статистически значимые зависимости между концентрациями эстрадиола и холестерина, триглицеридов (см. Рисунок 7, стр. 75), общего тестостерона и холестерина, триглицеридов (см. Рисунок 8, стр. 76), а также уровнем ДГЭАС и холестерина, триглицеридов (см. Рисунок 9, стр. 77).

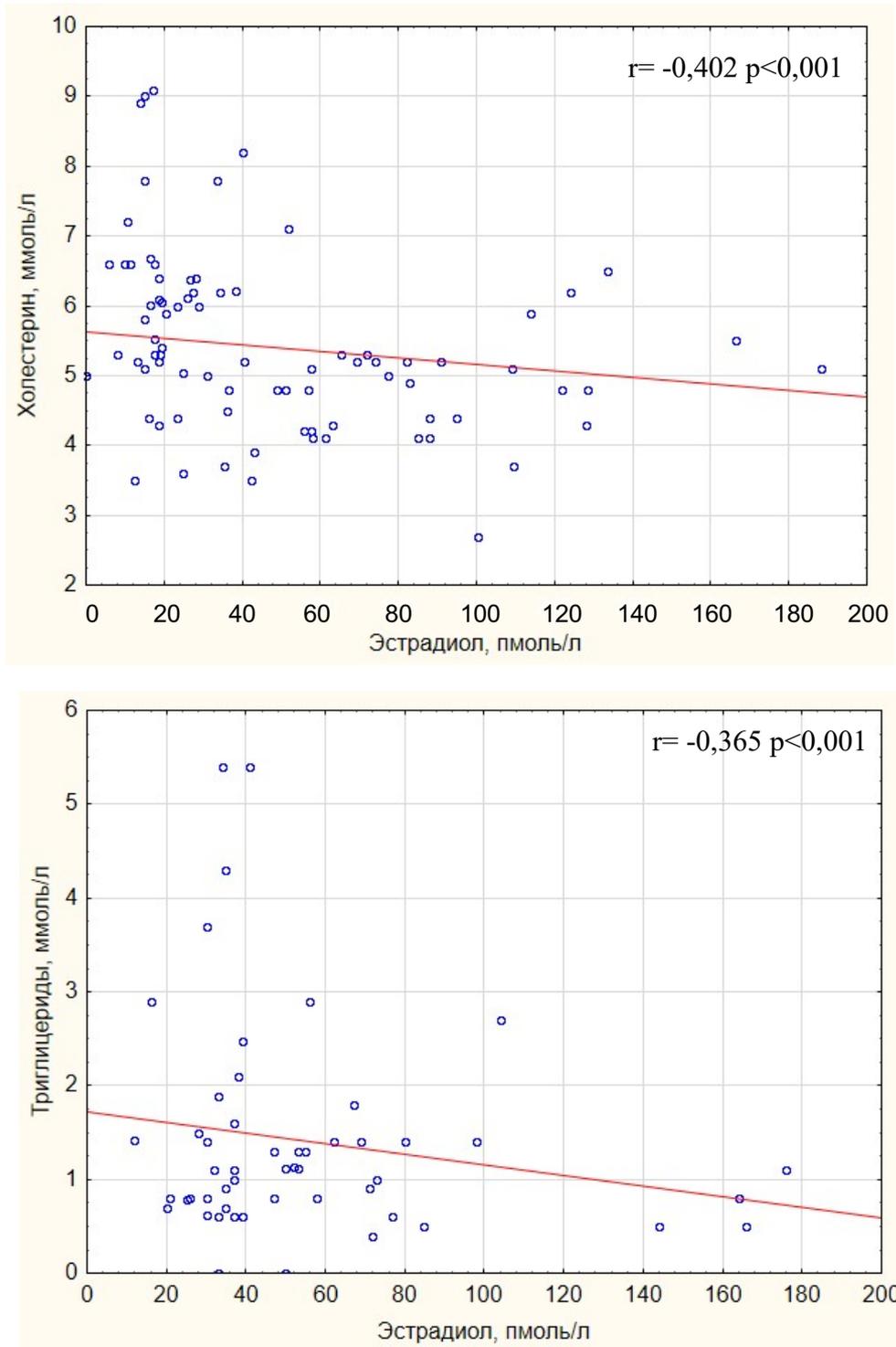


Рисунок 7 – Корреляции между концентрациями эстрадиола и холестерина (верхний график), триглицеридов (нижний график)

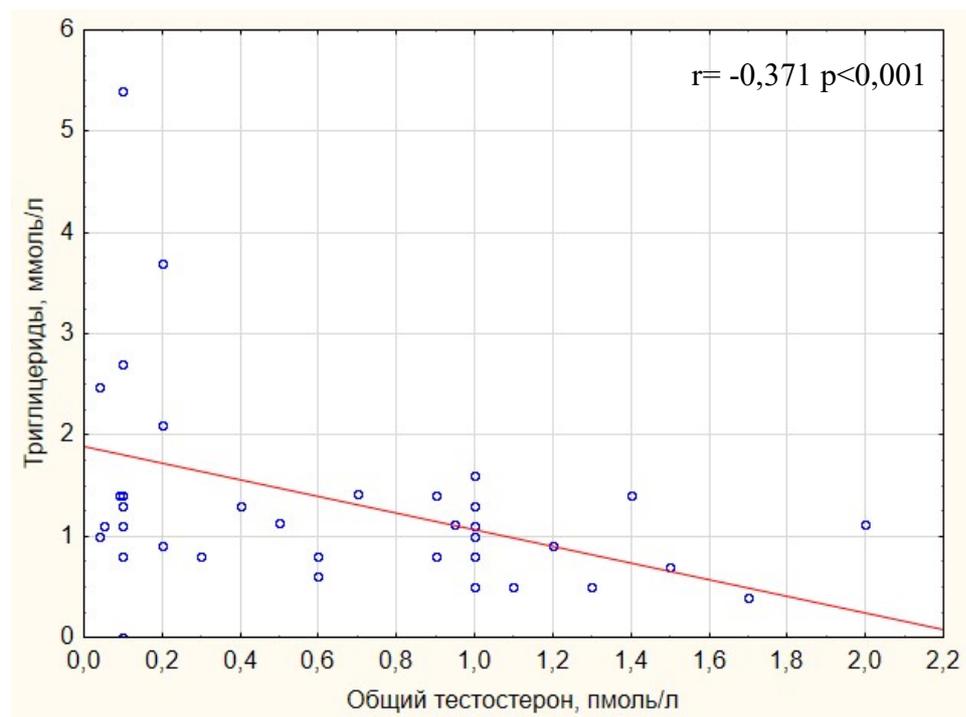
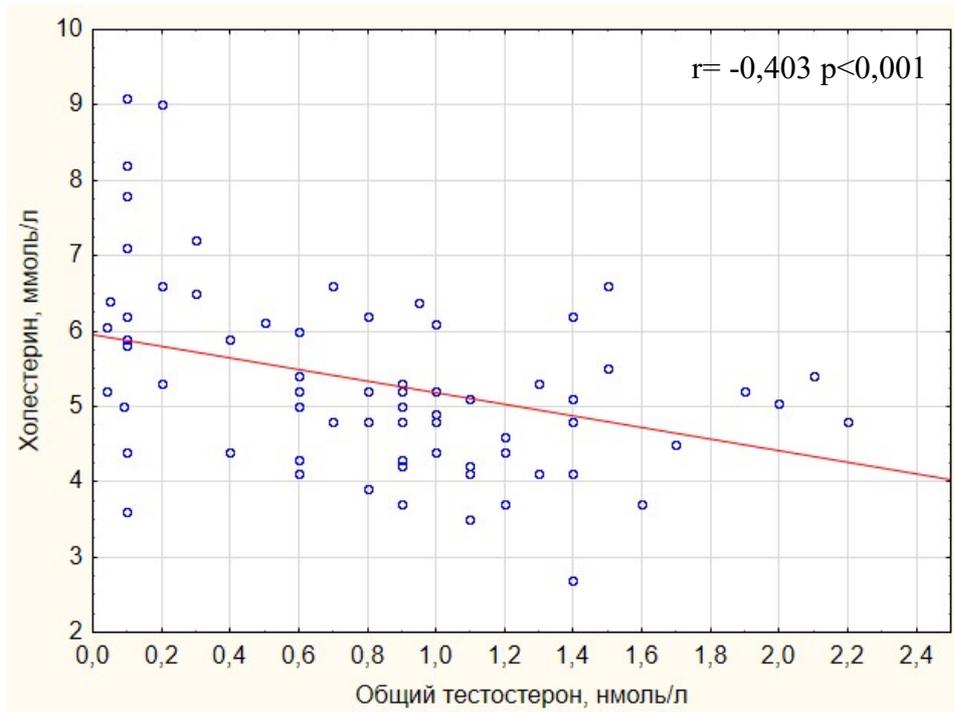


Рисунок 8 – Корреляции между концентрациями общего тестостерона и холестерина (верхний график), триглицеридов (нижний график)

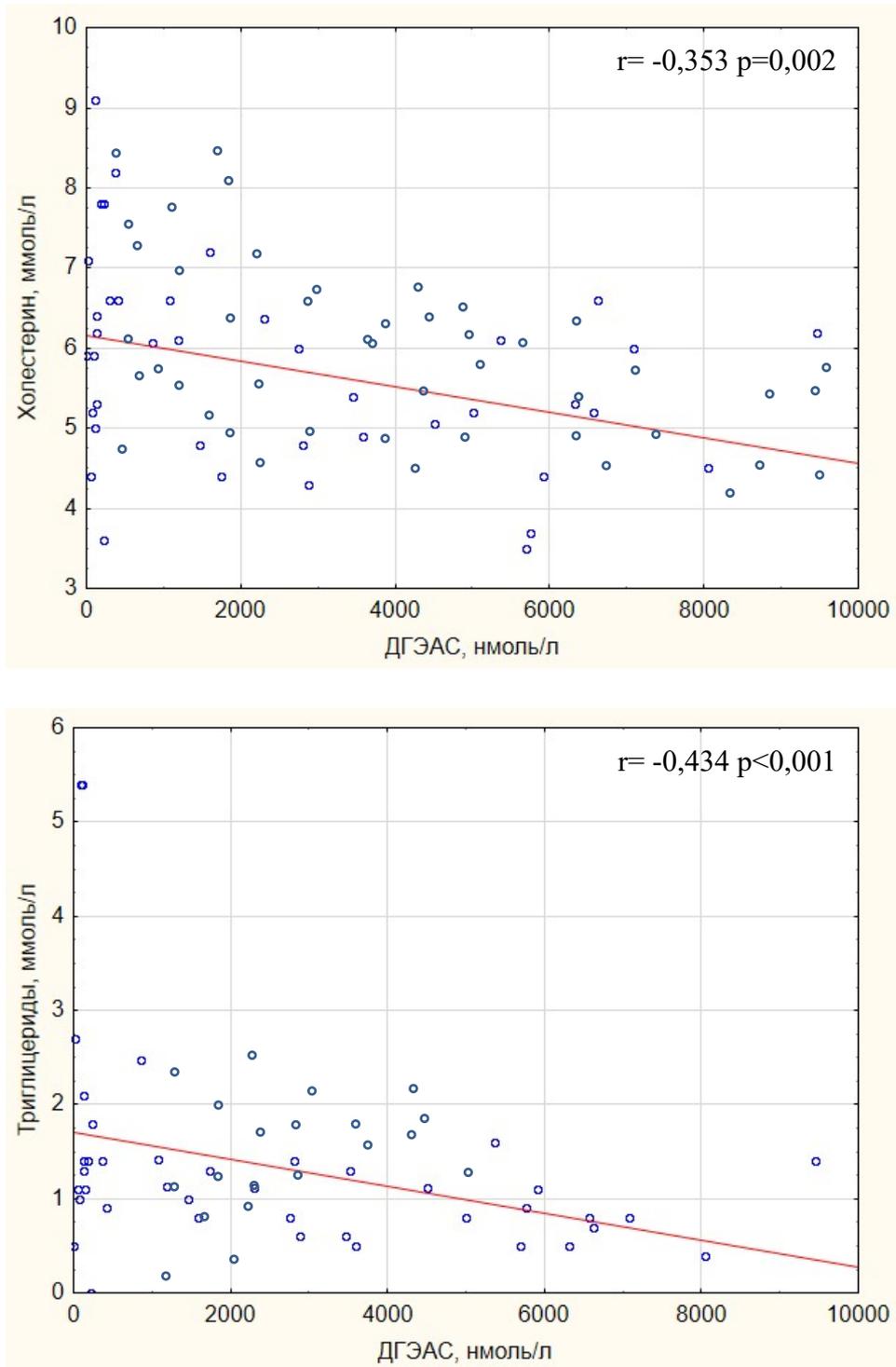


Рисунок 9 – Корреляции между концентрациями ДГЭАС и холестерина (верхний график), триглицеридов (нижний график)

Полученные данные подтверждают протективную роль половых стероидов – эстрогенов и андрогенов – в отношении дислипидемических расстройств, выявляемых при центральном гипогонадизме. Для женщин с центральным гипогонадизмом характерно повышение уровней холестерина и триглицеридов, обратно пропорциональное уровню эстрогенов и андрогенов. Такие корреляции были показаны для женщин старшего возраста в перименопаузе, когда уровень эстрогенов обратно коррелировал с уровнем холестерина [290].

Помимо снижения уровня тестостерона, центральный гипогонадизм ассоциирован со снижением уровня ДГЭАС. В литературе есть сообщения о том, что ДГЭАС является значимым гормоном для обмена веществ, и что снижение уровня ДГЭАС ассоциировано с ухудшением метаболических параметров [15, 54, 55, 366]. Интересно, что уровень ДГЭАС (но не другие гормональные показатели) прямо коррелировал с уровнем ХС-ЛПВП (см. Рисунок 10).

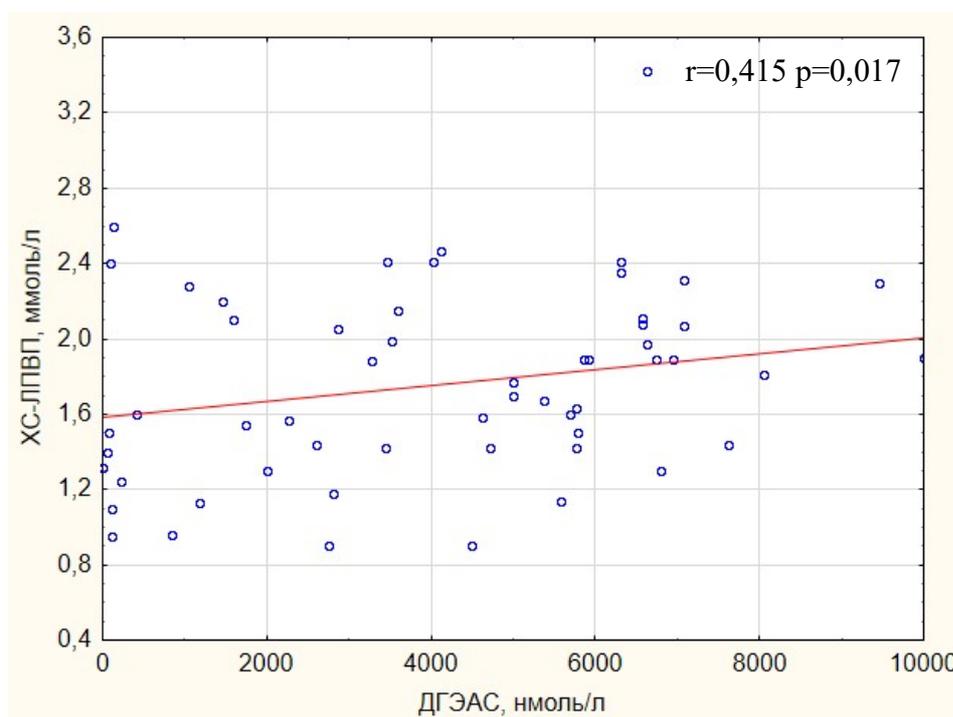


Рисунок 10 – Взаимозависимость между концентрациями ДГЭАС и ХС-ЛПВП

При исследовании гормональных аспектов формирования ожирения в популяции пациентов Чувашской республики было отмечено, что выраженность отдельных компонентов метаболического синдрома (ожирения, концентрации ХС-

ЛПВП и пр.) коррелировала с уровнем ДГЭАС; и у пациентов с полным набором признаков метаболического синдрома уровень ДГЭАС был статистически значимо ниже по сравнению с пациентами без метаболического синдрома [54, 55]. В другой работе была показана ассоциация снижения уровня ДГЭАС с формированием гипертриглицеридемии [15], а также с повышением кардиоваскулярного риска в целом [366].

В нашей когорте пациенток уровень ДГЭАС обратно и статистически значимо коррелировал с ИМТ пациенток, уровнем холестерина и триглицеридов, а также прямо коррелировал с уровнем ХС-ЛПВП, что демонстрирует важную роль ДГЭАС в формировании метаболических нарушений, избытка массы тела и у пациенток с центральным гипогонадизмом.

Частота гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии при центральном женском гипогонадизме составила 73,2% и 41,5%, что было статистически значимо выше по сравнению с молодыми здоровыми женщинами (15,4% и 0% соответственно,  $p < 0,001$  для обоих показателей), и не отличалось от показателей женщин в постменопаузе (76,9% и 42,4% соответственно,  $p = 0,79$  и  $p = 0,81$ ).

Относительный риск развития гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии был статистически значимо выше при центральном гипогонадизме у женщин молодого возраста (медиана календарного возраста 25 лет) по сравнению со здоровыми женщинами аналогичного возраста и составлял 4,99 [ДИ 95% 2,37-10,52  $p < 0,001$ ]. При этом относительный риск развития гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии у женщин в постменопаузе (медиана календарного возраста 56 лет) по сравнению с молодыми здоровыми женщинами по данным нашего исследования составил 5,14 [ДИ 95% 2,39-11,05  $p < 0,001$ ].

Таким образом, риски развития гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии у молодых женщин с центральным гипогонадизмом и у женщин старшего возраста в постменопаузе не отличались [35, 37, 186]. Согласно данным, полученным в нашем исследовании, у пациенток с центральным гипогонадизмом в возрасте от 18 до 44 лет (медиана возраста 25 лет) отмечаются высокая частота гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, значительно

превышающая показатели здоровых женщин аналогичного календарного возраста, однако сравнимая с таковой у здоровых женщин в постменопаузе в возрасте от 51 до 66 лет (медиана возраста 56 лет) [35, 37, 186]. Полученные данные свидетельствуют о том, что развитие выраженной гипоэстрогемии и гипоандрогемии у молодых женщин с центральным гипогонадизмом является гормональной основой для ускорения темпов старения, проявляющихся в дислипидемических нарушениях, характерных для более старшей возрастной группы.

Исследованные показатели минерального обмена у всех женщин находились в пределах референсных значений (см. Таблицу 10). Превышение референсных границ содержания кальция встречается только при таких патологических состояниях, как первичный гиперпаратиреоз и онкологические заболевания [6], которые были исключены у наших пациенток на этапе включения в исследование. Тем не менее, что концентрации ионизированного кальция и ЩФ при центральном женском гипогонадизме статистически значимо превышали показатели здоровых женщин аналогичного возраста, и были сравнимы с таковыми у женщин в постменопаузе [32, 35, 37, 186].

Таблица 10 – Показатели минерального обмена у обследованных женщин

Показатель Ме [25%; 75%]	Группа сравнения 1 Здоровые молодые (n=47)	p <sup>1</sup>	Основная группа Центральный гипогонадизм (n=123)	p <sup>2</sup>	Группа сравнения 2 Здоровые в постменопаузе (n=50)	p <sup>3</sup>
Кальций ион. ммоль/л	1,06 [1,02; 1,11]	<b>&lt;0,001</b>	1,16 [1,10; 1,19]	0,11	1,16 [1,14; 1,18]	<b>&lt;0,001</b>
Фосфор, ммоль/л	1,27 [1,13; 1, 53]	0,07	1,11 [1,08; 1,2]	0,12	1,31 [1,23; 1,49]	0,06
ЩФ, Мед/л	139 [125; 150]	<b>0,006</b>	162 [141; 232]	0,08	183 [137; 240]	<b>0,009</b>

p<sup>1</sup> – значимость различий показателей основной группы и группы сравнения 1

p<sup>2</sup> – значимость различий показателей основной группы и группы сравнения 2

p<sup>3</sup> – значимость различий показателей всех изучаемых групп

Относительное повышение уровней ионизированного кальция и ЩФ у пациенток с центральным гипогонадизмом по сравнению с молодыми здоровыми женщинами можно расценить как косвенные маркеры повышения костного обмена на фоне дефицита половых стероидов вне зависимости от его причины – центральный гипогонадизм у молодых женщин или физиологическая постменопауза у женщин старшего/пожилого возраста [32, 184].

Эстрогены и андрогены являются естественными ингибиторами костной резорбции [6, 91]. В условиях гипоэстрогемии и гипоандрогемии происходит ускорение костной резорбции с компенсаторной активацией костеобразования, что находит своё отражение в некотором повышении концентрации кальция (которая, тем не менее, остается в пределах референсных значений).

Повышение активности костной резорбции было подтверждено данными исследования уровня маркера костной резорбции С-концевого телопептида СТх: у пациенток с центральным гипогонадизмом (n=28) он был статистически значимо выше по сравнению с здоровыми женщинами молодого возраста (n=25): 0,84 [0,54; 1,21] нг/мл и 0,54 [0,53; 0,58] нг/мл соответственно (p=0,025) [32, 184]. Была выявлена статистически значимая прямая корреляционная зависимость между длительностью аменореи и концентрацией СТх (см. Рисунок 11, стр. 82). Это свидетельствует об прогрессирующей активизации костной резорбции при персистировании центрального гипогонадизма. ЩФ состоит из двух фракций и может являться маркером костеобразования (за счет повышения костной фракции) и маркером холестаза (за счет повышения печеночной фракции). В нашем исследовании проводилось определение ЩФ в целом, а не её костной фракции, однако у пациенток не было отмечено клинических и лабораторно-инструментальных признаков затруднения оттока желчи, поэтому повышение уровня ЩФ было интерпретировано именно как признак повышения костеобразования.

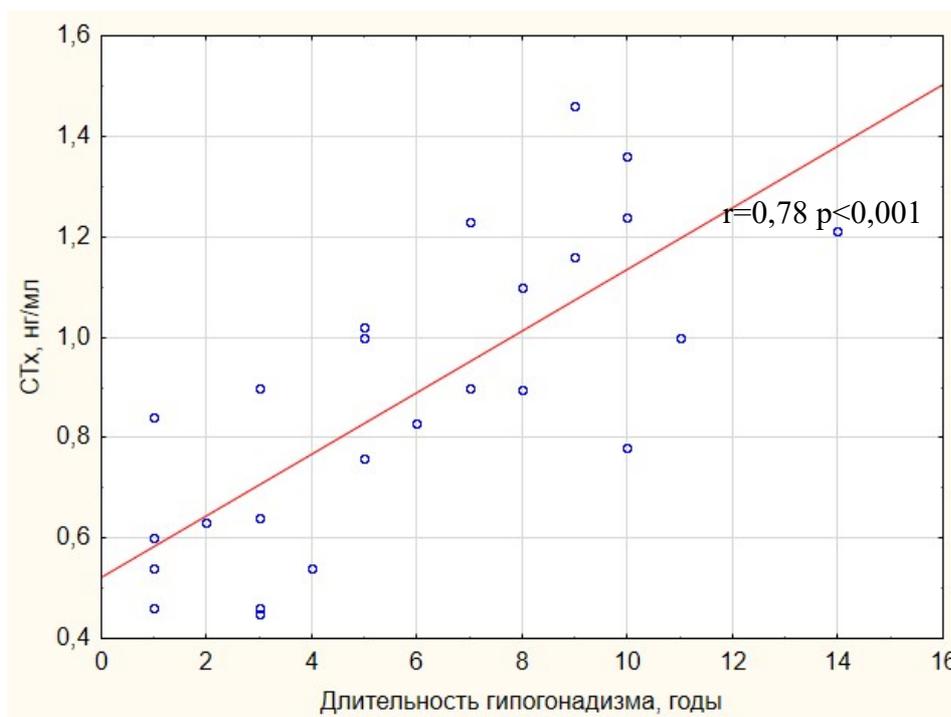


Рисунок 11 – Взаимозависимости между уровнем маркера костной резорбции СТх и длительностью гипогонадизма

Значимых взаимозависимостей между показателями минерального обмена (уровнями кальция и ЩФ) и длительностью гипогонадизма не обнаружено. Однако были выявлены статистически значимые обратные корреляционные зависимости между показателями минерального обмена и уровнями половых стероидов: между уровнями кальция и ЩФ, и уровнями эстрадиола и ДГЭАС (см. Рисунок 12, стр. 83 и Рисунок 13, стр. 84), что подчеркивает важную роль дефицита эстрогенов и андрогенов в активизации процессов минерального обмена, что в конечном итоге приводит к преждевременной потере МПК.

Интересно, что уровень общего Т обратно коррелировал только с уровнем кальция (Рисунок 14, стр. 85), но не влиял на уровень ЩФ.

Итак, на фоне дефицита половых стероидов у пациенток с центральным гипогонадизмом выявлены отклонения показателей липидного спектра и минерального обмена, не характерные для здоровых женщин аналогичного возраста, но сравнимые с таковыми у женщин более старшего возраста в постменопаузе, что указывает на признаки преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом.

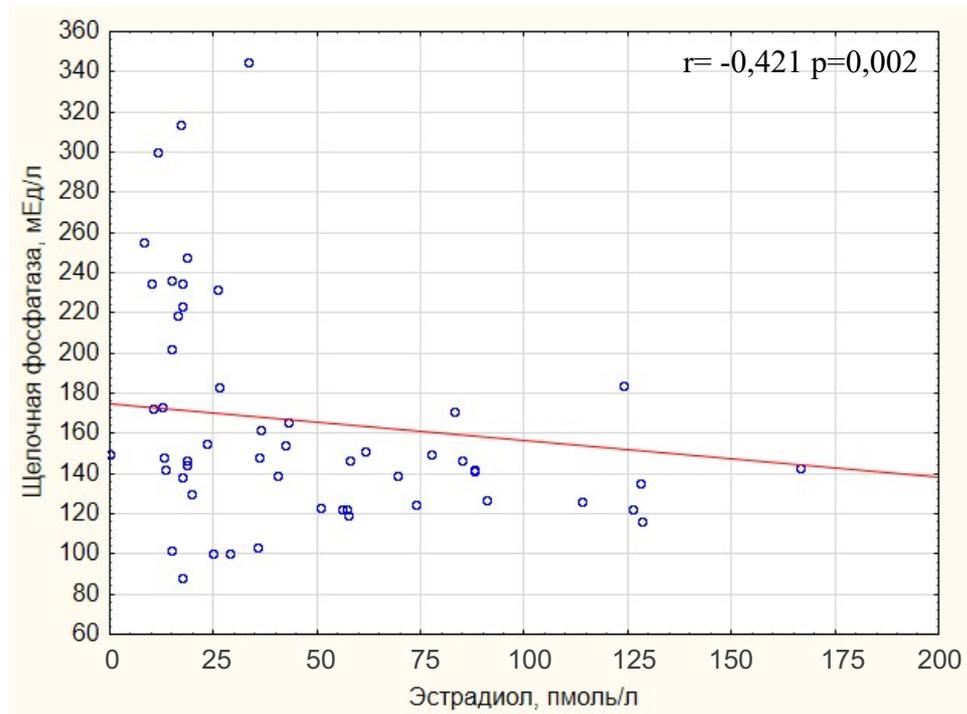
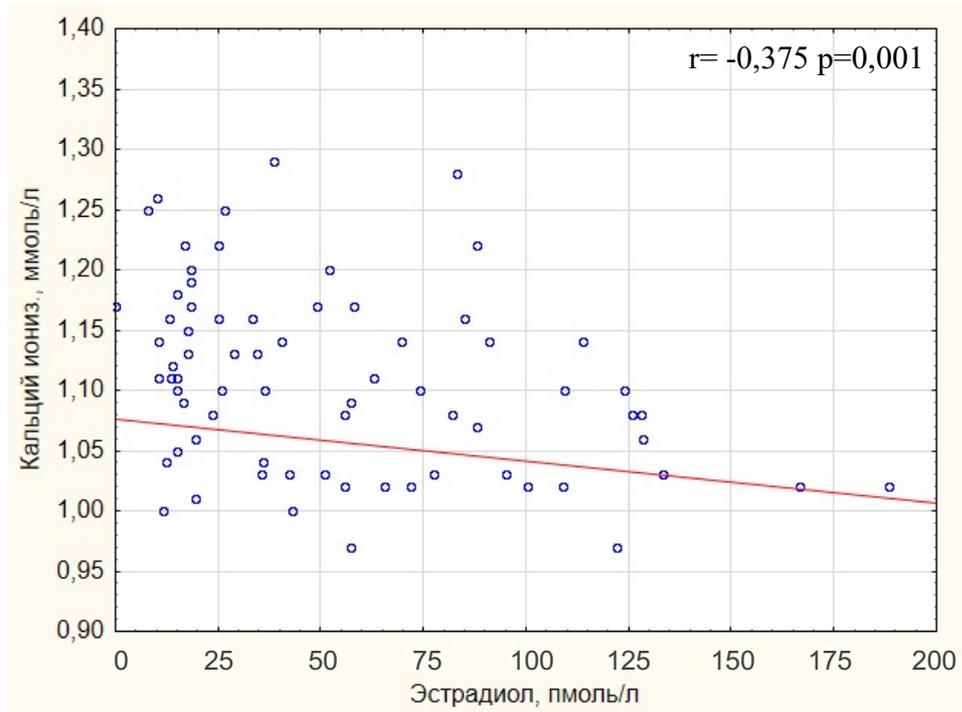


Рисунок 12 – Взаимозависимости между уровнем эстрадиола и показателями ионизированного кальция (верхний график), щелочной фосфатазы (нижний график)

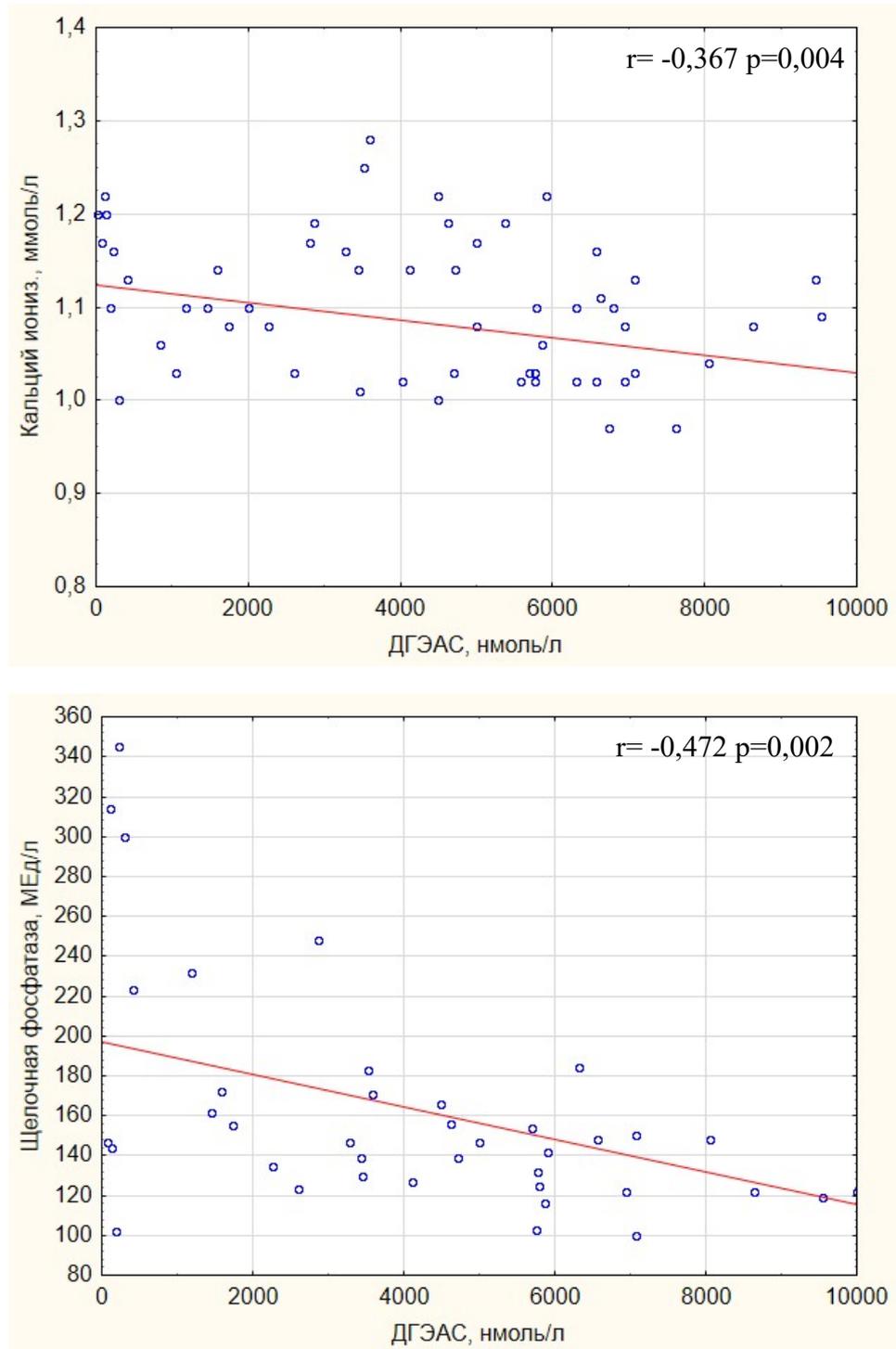


Рисунок 13 – Взаимозависимости между уровнем ДГЭАС и показателями ионизированного кальция (верхний график), щелочной фосфатазы (нижний график)

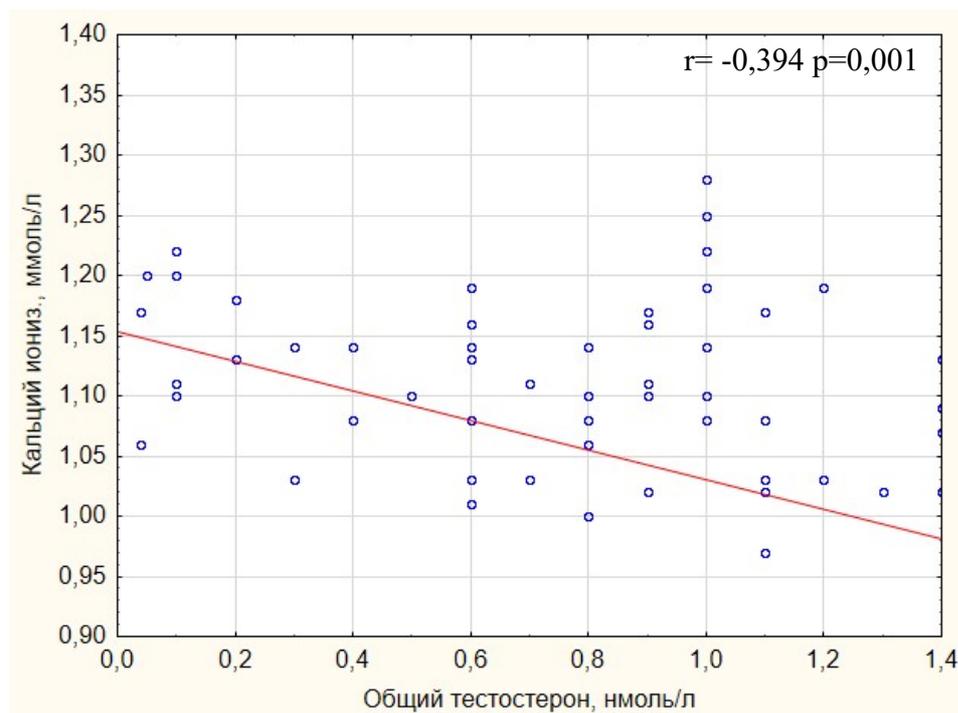


Рисунок 14 – Взаимозависимость между уровнем общего тестостерона и показателями ионизированного кальция

### 3.1.4 Состояние минеральной плотности кости

По данным проведенной денситометрии было выявлено, что у женщин с центральным гипогонадизмом Z-критерий в поясничных позвонках широко варьировал от  $-4,2$  SD до  $1,2$  SD, медиана  $-2,0$  [ $-2,8$ ;  $-1,0$ ] SD, в бедре в целом – от  $-2,8$  SD до  $1,7$  SD, медиана  $-1,0$  [ $-1,8$ ;  $-0,4$ ] SD; выраженный дефицит костной массы ( $\leq -2$  SD по сравнению с возрастной нормой) отмечен в поясничных позвонках у  $51,8\%$  пациенток, и в бедре – у  $18,4\%$  пациенток; показатели МПК в пределах от  $-1$  SD до  $-2$  SD были отмечены еще у  $24,7\%$  пациенток в позвоночнике и у  $24,5\%$  пациенток – в бедре [32, 184].

При проведении корреляционного анализа была выявлена обратная статистически значимая зависимость между продолжительностью гипогонадизма и МПК в обеих точках осевого скелета (см. Рисунок 15, стр. 89). Было также отмечено снижение МПК в обеих точках осевого скелета с возрастом (см. Рисунок 16, стр. 90).

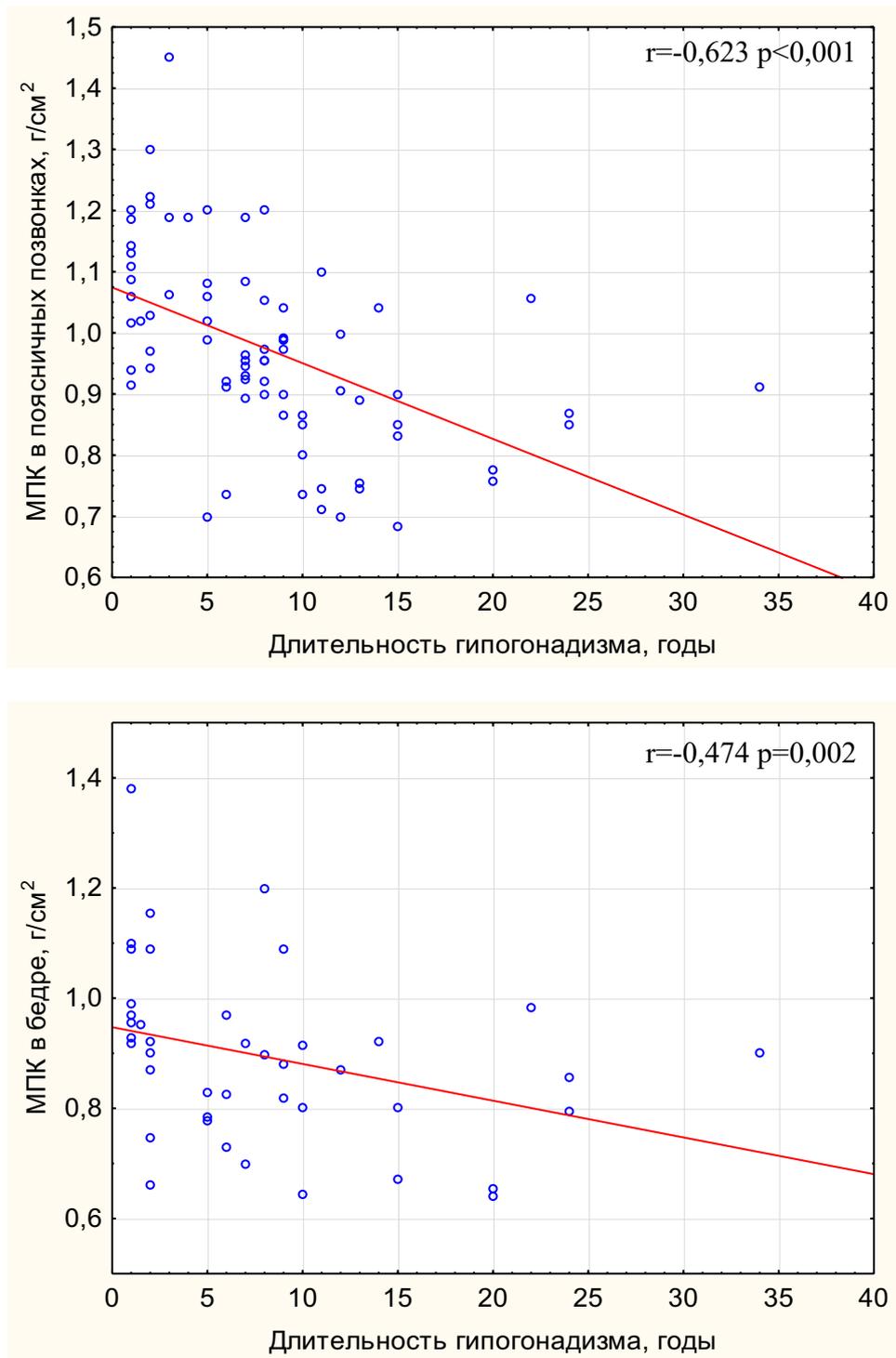


Рисунок 15 – Взаимосвязи между МПК в поясничных позвонках (верхний график), МПК в бедре (нижний график) и длительностью центрального гипогонадизма у молодых женщин

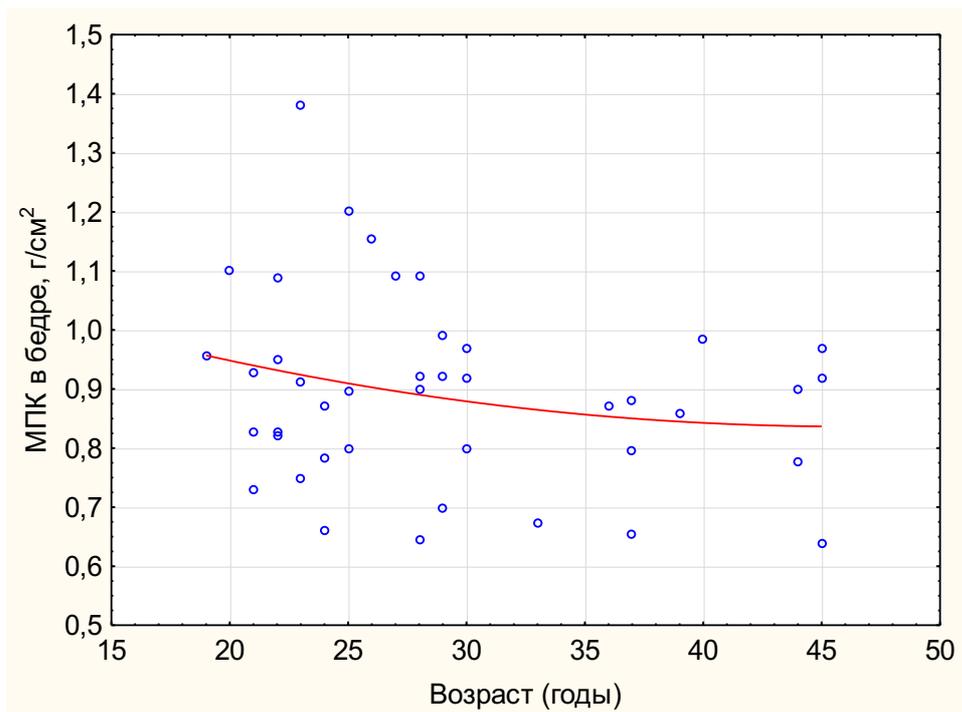
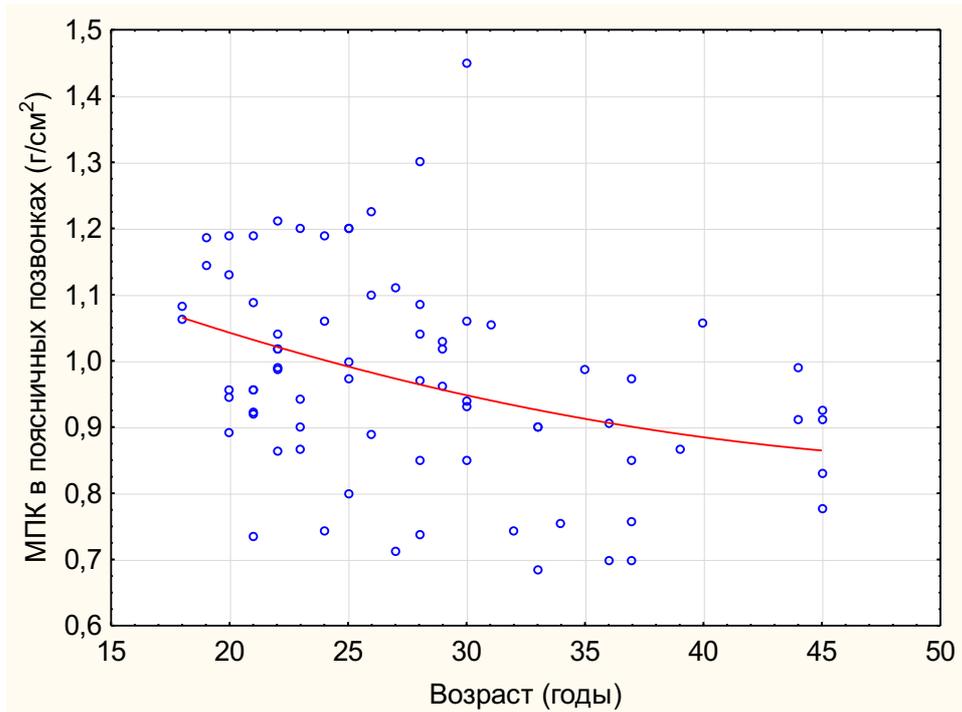


Рисунок 16 – МПК в поясничных позвонках (верхний график) и в бедре (нижний график) у женщин с центральным гипогонадизмом в зависимости от возраста

При центральном женском гипогонадизме вследствие гипоэстрогенемии и гипоандрогенемии у большинства пациенток не происходит набора костной массы, необходимой для формирования оптимального состояния осевого скелета. Физиологический пик костной массы, который должен отмечаться к 25-30 годам, отсутствует, напротив, происходит дальнейшая потеря МПК с течением времени [32, 184].

Не было получено взаимосвязей между МПК и содержанием эстрадиола, а также между МПК и концентрациями ионизированного кальция и ЩФ. Однако была выявлена прямая статистически значимая корреляционная зависимость между показателями МПК (в  $\text{г/см}^2$ ) в бедре в целом и концентрациями андрогенов (см. Рисунок 17, стр. 89), а также показателями МПК в поясничных позвонках и концентрацией общего Т (см. Рисунок 18, стр. 90). Это свидетельствует о вкладе андрогенной недостаточности в формирование дефицита костной ткани при центральном гипогонадизме у женщин, однако, вероятно, демонстрирует некоторую разнонаправленность действия Т и ДГЭАС на костную ткань. Полученные результаты соотносятся с вышеприведенными данными о различии корреляционных зависимостей между уровнями Т, ДГЭАС и показателями минерального обмена.

Для оценки отклонений МПК у молодых женщин чаще используется Z-критерий (т.е. сравнение с возрастными нормальными показателями), однако у женщин в постменопаузе применяется T-критерий для оценки МПК (т.е. сравнение с показателями пиковой костной массы). Так как женщины с центральным гипогонадизмом без лечения половыми стероидами не прибавляют костную массу с возрастом (как было показано выше), была также проведена оценка минеральной плотности кости по T-критерию и полученные результаты сравнивали с показателями МПК у женщин в постменопаузе (см. Рисунок 19, стр. 90). Как видно из представленных данных, показатели T-критерия  $> -1 \text{ SD}$  в поясничных позвонках при центральным гипогонадизме и в постменопаузе встречаются с одинаковой частотой, однако частота T-критерия  $\leq -2,5 \text{ SD}$  статистически значимо выше при центральном гипогонадизме.

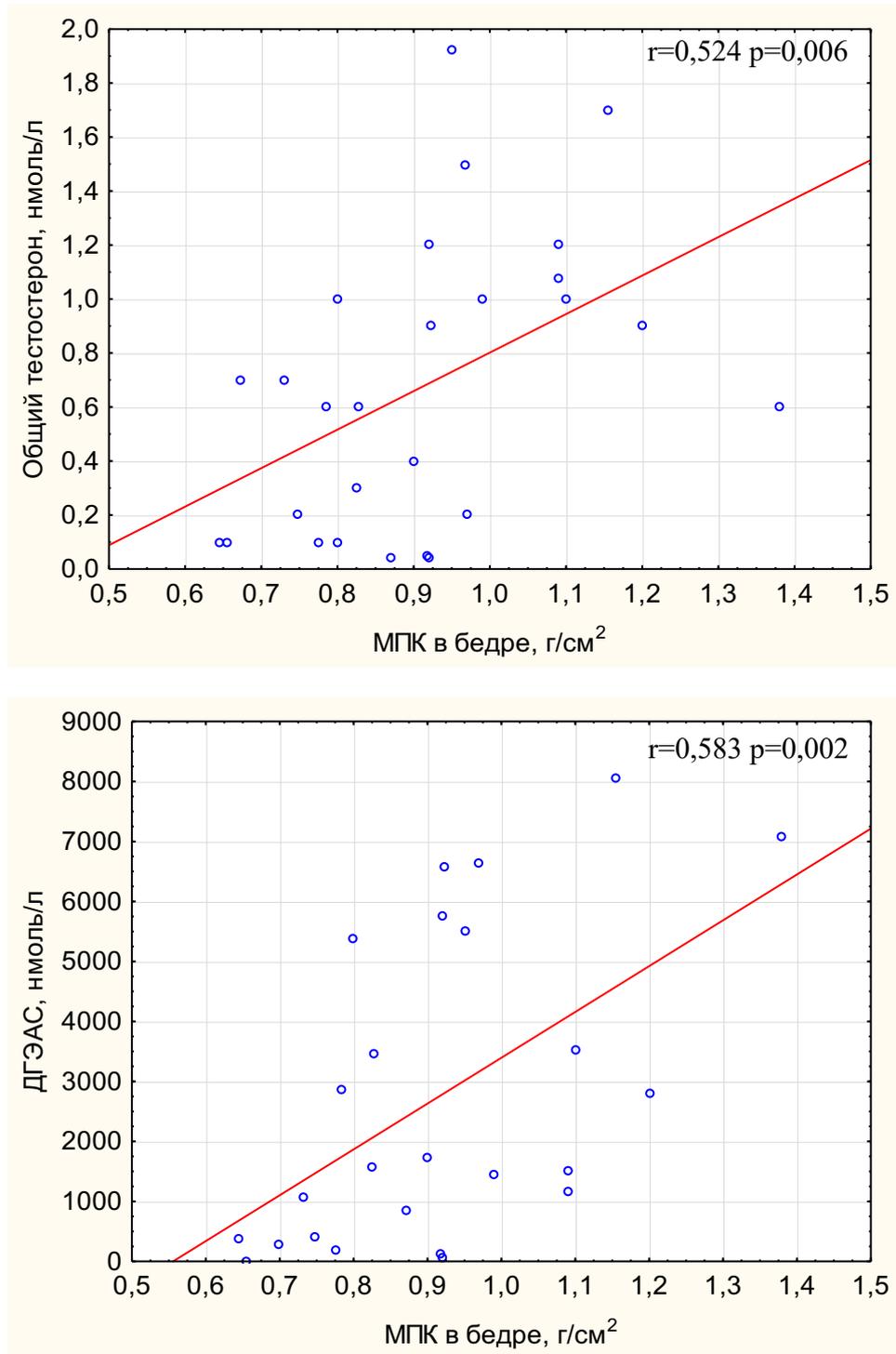


Рисунок 17 – Взаимосвязь между МПК в бедре и уровнем тестостерона (верхний график), ДГЭАС (нижний график) у молодых женщин с центральным гипогонадизмом

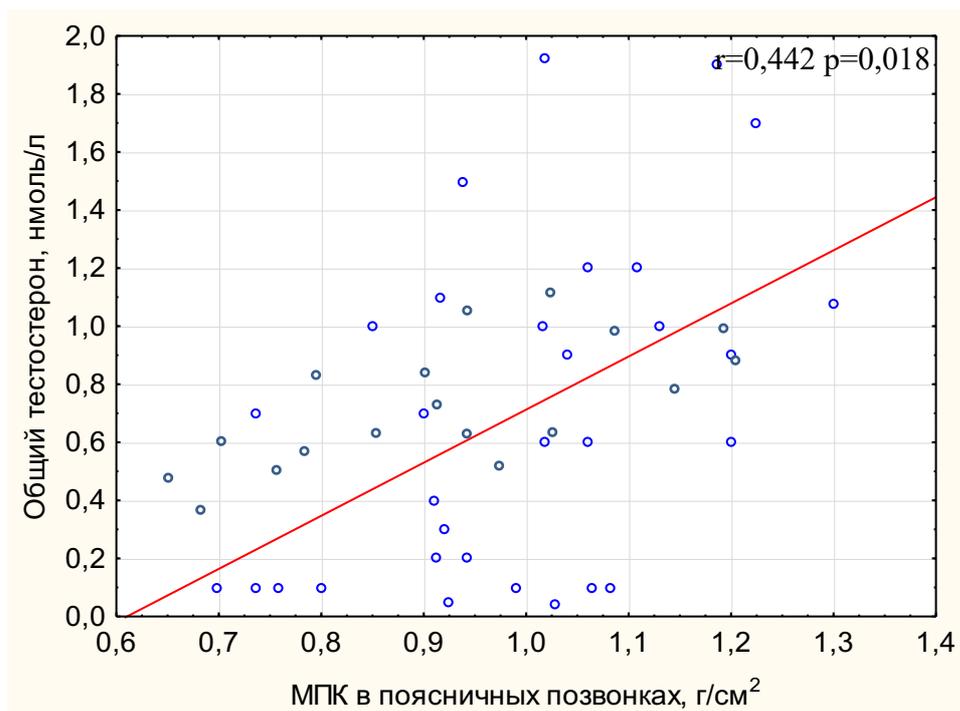


Рисунок 18 – Взаимосвязь между МПК в поясничных позвонках и уровнем тестостерона у молодых женщин с центральным гипогонадизмом

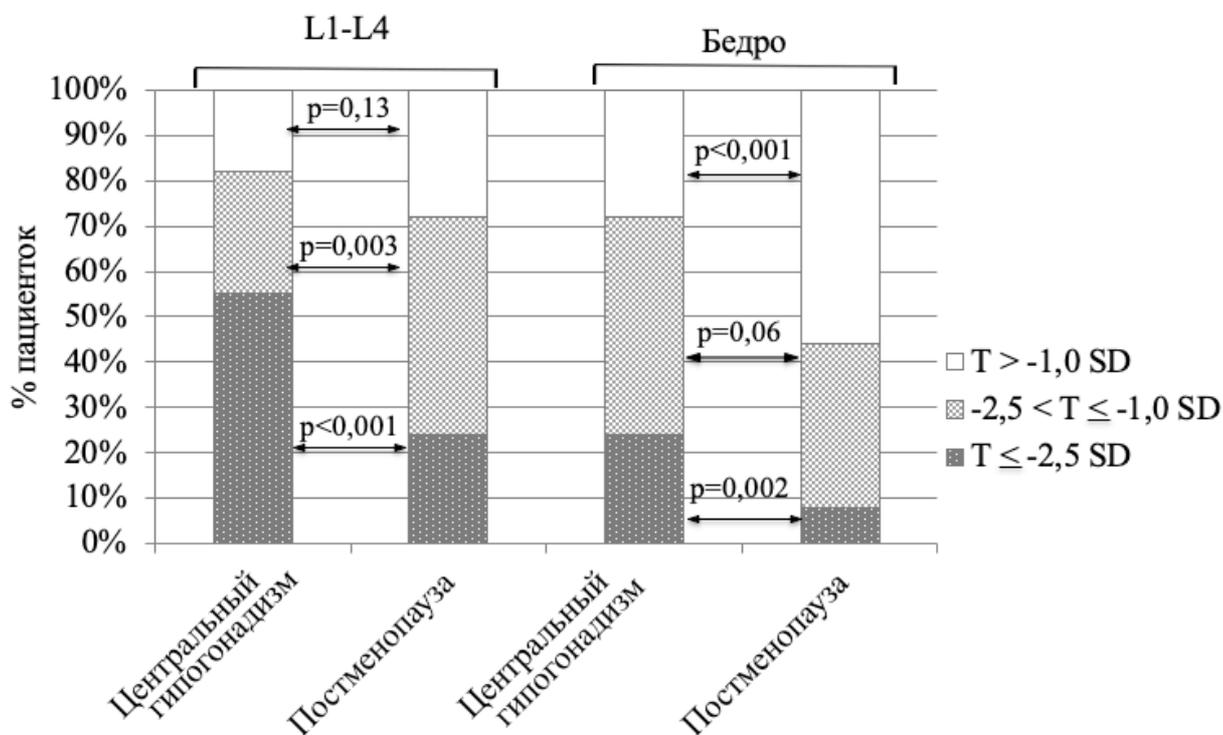


Рисунок 19 – Показатели T-критерия у женщин с центральным гипогонадизмом и у здоровых женщин в постменопаузе со сходной длительностью гипоэстрогемии

Доля женщин со сниженными показателями МПК в бедре статистически значимо больше при центральном гипогонадизме по сравнению с женщинами в постменопаузе. Показатели Т-критерия  $> -1$  SD в поясничных позвонках при центральном гипогонадизме и в постменопаузе встречаются с одинаковой частотой, однако частота Т-критерия  $\leq -2,5$  SD статистически значимо выше при центральном гипогонадизме. Доля женщин со сниженными показателями МПК в бедре по Т-критерию статистически значимо больше при центральном гипогонадизме по сравнению с женщинами в постменопаузе.

Таким образом, у женщин с центральным гипогонадизмом выявлена высокая распространенность снижения минеральной плотности кости в поясничных позвонках и бедре, которая превышает показатели женщин постменопаузального возраста. Такой признак старения, как сниженная минеральная плотность кости, у молодых женщин с центральным гипогонадизмом значительно более выражен даже по сравнению с физиологическим старением у женщин в постменопаузе.

### ***3.1.5 Качество жизни***

При центральном женском гипогонадизме было выявлено значительное снижение качества жизни по сравнению со здоровыми женщинами аналогичного возраста отмечалось снижение уровня положительных эмоциональных реакций, а также повышение уровня тревожности, нервозности и депрессии; при этом социальная и физическая активность не отличалась от группы здоровых женщин аналогичного возраста (Таблица 11, стр. 92).

При сравнении параметров качества жизни при центральном гипогонадизме и в постменопаузе значимых отличий выявлено не было ни по уровню положительных характеристик качества жизни (положительные эмоциональные реакции, социальная и физическая активность) ни по уровню отрицательных характеристик (тревожность и нервозность, депрессивность). Были обнаружены взаимозависимости между характеристиками качества жизни и концентрациями периферических половых гормонов в крови, которые представлены в Таблице 12 (стр. 92).

Таблица 11 – Качество жизни согласно опроснику GHQ-28 у обследованных пациенток

Показатель	Группа сравнения 1 Здоровые молодые (n=37)	p <sup>1</sup>	Основная группа Центральный гипогонадизм (n=87)	p <sup>2</sup>	Группа сравнения 2 Здоровые в постменопаузе (n=38)	p <sup>3</sup>
<u>Положительные эмоциональные реакции</u>	9 [8; 14]	<b>&lt;0,001</b>	17 [14; 19]	0,6	15 [13; 18]	<b>&lt;0,001</b>
Тревожность, нервозность	2 [1; 4]	<b>&lt;0,001</b>	12 [4; 13]	0,4	13 [4; 14]	0,058
Социальная и физическая активность	14 [12; 15]	0,09	15 [14; 17]	0,12	15 [13; 17]	0,1
<u>Депрессивность</u>	2 [0; 4]	<b>&lt;0,001</b>	6 [2; 12]	0,3	7 [3; 12]	<b>&lt;0,001</b>
Общее качество жизни	28 [24; 32]	<b>&lt;0,001</b>	51 [35; 60]	0,4	50 [34; 61]	<b>&lt;0,001</b>

p<sup>1</sup> – значимость различий показателей основной группы и группы сравнения 1

p<sup>2</sup> – значимость различий показателей основной группы и группы сравнения 2

p<sup>3</sup> – значимость различий показателей всех изучаемых групп

Таблица 12 – Значимые взаимозависимости между уровнями половых стероидов и показателями качества жизни обследованных женщин

Показатели КЖ Гормоны	Социальн. и физическая активность	Качество сна	Положит. эмоциональн. реакции	Депрессивность	Нервозность
Эстрадиол	r= 0,45 p=0,004	r= 0,33 p=0,04	<i>Нет корреляции</i>	r= -0,33 p=0,04	r= -0,44 p=0,005
Общий тестостерон	r= 0,54 p<0,001	r= 0,47 p=0,02	<i>Нет корреляции</i>	r=-0,67 p<0,001	r= -0,57 p<0,001
Свободный тестостерон	r= 0,6 p<0,001	r= 0,46 p=0,003	r= 0,33 p=0,04	r= -0,7 p<0,001	r= -0,6 p<0,001
ДГЭАС	r= 0,5 p=0,001	r= 0,45 p=0,003	r= 0,46 p=0,003	r= -0,55 p<0,001	r= -0,45 p=0,004

Уровни эстрогенов и андрогенов прямо коррелировали с положительными характеристиками качества жизни (такими, как социальная и физическая активность, качество сна, положительные эмоциональные реакции), и обратно коррелировали с отрицательными характеристиками качества жизни – нервозностью и депрессивностью.

Таким образом, качество жизни женщин с центральным гипогонадизмом (медиана возраста 25 лет) соответствует качеству жизни женщин с физиологической постменопаузой (медиана возраста 56 лет). Уровень периферических половых стероидов оказывает безусловное влияние на формирование показателей качества жизни. Гипоандрогенемия, равно как и гипоэстрогенемия, являются предикторами ухудшения качества жизни молодых женщин с исключением гонадотропной функции.

### ***3.1.6 Обоснование феномена преждевременного старения у молодых женщин с центральным гипогонадизмом***

Ранее проблема преждевременного старения у пациенток с центральным гипогонадизмом не рассматривалась, поэтому и рекомендованного подхода к определению признаков старения у этой когорты пациенток не существует.

Как уже обсуждалось ранее (см. Главу 2, раздел 2.3), для определения биологического возраста не применим унифицированный подход. Преждевременное старение может затрагивать различные сферы жизнедеятельности организма, и в зависимости от этого для оценки биологического возраста могут быть использованы различные маркеры. Тем не менее, во всех случаях основой любого способа выявления преждевременного старения является сравнение определяемых индивидуальных биологических показателей со среднепопуляционными референсными значениями, являющимися эталонными для данного календарного возраста [8, 12, 13, 50, 84].

Среди используемых показателей могут быть анатомические, физиологические, биохимические, иммунологические и другие параметры [8, 13, 50]. Традиционно значительное внимание уделяется старению сердечно-сосудистой системы [44, 45, 46, 50]. Снижение уровня половых стероидов у женщин ассоциировано с ухудшением состояния сердечно-сосудистой системы, однако не ограничивается только этим [5, 20, 27, 66, 80, 81, 98, 147, 171, 172, 291]. Поэтому в последние годы значительное внимание уделяется репродуктивному старению и ассоциированным с ним биологическим процессам. Было показано, что перименопауза даже у здоровых женщин в возрасте старше 45 лет приводит к ускорению процессов старения примерно в 1,5 раза в связи с потерей протективных свойств эстрогенов [7]. Ускоренное старение тем более характерно для прекращения репродуктивной функции на фоне преждевременного истощения яичников [60, 61, 297, 321, 326].

Учитывая, что при центральном гипогонадизме так же, как и при преждевременном истощении яичников, существенно сокращается длительность положительного воздействия эстрогенов на организм, можно предположить, что при этом состоянии также происходит акселерация процессов старения.

Для определения феномена преждевременного старения клинические, биохимические и гормональные показатели, выявленные у пациенток с центральным гипогонадизмом, были сравнены с аналогичными показателями у здоровых женщин той же возрастной группы, а также с таковыми у здоровых женщин в постменопаузе. Как уже отмечалось ранее, у молодых женщин с центральным гипогонадизмом частота нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений, генитоуринарных жалоб, состояние репродуктивной системы, уровни периферических половых стероидов – эстрогенов, тестостерона, ДГЭАС, а также показатели липидного спектра и минерального обмена значительно отличаются от показателей здоровых женщин аналогичного возраста, и при этом сравнимы с таковыми у здоровых женщин в постменопаузе более старшего возраста, претерпевающих физиологические изменения естественного возрастного

старения. Аналогичные данные были также получены при оценке МПК и качества жизни. Это дает основание документировать наличие феномена преждевременного старения у молодых пациенток с центральным гипогонадизмом (см. Таблицу 13).

Таблица 13 – Сравнительная характеристика клинических и гормонально-метаболических параметров у молодых женщин с центральным гипогонадизмом, здоровых женщин аналогичного возраста и здоровых женщин старшего/пожилого возраста в постменопаузе

Группы пациенток Параметры	Здоровые молодые	Центральный гипогонадизм	Здоровые постменопауза
Календарный возраст, годы	24	25	56
	<i>Не отличается</i>		
Частота психо- эмоциональных жалоб	Низкая	Высокая	Высокая
		<i>Не отличается</i>	
Частота нейровегетативных жалоб	Низкая	Высокая	Высокая
		<i>Не отличается</i>	
Частота генироуринарных жалоб	Крайне низкая	Высокая	Высокая
		<i>Не отличается</i>	
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	20,9	22,9	24,4
		<i>Менее выраженное повышение*</i>	
Признаки инволюции репродуктивной системы	Нет	Выражены	Выражены
		<i>Во многом сходны</i>	
Уровни эстрогенов	Физиологи- ческие	Низкие	Низкие
		<i>Не отличаются</i>	
Уровни андрогенов	Физиологи- ческие	Низкие	Низкие
		<i>Не отличаются</i>	
Уровни холестерина и триглицеридов	Физиологи- ческие	Повышены	Повышены
		<i>Не отличаются</i>	
Маркеры костного обмена	Физиологи- ческие	Повышены	Повышены
		<i>Не отличаются</i>	
Дефицит МПК	Не исследовался	Выражен	Выражен
		<i>Более выраженное снижение*</i>	

\* - по сравнению с постменопаузой

При календарном возрасте пациенток с центральным гипогонадизмом от 18 до 40 лет (т.е. соответствующего молодому возрастному периоду по критериям ВОЗ), их биологический возраст по большинству клинических и гормонально-

метаболических параметров соответствовал женщинам в постменопаузе с календарным возрастом от 51 до 66 лет (т.е. относящимся к среднему/пожилому возрастному периоду по критериям ВОЗ), что позволяет сделать вывод о том, что биологический возраст пациенток с центральным гипогонадизмом соответствует биологическому возрасту женщин старшей возрастной группы.

Для процессов старения характерны гетерохронность, гетеротропность, гетерокинетичность и гетерокатефтенность [8, 12, 47, 50, 64]. Преждевременное старение при центральном гипогонадизме так же, как и процесс старения в целом, характеризуется гетерохронностью, гетеротропностью, гетерокатефтенностью, однако имеет и отличительные особенности от естественного старения в постменопаузе.

Примером гетерохронности процессов старения при центральном женском гипогонадизме является выраженная инволюция органов репродуктивной системы и «костное» старение, при этом сохраняются темпы естественного старения кожных покровов.

Гетеротропность преждевременного старения характерна для клинических проявлений и состояния сердечно-сосудистой системы. У пациенток с центральным гипогонадизмом встречаются нейровегетативные и психоэмоциональные жалобы, а также генитоуринарные нарушения, похожие на проявления естественного климактерического синдрома, при этом редко встречаются вазомоторные симптомы, которые характерны для большинства женщин в естественной постменопаузе. Что касается естественного старения сердечно-сосудистой системы, с возрастом у большинства женщин наблюдается повышение уровня или лабильность АД, особенно часто эти явления начинаются в перименопаузе; кроме того, в этот период начинаются значимые атерогенные изменения липидного спектра. У женщин молодого календарного возраста с центральным гипогонадизмом отмечаются изменения липидного спектра, сравнимые с женщинами в естественной постменопаузе, однако для них не характерно повышение АД.

При центральном гипогонадизме также нарушается гетерокатефтенность естественного старения женского организма. У здоровых женщин в период менопаузального перехода и ранней постменопаузе повышается уровень гонадотропинов – в первую очередь, ФСГ, – что является следствием старения яичника, которое проявляется в снижении продукции половых стероидов на фоне истощения овариального запаса. Эти процессы совпадают по времени с началом старения других органов и систем. В то же время, при центральном женском гипогонадизме выработка ФСГ и ЛГ повреждена, и поэтому даже при низких уровнях эстрогенов и андрогенов не наблюдается повышения секреции гонадотропинов вне зависимости от выраженности старения половых желез.

### **Заключение к подглаве 3.1**

В настоящей работе на большом клиническом материале впервые была проведена систематизация клинических проявлений, гормональных и биохимических изменений, а также качества жизни молодых женщин с таким редким заболеванием, как центральный гипогонадизм – симптомокомплекс, в основе которого лежат низкие (значительно ниже физиологических) концентрации эстрогенов и – в большинстве случаев – андрогенов, являющиеся следствием снижения секреции гонадотропинов.

Было выявлено, что для женщин с центральным гипогонадизмом характерны разнообразные клинические проявления, характерные для постменопаузы, а именно: высокая частота психоэмоциональных (63%) и нейровегетативных (54%) жалоб, высокая частота урогенитальных расстройств (53%), повышение индекса массы тела (39,7%), гипоэстрогемия (100%) и гипоандрогемия (67%), гиперхолестеринемия (73%) и гипертриглицеридемия (42%), дефицит костной массы (51,5%), а также снижение качества жизни. Систематизация клинических, гормональных, и биохимических данных позволила обосновать наличие феномена преждевременного старения у пациенток с центральным гипогонадизмом.

По многим клинико-биохимическим параметрам состояние здоровья женщин в возрасте от 18 до 44 лет (медиана возраста 25 лет) с центральным гипогонадизмом имело значительные отличия от состояния здоровых молодых женщин аналогичного возраста, но было сходно с состоянием здоровых женщин в постменопаузе в возрасте от 51 до 66 лет (медиана возраста 56 лет). Биологический возраст пациенток с центральным гипогонадизмом молодого календарного возраста по многим параметрам соответствовал биологическому возрасту здоровых женщин в постменопаузе среднего/пожилого календарного возраста, что свидетельствует о значительном ускорении темпов старения женского организма в условиях гипоэстрогемии на фоне гонадотропной недостаточности.

Медиана длительности гипоэстрогемии у женщин с центральным гипогонадизмом и у женщин в постменопаузе составила 5,4 и 6 лет соответственно ( $p=0,3$ ), т.е. статистически значимо не отличалась. Тем не менее, клинические, гормональные и биохимические характеристики оказались во многом схожими, несмотря на различия в патогенезе гипоэстрогемии: при центральном гипогонадизме выключается гипоталамо-гипофизарная регуляция, а в случае физиологической постменопаузы наблюдается истощение овариального резерва.

## **3.2 Факторы, влияющие на проявления преждевременного старения при центральном женском гипогонадизме**

Среди обследованных пациенток с центральным гипогонадизмом были женщины с различным патогенезом заболевания (идиопатический или органический типы гипогонадизма), с изолированным центральным гипогонадизмом или с гонадотропной недостаточностью в сочетании с другими видами гипофизарных дефицитов (т.е. с гипопитуитаризмом), а также женщины с различным временем дебюта заболевания (до или после пубертата). Поэтому были проанализированы различные показатели преждевременного старения в зависимости от этих факторов.

### ***3.2.1 Диагностические критерии центрального гипогонадизма при идиопатическом варианте заболевания***

Обсуждая влияние патогенеза центрального женского гипогонадизма, хотелось бы отметить, что у женщин без органического повреждения хиазмально-селлярной области верификация диагноза данного заболевания является непростой задачей. Классическими диагностическими критериями центрального (гипогонадотропного) гипогонадизма являются уровни гонадотропинов ниже референсных значений, что отражает нарушение как импульсной, так и базальной секреции ЛГ и ФСГ. Однако у ряда пациенток с интактным состоянием гипоталамо-гипофизарной области отмечаются нарушения частоты и/или амплитуды импульсов гонадотропинов на фоне сохранной базальной секреции гонадотропинов [21, 36]. В нашей подгруппе пациенток с идиопатическим изолированным центральным гипогонадизмом также были пациентки с показателями гонадотропинов в пределах референсных значений. Поэтому в клинической практике важно подтвердить, что у женщин без органических нарушений гипоталамо-гипофизарной области имеется именно центральное нарушение овариальной функции.

С этой целью были проанализированы базальные уровни гонадотропинов у 46 женщин с идиопатическим центральным гипогонадизмом.

Просматривая индивидуальные показатели базальных уровней гонадотропинов и сочетания уровней ЛГ и ФСГ в изучаемой когорте пациенток (Рисунок 20), можно было отметить, что у большинства пациенток обнаруживался сниженный уровень ЛГ на фоне уровня ФСГ в пределах референсных значений, у трети пациенток отмечалось снижение обоих показателей, и у каждой четвертой – оба показателя в пределах формальных референсных значений. Ни у одной пациентки не было выявлено изолированного снижения уровня ФСГ, что подчеркивает ведущую роль снижения секреции ЛГ в патогенез данного варианта центрального женского гипогонадизма.

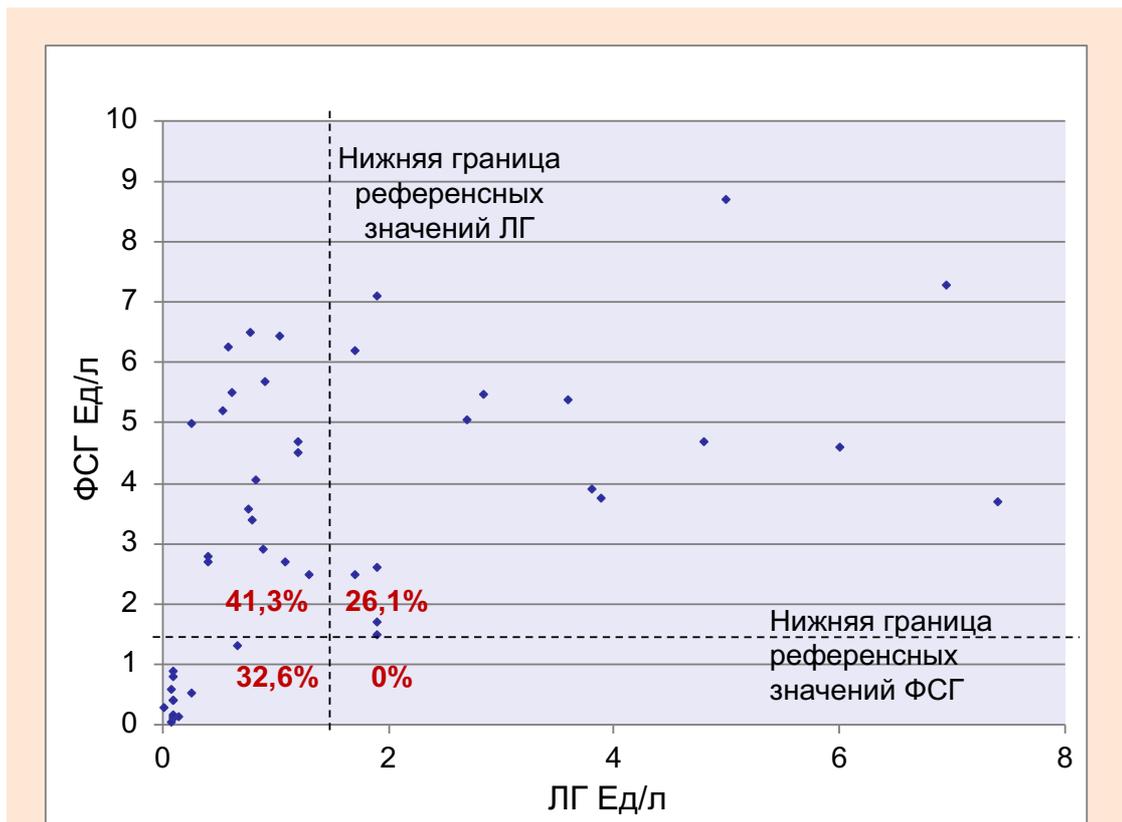


Рисунок 20 – Индивидуальные сочетания базальных уровней ФСГ и ЛГ у пациенток с идиопатическим центральным гипогонадизмом

В литературе рекомендованы точки отсечения – менее 5 Ед/л для базальных концентраций ФСГ и ЛГ [249]. При проведении ROC анализа в нашем

исследовании было показано, что случайный базальный уровень ФСГ  $<5,05$  Ед/л явился маркером центрального гипогонадизма с чувствительностью 76,5% и специфичностью 74,3% (см. Рисунок 21), однако случайный базальный уровень ЛГ  $<1,9$  Ед/л был более значимым маркером центрального гипогонадизма с чувствительностью 78,3% и специфичностью 94,6% (см. Рисунок 22, стр. 102). При совмещении этих двух показателей чувствительность и специфичность не возрастает и остается такой же, как для базального уровня ЛГ (см. Рисунок 23, стр. 102) [235]. Эти данные свидетельствуют о том, что в диагностике центрального гипогонадизма без органических изменений гипоталамо-гипофизарной области ведущая роль отведена в большей степени снижению уровня ЛГ, чем снижению уровня ФСГ. Таким образом, для диагностики центрального гипогонадизма можно использовать только уровень ЛГ  $<1,9$  Ед/л [235].

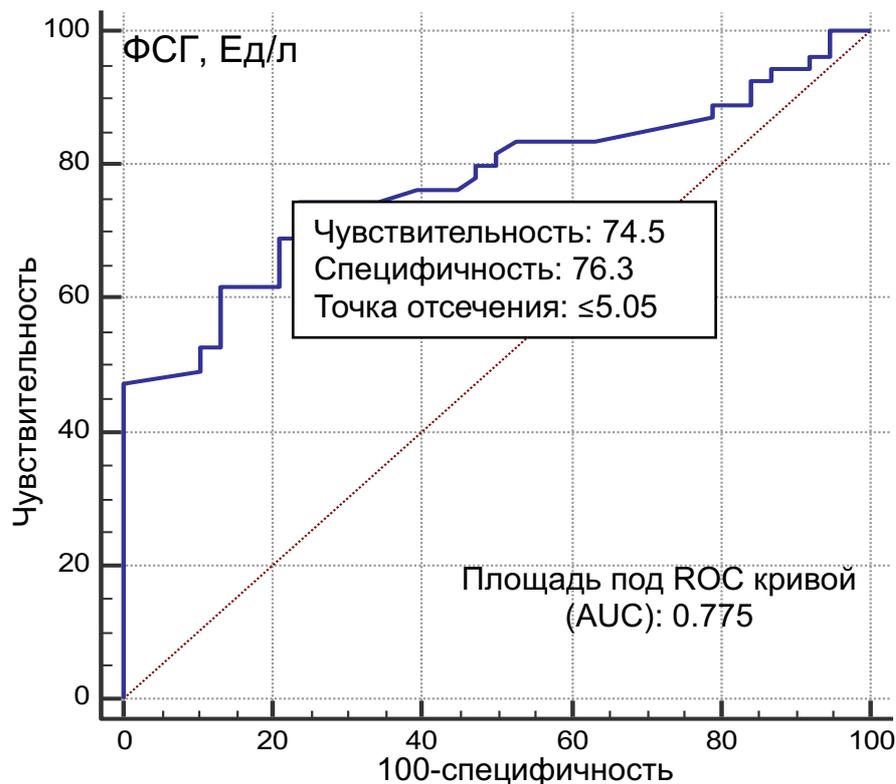


Рисунок 21 – Точка отсечения базального уровня ФСГ в диагностике центрального гипогонадизма у женщин без органического поражения гипоталамо-гипофизарной области

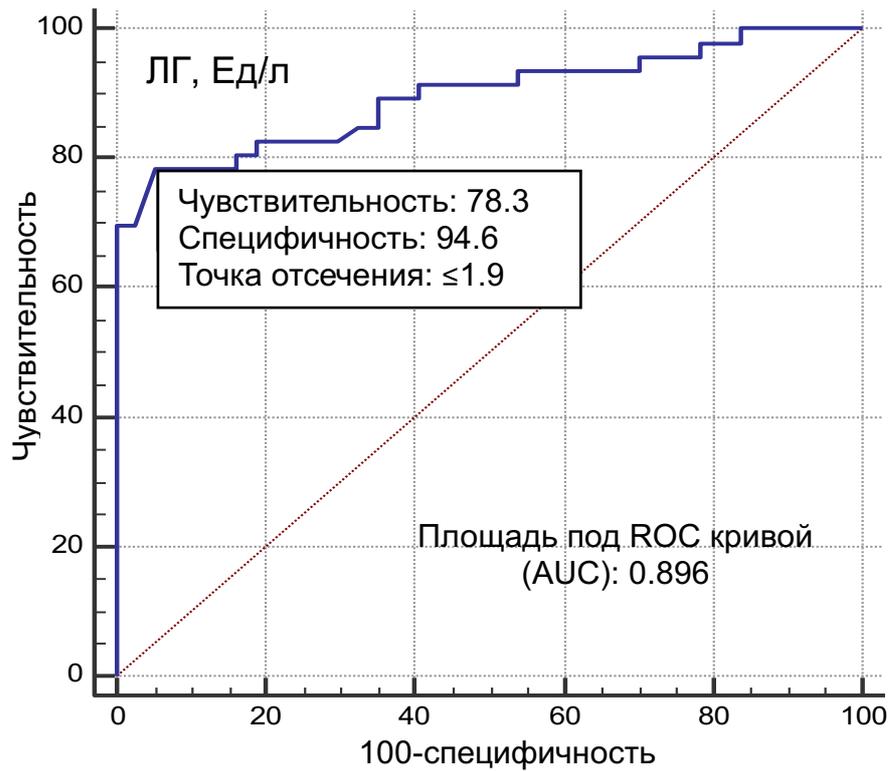


Рисунок 22 – Точка отсечения базального уровня ЛГ в диагностике центрального гипогонадизма у женщин без органического поражения гипоталамо-гипофизарной области

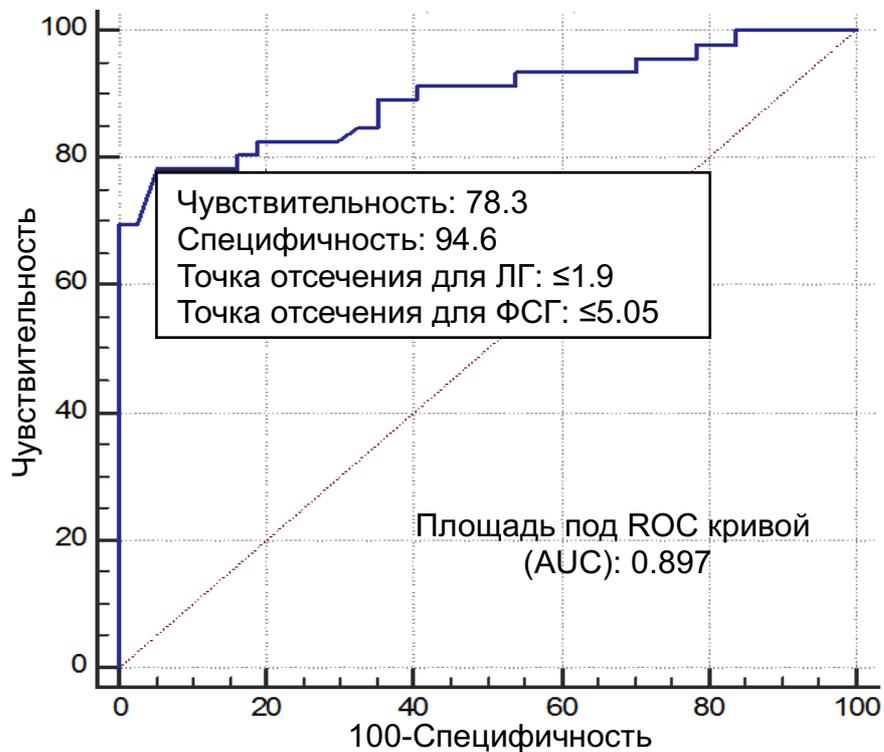


Рисунок 23 – Чувствительность и специфичность базальных уровней ФСГ и ЛГ в диагностике центрального гипогонадизма у женщин без органического поражения гипоталамо-гипофизарной области

Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными данными о характере функциональных нарушениях гипоталамо-гипофизарной регуляции репродуктивной системы у пациенток с идиопатическим центральным гипогонадизмом другой когорты [36], однако впервые говорят о возможности использования уровня ЛГ как диагностического критерия для центрального женского гипогонадизма.

Несмотря на то, что в течение последних 20 лет выявлены многие гены, участвующие в становлении и функционировании гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, генетические отклонения при центральном гипогонадизме фиксируются приблизительно не более чем в трети случаев даже среди пациентов с аносмией [101, 309, 343, 344]. Поэтому подтверждение генетических нарушений у пациенток с идиопатическим вариантом центрального гипогонадизма является важной задачей.

Для подтверждения диагноза центрального гипогонадизма в нашем исследовании было проведено количественное измерение экспрессии некоторых известных генов, ответственных за репродуктивную функцию, РНК которых обнаруживается в лейкоцитах периферической крови.

Для правильной эмбриональной дифференциации ГнРГ-продуцирующих нейронов необходима адекватная работа как минимум пяти генов, участвующих в контроле над репродуктивной функцией, среди которых *WDR11* [17]. Продукт гена *WDR11* играет важную роль в развитии обонятельных нейронов, а также непосредственно участвует в процессе развития нейронов ГнРГ [17, 214]. Ген *DUSP6* контролирует активность FGF8-ассоциированных процессов [17, 257]. FGF8 – фактор роста фибробластов 8 типа – непосредственно участвует в онтогенезе нейронов ГнРГ, и снижение экспрессии FGF8 снижает активность дифференциации клеток-предшественников в ГнРГ-продуцирующие нейроны [106, 357].

Гены *PROK2/PROKR2* и *CHD7*, вместе с *KAL1*, *FGFR1*, контролируют миграцию нейронов ГнРГ1 из места эмбриональной закладки до гипоталамуса [17]. Ген *CHD7* кодирует АТФ-зависимый ремодулятор, влияющий на структуру хроматина и экспрессию генов и играет важную роль в регуляции эмбрионального

развития, регулирует экспрессию различных генов, в том числе *PROK2* и *PROKR2* [345]. Система прокинетицинов *PROKR*, которая состоит из 2х почти идентичных (>85% гомологичности) рецепторов, сходных с G-протеин-связанными рецепторами, также участвует в контроле репродукции [345]. Их два полипептидных лиганда *PROK1* и *PROK2* менее гомологичны, широко представлены в различных анатомических структурах, и имеют различные функции. *PROK2* и его рецептор *PROKR2* локализуются в аркуатном ядре, обонятельном тракте и супрахиазмальном ядре [345]. Эта система также отвечает за формирование обонятельного тракта и правильную миграцию ГнРГ-продуцирующих нейронов [363].

Для исследования были определены гены:

- *WDR11* и *DUSP6* (ответственны за нормальное развитие ГнРГ-нейронов),
- *PROK2* и *CHD7* (контролируют миграцию ГнРГ-нейронов из места их образования в носовой плакоде к месту функционирования в гипоталамусе),
- *GNRHR* и *GNRHI* (необходимы для обеспечения нормального биологического эффекта ГнРГ).

Исследование количественной экспрессии мРНК выбранных генов было проведено у 15 женщин с идиопатическим центральным гипогонадизмом (возраст от 18 до 29 лет, длительность заболевания от 2 до 15 лет, 5 с первичной аменореей, 10 – с вторичной аменореей) и 19 здоровых женщин из группы сравнения 1 (возраст от 19 до 37 лет) (см. Рисунок 24, стр. 105). Сравнение экспрессионных профилей пациенток с идиопатическим центральным гипогонадизмом и женщин контрольной группы представлено в Таблице 14 (стр. 105). Количественная экспрессия вышеуказанных генов отличалась от нормальных паттернов экспрессии контрольной группы у каждой из пациенток. Наиболее часто отмечались изменения экспрессии генов *GNRHR* (у 13 из 15 пациенток), *GNRHI* (14/15), и *DUSP6* (12/15) [51]. Интересно, что во всех представленных случаях отмечались отклонения экспрессии не одного, а нескольких – от 2х до 5ти – генов у каждой пациентки.

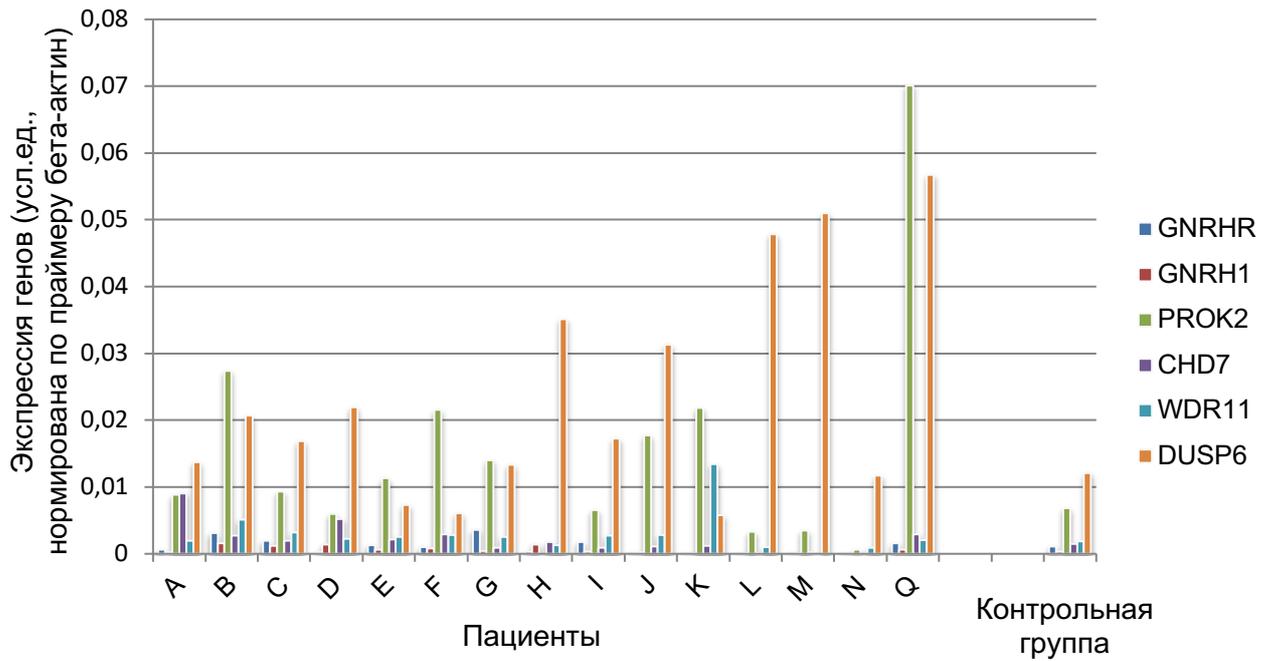


Рисунок 24 – Экспрессионные профили мРНК выбранных генов у пациенток с идиопатическим центральным гипогонадизмом

Таблица 14 – Сравнение экспрессионных профилей пациенток с идиопатическим центральным гипогонадизмом и контрольной группы

Гены	<i>GNRHR</i>	<i>GNRH1</i>	<i>PROK2</i>	<i>CHD7</i>	<i>WDR11</i>	<i>DUSP6</i>
Пациенты						
A	↓	↓		↑↑↑		
B	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑	↑↑↑	↑
C	↑↑	↑↑↑			↑	↑
D	↓↓	↑↑↑		↑↑↑		↑
E		↑↑	↑	↑		↓
F		↑↑↑	↑↑↑	↑↑	↑	↓
G	↑↑↑		↑↑	↓		
H	↓↓	↑↑↑	↑↑↑↑↑↑		↓	↑↑↑
I	↑			↓	↑	↑
J	↓↓	↓	↑↑↑		↑	↑↑↑
K	↓↓	↓↓	↑↑↑		↑↑↑	↓
L	↓↓↓	↓↓↓	↓↓	↓↓↓	↓	↑↑↑
M	↓↓	↓↓↓	↓↓	↓↓	↑↑↑↑↑↑↑↑	↑↑↑
N	↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓	
Q	↑	↑↑	↑↑↑↑↑↑	↑↑		↑↑↑

Для обнаружения мутаций гена *GNRHR* был проведен ПЦР-ПДФ анализ 1 и 3 экзонов гена *GNRHR* у 11 пациенток с изолированным центральным гипогонадизмом на фоне интактного состояния гипоталамо-гипофизарной области. Мутаций ни в одном из образцов не обнаружено (см. приложение 3, стр. 210). В двух образцах гена рецептора к ГнРГ обнаружен полиморфизм Ser(151)Ser (AGC-AGT), описанный в литературе [208], не приводящий к замене аминокислоты, и не имеющий функционального значения. При исследовании гена *FSHB* ни в одном из образцов мутации не обнаружена. В одном образце была обнаружена замена Т-С в гетерозиготном состоянии, которая является одним из описанных полиморфизмов, не приводящих к замене аминокислот Y76Y. При исследовании 2, 7, 9, 14-15 экзонов гена *FGFR1*, в которых ранее были описаны приводящие к формированию гипогонадизма мутации, изменений также выявлено не было. Возможно, что генетической основой заболевания у женщин с изолированным центральным гипогонадизмом являлись нарушения в гене ГнРГ или гене рецептора к ГнРГ, которые мы не смогли выявить. Тем не менее, согласно полученным результатам, количественные отклонения экспрессии мРНК генов, ответственных за репродуктивную ось, были обнаружены у обследованных женщин с изолированным идиопатическим центральным гипогонадизмом.

Измерение мРНК-экспрессии определенных генов может стать перспективным методом диагностики центрального уровня нарушений при репродуктивных расстройствах у женщин с отсутствием органических изменений гипоталамо-гипофизарной области по данным МРТ [18, 51]. Отклонения в экспрессии генов были разнонаправленными, и не было найдено сходных изменений в зависимости от типа аменореи и анамнестических факторов. С наибольшей вероятностью, для окончательных выводов о наличии или отсутствии тенденций необходимо проведение исследований с большим количеством участниц. Исследование отклонения экспрессии репродуктивных генов может быть предварительным исследованием, на основе которого можно сделать выбор генов для дальнейшего секвенирования.

### ***3.2.2 Органическое поражение гипоталамо-гипофизарной области***

Клиническая симптоматика заболевания была более выражена у пациенток с органическим поражением гипоталамо-гипофизарной области по сравнению с идиопатическим вариантом заболевания (см. Рисунок 25, стр. 108).

ИМТ был статистически значимо выше при органическом поражении гипоталамо-гипофизарной области по сравнению с идиопатическим центральным гипогонадизмом – 23,5 [21; 29] и 20,4 [19,3; 23,0] кг/м<sup>2</sup>, соответственно ( $p < 0,001$ ).

Частота диспареунии не отличалась (57% и 54% соответственно,  $p = 0,789$ ), однако недержание мочи также встречалось гораздо чаще при органическом поражении (74% и 10% соответственно,  $p < 0,001$ ).

Выраженность инволюции органов репродуктивной системы не отличалась у пациенток в сравниваемых подгруппах: у пациенток с идиопатическим центральным гипогонадизмом и с органическим поражением гипоталамо-гипофизарной системы объем матки составил 15 [10; 19,6] см<sup>3</sup> и 14,5 [8,4; 18,1] см<sup>3</sup>, соответственно ( $p = 0,427$ ), объем яичников – 3,6 [1,5; 6,3] см<sup>3</sup> и 2,2 [1,5; 3,4] см<sup>3</sup>, соответственно ( $p = 0,263$ ).

Биохимические и гормональные характеристики этих подгрупп пациенток суммированы в Таблице 15 (стр. 109). Как видно из представленных данных, у пациенток с органическим поражением гипоталамо-гипофизарной области по сравнению с пациентками с идиопатическим вариантом заболевания отмечалось более выраженное снижение уровней андрогенов – как тестостерона, так и ДГЭАС, а также более значимые липидные нарушения – повышение уровней холестерина и триглицеридов, снижение уровня ХС-ЛПВП. При этом параметры минерального обмена не имели принципиальных отличий. Показатели состояния костной ткани (Таблица 16, стр. 109) также не отличались в данных подгруппах.

Количество баллов, характеризующих качество жизни, было статистически значимо выше у пациенток с органическим поражением гипоталамо-гипофизарной области по сравнению с идиопатическим центральным гипогонадизмом – 60 [49; 65] и 32 [28; 36], соответственно ( $p < 0,001$ ), что является показателем более низкого качества жизни пациенток с органическим вариантом заболевания.

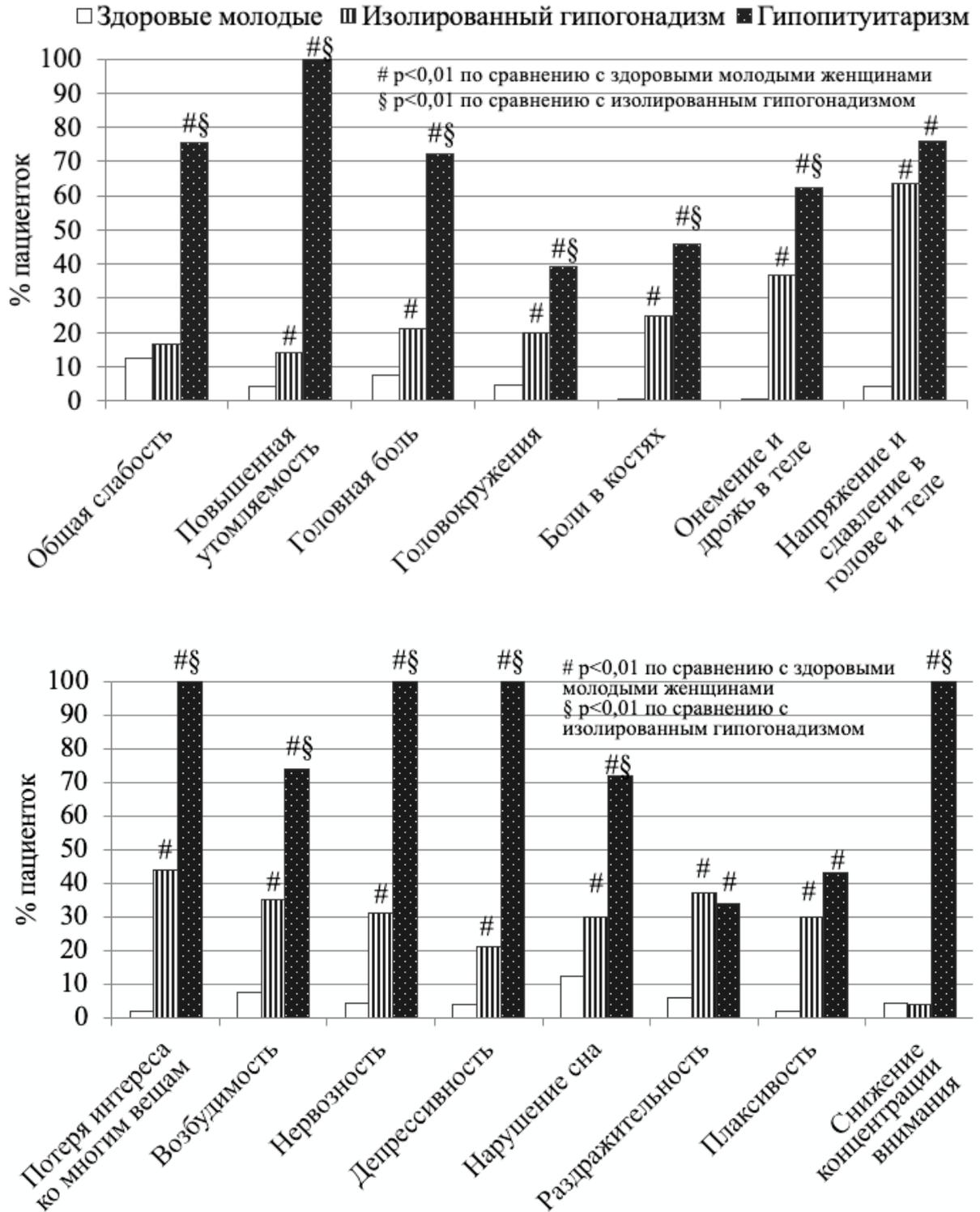


Рисунок 25 – Клиническая симптоматика у пациенток с идиопатическим центральным гипогонадизмом и органическим поражением гипоталамо-гипофизарной системы

Таблица 15 – Сравнительная характеристика гормонально-метаболических нарушений у пациенток с идиопатическим центральным гипогонадизмом и органическим поражением гипоталамо-гипофизарной системы

Показатель Me [25%; 75%]	Идиопатический центральный гипогонадизм n=85	Органическое поражение гипоталамо- гипофизарной области n=91	p
Эстрадиол, пмоль/л	37 [33; 63]	38 [30; 55]	0,56
Общий Т нмоль/л	1,0 [0,7; 1,2]	0,1 [0,1; 0,5]	<b>&lt;0,001</b>
Свободный Т пмоль/л	7,0 [4,7; 9,1]	1,5 [0,6; 1,9]	<b>&lt;0,001</b>
ДГЭАС нмоль/л	5224 [3028; 6600]	265 [121; 1461]	<b>&lt;0,001</b>
Холестерин ммоль/л	5,25 [4,5; 6,1]	6,15 [5,3; 6,6]	<b>0,013</b>
Триглицериды ммоль/л	0,8 [0,6; 1,11]	1,4 [1,05; 2,45]	<b>&lt;0,001</b>
ХС-ЛПВП ммоль/л	1,89 [1,32; 2,2]	1,4 [1,11; 1,60]	<b>0,023</b>
ХС-ЛПНП ммоль/л	2,7 [2,2; 3,4]	3,2 [2,8; 4,47]	0,085
Кальций ион. ммоль/л	1,12 [1,04; 1,19]	1,14 [1,10; 1,18]	0,347
Фосфор ммоль/л	1,11 [1,08; 1,25]	1,13 [1,06 ; 1,3]	0,861
ЩФ Мед/л	158 [142; 183]	202 [122; 235]	0,587

Таблица 16 – Показатели состояния костной ткани у пациенток с идиопатическим центральным гипогонадизмом и органическим поражением гипоталамо-гипофизарной системы

Показатель Me [25%; 75%]	Идиопатический центральный гипогонадизм n=38	Органическое поражение гипоталамо- гипофизарной области n=40	p
L1-L4 Z-критерий SD	-1,8 [-2,7; -0,9]	-1,6 [-2,3; -1,1]	0,894
L1-L4 г/см <sup>2</sup>	1,000 [0,893; 1,087]	0,969 [0,911; 1,064]	0,713
L1-L4 %	83,5 [74; 92]	85 [75; 90]	0,88
Бедро Z-критерий SD	-1,0 [-2,4; 0,0]	-0,9 [-1,6; -0,5]	0,697
Бедро г/см <sup>2</sup>	0,913 [0,800; 0,990]	0,870 [0,776; 0,920]	0,370
Бедро %	90,0 [77,5; 101,0]	89 [84; 94,0]	0,647

Таким образом, у пациенток с органическим поражением гипоталамо-гипофизарной системы по сравнению с пациентками с идиопатическим центральным гипогонадизмом были более выраженными такие признаки преждевременного старения как нейровегетативные и психоэмоциональные жалобы, генитоуринарные симптомы, повышение ИМТ, нарушения липидного спектра, гипоандрогенемия (включая снижение ДГЭАС), и снижение качества жизни. При этом не было отмечено влияния на уровень эстрогенов, выраженность инволюции репродуктивной системы, показатели минерального обмена и степень потери МПК.

### ***3.2.3 Сопутствующие виды недостаточности гипофизарных гормонов, помимо центрального гипогонадизма***

Были также проанализированы клинические и гормонально-метаболические параметры у пациенток с изолированным центральным гипогонадизмом и в сочетании с другими видами гипофизарных недостаточностей (гипопитуитаризмом). Многие клинические проявления статистически значимо чаще наблюдались в подгруппе с гипопитуитаризмом по сравнению с изолированным гипогонадизмом (см. Рисунок 26, стр. 111).

ИМТ был статистически значимо выше при гипопитуитаризме 24,6 [21,8; 28] по сравнению с изолированным центральным гипогонадизмом 20,2 [19,1; 22,8] ( $p < 0,001$ ). Интересно отметить, что ИМТ подгруппы с гипопитуитаризмом не отличался от показателей женщин в постменопаузе ( $p = 0,35$ ), а ИМТ подгруппы с изолированным гипогонадизмом – от показателей здоровых молодых женщин ( $p = 0,37$ ). Частота повышенной массы тела была в обеих подгруппах выше по сравнению с таковой у здоровых женщин: показатели ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> встречались в подгруппе с гипопитуитаризмом – у 55,7% пациенток в подгруппе с изолированным гипогонадизмом у 28,2% женщин ( $p < 0,001$  по сравнению с молодыми здоровыми женщинами для обеих подгрупп).

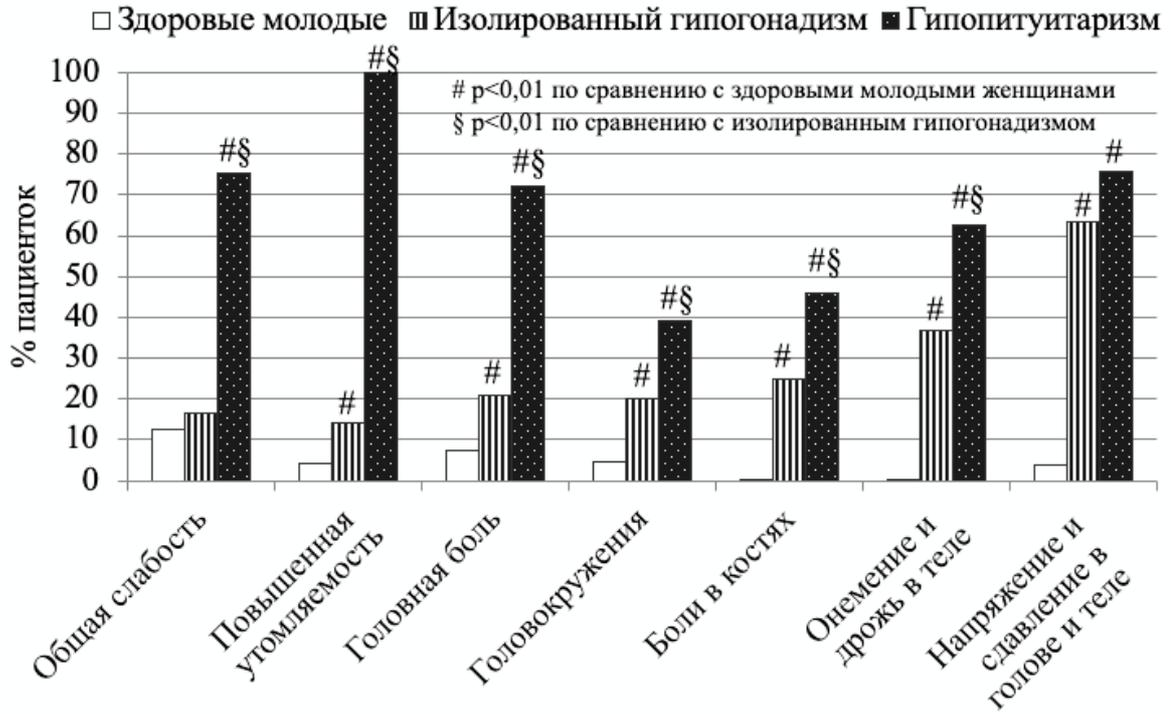


Рисунок 26 – Клиническая симптоматика у пациенток с изолированным центральным гипогонадизмом и гипопитуитаризмом

При гипопитуитаризме по сравнению с изолированным центральным гипогонадизмом частота диспареунии не отличалась (59% и 52% соответственно,  $p=0,87$ ), однако недержание мочи встречалось значительно чаще (78% и 8% соответственно,  $p<0,001$ ).

Объем матки и объем яичников статистически значимо не отличались между подгруппами: объем матки 14,2 [9,9; 32,3] см<sup>3</sup> и 19,7 [16,3; 28,4] см<sup>3</sup>, соответственно ( $p=0,23$ ); объем яичников 3,6 [2,6; 7,5] см<sup>3</sup> и 5,3 [2,9; 7,6] см<sup>3</sup>, соответственно ( $p=0,87$ ).

Биохимические и гормональные характеристики данных подгрупп пациенток суммированы в Таблице 17.

Таблица 17 – Сравнительная характеристика гормонально-метаболических нарушений у пациенток с гипопитуитаризмом и изолированным центральным гипогонадизмом

Показатель Me [25%; 75%]	Гипопитуитаризм n=85	Изолированный центральный гипогонадизм n=91	p
Эстрадиол, пмоль/л	39,0 [30,0 ; 55,0]	52,5 [37; 74,5]	0,39
Общий Т нмоль/л	0,1 [0,1; 0,2]	0,85 [0,6; 1,0]	<b>&lt;0,001</b>
Свободный Т пмоль/л	1,4 [0,6; 2,0]	7,0 [4,8; 9,0]	<b>&lt;0,001</b>
ДГЭАС нмоль/л	128 [73; 850]	3590 [2747; 6630]	<b>0,002</b>
Холестерин ммоль/л	5,9 [5,52; 6,6]	5,3 [4,8; 6,2]	<b>0,013</b>
Триглицериды ммоль/л	1,35 [1,1; 2,1]	0,8 [0,6; 1,11]	<b>&lt;0,001</b>
ХС-ЛПВП ммоль/л	1,4 [1,04; 2,45]	1,89 [1,24; 2,1]	0,23
ХС-ЛПНП ммоль/л	3,4 [2,4; 4,0]	2,7 [2,2; 3,2]	0,085
Кальций иониз. ммоль/л	1,16 [1,11; 1,21]	1,13 [1,08; 1,19]	0,74
Фосфор ммоль/л	1,25 [1,12 ; 1,46]	1,15 [1,06 ; 1,4]	0,77
ЩФ Мед/л	160,0 [142,2 ; 255]	161,5 [141,8 ; 183]	0,35

Снижение концентрации андрогенов было более выражено при гипопитуитаризме по сравнению с изолированным вариантом центрального гипогонадизма: при гипопитуитаризме отмечалось значимое снижение

общего/свободного Т и ДГЭАС, а при изолированном варианте заболевания – только умеренное снижение уровня тестостерона.

Концентрации холестерина и триглицеридов были более высокими в подгруппе пациенток с гипопитуитаризмом по сравнению с женщинами с изолированным центральным гипогонадизмом, при этом статистически значимых различий концентраций ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП не отмечено. Частота гиперхолестеринемии при гипопитуитаризме также была выше и составила 74,5%, в то время как при изолированном центральном гипогонадизме – 50% ( $p < 0,001$ ), повышение уровня триглицеридов было зафиксировано у 34,5% и 0% пациенток ( $p < 0,001$ ), повышение уровня ХС-ЛПНП – у 21,8% и 0% женщин ( $p = 0,007$ ), соответственно. Несмотря на менее выраженные липидные нарушения у женщин в подгруппе с изолированным центральным гипогонадизмом, частота гиперхолестеринемии была у них значительно выше по сравнению с группой молодых здоровых женщин ( $p = 0,005$ ). Это доказывает факт нарушений липидного обмена при изолированном центральном гипогонадизме. Подводя итоги, можно сказать, что такие маркеры преждевременного старения как гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия были более выражены при гипопитуитаризме по сравнению с изолированным гипогонадизмом.

Концентрации ионизированного кальция, фосфора и ЩФ статистически значимо не отличались между подгруппами, т.е. наличие других гипофизарных недостаточностей, помимо дефицита гонадотропинов, не влияло на степень активизации костного обмена на фоне дефицита половых стероидов при центральном гипогонадизме.

Показатели минеральной плотности кости у пациенток с изолированным центральным гипогонадизмом и гипопитуитаризмом также не имели отличий (Таблица 18, стр. 114).

Общее количество баллов качества жизни было статистически значимо выше при гипопитуитаризме по сравнению с изолированным центральным гипогонадизмом – 61 [48; 64] и 30 [27; 36], соответственно ( $p < 0,001$ ), что является показателем более низкого качества жизни при гипопитуитаризме.

Таблица 18 – Показатели состояния костной ткани при изолированном центральном гипогонадизме и гипопитуитаризме

Показатели Me [25%; 75%]	Гипопитуитаризм n=85	Изолированный центральный гипогонадизм n=91	p
L1-L4 Z-критерий SD	-1,6 [-2,3; -1,1]	-1,8 [-2,7; -0,9]	0,89
L1-L4 г/см <sup>2</sup>	0,969 [0,910; 1,064]	0,999 [0,893; 1,087]	0,70
L1-L4 %	85 [75; 90]	83,5 [74; 92]	0,87
Бедро Z-критерий SD	-0,9 [-1,6; -0,5]	-1,0 [-2,4; 0]	0,69
Бедро г/см <sup>2</sup>	0,870 [0,776; 0,920]	0,913 [0,800; 0,990]	0,36
Бедро %	89 [84; 94]	90 [77,5; 101]	0,64

Результаты опроса 506 женщин в возрасте от 45 до 60 лет показали, что на качество жизни, помимо эстрогенного статуса, положительно влияют уровень образования и регулярные физические нагрузки, а негативно сказываются курение и сопутствующие заболевания [137]. В нашем исследовании качество жизни также было ниже у женщин, имеющих сопутствующие заболевания в виде других гипофизарных недостаточностей.

Итак, у пациенток с гипопитуитаризмом по сравнению с пациентками с изолированным центральным гипогонадизмом были более выраженными клиническая симптоматика за счет высокой частоты практически всех жалоб, повышение ИМТ, нарушения липидного спектра, гипоандрогенемия, и снижение качества жизни. При этом не было отмечено влияния этого фактора на такие проявления преждевременного старения, как показатели минерального обмена или степень потери МПК.

#### ***3.2.4 Отсутствие спонтанного пубертата***

В наше исследование были включены пациентки как с первичной аменореей (без спонтанного менархе, у которых никогда не было собственных менструаций), так и с вторичной аменореей (гипогонадизм, дебютировавших после периода собственной менструальной функции), поэтому были проанализированы

клинические, биохимические и гормональные особенности в зависимости от времени дебюта заболевания.

Пациентки с первичной аменореей чаще предъявляли жалобы гинекологического характера на недоразвитие молочных желез и скудное половое оволосение, однако различий в частоте общесоматических, нейровегетативных, психоэмоциональных жалоб отмечено не было.

ИМТ был выше у пациенток с первичной аменореей по сравнению с вторичной, и различие было статистически значимым – 23,8 [21; 26,9] кг/м<sup>2</sup> и 20 [19,1; 24,5] кг/м<sup>2</sup>, соответственно (p=0,033).

Гипоплазия органов репродуктивной системы также была более выражена у пациенток с первичной аменореей по сравнению с вторичной: объем матки составил 10,0 [8,0; 16,3] см<sup>3</sup> и 15,6 [12,5; 19,6] см<sup>3</sup>, соответственно (p=0,002); объем яичников – 1,2 [0,5; 2,4] см<sup>3</sup> и 3,3 [2,0; 5,8] см<sup>3</sup>, соответственно (p<0,001).

Гормонально-метаболические параметры пациенток данных подгрупп суммированы в Таблице 19.

Таблица 19 – Сравнительная характеристика гормонально-метаболических нарушений пациенток с первичной и вторичной аменореей

Показатель Me [25%; 75%]	Первичная аменорея n=76	Вторичная аменорея n=100	p
Эстрадиол, пмоль/л	37 [33; 50]	37 [30; 58]	0,93
Общий Т нмоль/л	0,6 [0,1; 0,8]	0,65 [0,15; 1,04]	0,21
Свободный Т пмоль/л	1,3 [0,6; 2,1]	1,6 [0,4; 1,9]	0,21
ДГЭАС нмоль/л	1408 [172; 2840]	2523 [187; 6120]	0,24
Холестерин ммоль/л	5,5 [4,4; 6,4]	6,0 [5,2; 6,6]	0,35
Триглицериды ммоль/л	1,4 [0,7; 1,6]	1,1 [0,8; 1,65]	0,68
ХС-ЛПВП ммоль/л	1,67 [1,18; 2,4]	1,41 [1,1; 2,1]	0,76
ХС-ЛПНП ммоль/л	2,7 [1,04; 3,3]	3,2 [2,6; 3,4]	0,30
Кальций иониз. ммоль/л	1,16 [1,11; 1,19]	1,13 [1,08; 1,2]	0,64
Фосфор ммоль/л	1,27 [1,1; 1,56]	1,11 [1,06; 1,2]	0,28
ЩФ Мед/л	142 [138; 155]	178 [143; 235]	0,32

Уровни эстрадиола, общего и свободного тестостерона, а также ДГЭАС статистически значимо не отличались между этими подгруппами пациенток.

Различий биохимических показателей липидного спектра и минерального обмена также не было выявлено. Время формирования гипогонадизма не оказывало влияния на гормонально-метаболические маркеры преждевременного старения.

Тем не менее, все показатели МПК как в поясничных позвонках, так и в бедре были статистически значимо ниже у пациенток, которые никогда не менструировали, по сравнению с пациентками, у которых было спонтанное менархе (Таблица 20).

Таблица 20 – Показатели состояния костной ткани при центральном гипогонадизме в зависимости времени начала заболевания (до или после пубертата)

Показатель Me [25%; 75%]	Первичная аменорея n=37	Вторичная аменорея n=41	p
L1-L4 Z-критерий SD	-2,45 [-2,9; -1,9]	-1,2 [-1,9; -0,6]	<b>&lt;0,001</b>
L1-L4 г/см <sup>2</sup>	0,880 [0,840; 0,999]	1,040 [0,963; 1,087]	<b>0,003</b>
L1-L4 %	74 [72; 84]	88 [82; 92]	<b>0,002</b>
Бедро Z-критерий SD	-1,6 [-2,35; -0,75]	-0,7 [-1,4; -0,3]	<b>0,047</b>
Бедро г/см <sup>2</sup>	0,800 [0,731; 0,900]	0,920 [0,823; 0,984]	<b>0,039</b>
Бедро %	84 [73; 91]	94 [88; 96]	<b>0,037</b>

Отсутствие периода эстрогенной насыщенности у молодых женщин с первичной аменореей, т.е. с отсутствием спонтанного менархе, приводит к тому, что у них не происходит физиологических процессов развития/становления эстроген-зависимого формирования осевого скелета, приводит к более выраженному дефициту костной массы.

Качество жизни в целом статистически значимо не отличалось у пациенток с первичной и вторичной аменореей – по данным опросника GHQ-28 количество баллов составило 49 [35; 58] и 52 [37; 61], соответственно (p=0,87).

Итак, при отсутствии пубертата (пациентки с первичной аменореей) можно отметить усиление таких признаков преждевременного старения, как

повышение ИМТ, гипоплазия органов репродуктивной системы, и дефицит МПК. При этом не было отмечено влияния этого фактора на частоту других клинических жалоб, уровень эстрогенов и андрогенов, показатели липидного и минерального обмена и степень снижения качества жизни.

### **Заключение к подглаве 3.2**

Согласно полученным данным, на выраженность тех или иных проявлений преждевременного старения оказывают влияние такие факторы, как наличие органических изменений гипоталамо-гипофизарной области, наличие других гипофизарных недостаточностей, помимо гонадотропной недостаточности, и время формирования заболевания до периода пубертата.

У женщин с органическим поражением гипоталамо-гипофизарной области и с сопутствующими гипофизарными недостаточностями (гипопитуитаризмом) по сравнению с пациентками с идиопатическим и изолированным центральным гипогонадизмом наблюдались более выраженные клинические симптомы, худшие показатели липидного обмена, а также более значительное снижение уровня андрогенов. Эти факторы также отрицательно влияли на качество жизни (см. Таблицу 21, стр. 118).

Практически у всех пациенток с гипопитуитаризмом отмечались органические изменения гипоталамо-гипофизарной области – у большинства (75%) пациенток были в анамнезе нейрохирургические вмешательства по поводу опухолей этой области, у 25% пациенток было диагностировано первично «пустое» турецкое седло. Эти 2 фактора – органическое поражение гипофизарной области и множественное выпадение гипофизарных функций – в большинстве случаев сопутствовали друг другу, что, возможно, обуславливает сходство их влияний на проявления преждевременного старения. Среди пациенток с изолированным центральным гипогонадизмом также пациентки изменениями гипоталамо-гипофизарной области – с микроаденомами гипофиза и «пустым» турецким седлом. Однако у большинства пациенток состояние гипоталамо-гипофизарной области было интактным.

Таблица 21 – Факторы, влияющие на проявления преждевременного старения у пациенток с центральным гипогонадизмом

Фактор	Органические изменения гипоталамо-гипоф. области	Наличие сопутствующих гипофизарных недостаточностей	Отсутствие спонтанного пубертата (аменорея I)
Проявления старения			
Клинические симптомы	Усугубляет	Усугубляет	<i>Не влияет</i>
Повышение ИМТ	Усугубляет	Усугубляет	Усугубляет
Гипоплазия органов репродуктивной системы	<i>Не влияет</i>	<i>Не влияет</i>	Усугубляет
Снижение уровня о.Т	Усугубляет	Усугубляет	<i>Не влияет</i>
Снижение уровня ДГЭАС	Усугубляет	Усугубляет	<i>Не влияет</i>
Нарушения липидного обмена	Усугубляет	Усугубляет	<i>Не влияет</i>
Снижение МПК	<i>Не влияет</i>	<i>Не влияет</i>	Усугубляет
Снижение качества жизни	Усугубляет	Усугубляет	<i>Не влияет</i>

Показано, что у пациенток без органических изменений гипоталамо-гипофизарной системы диагностическим критерием центрального гипогонадизма является базальный уровень ЛГ  $<1,9$  Ед/л. У пациенток этой подгруппы были выявлены нарушения экспрессии мРНК генов, ответственных за функционирование гонадотропной регуляции, что свидетельствует о вовлечении генетических механизмов в формирование идиопатического центрального гипогонадизма, а также на возможность использования этого генетического исследования для подтверждения диагноза у пациенток с идиопатическим вариантом заболевания.

Кроме того, на комплекс клинико-биохимических проявлений преждевременного старения оказывает влияние время формирования центрального гипогонадизма: при формировании центрального гипогонадизма до пубертата отмечалась более выраженная гипоплазия органов репродуктивной системы и более выраженная потеря МПК вне зависимости от состояния гипоталамо-гипофизарной области.

### 3.3 Определение стадии старения репродуктивной системы при центральном женском гипогонадизме

Важной проблемой является определение стадии старения репродуктивной системы у пациенток с центральным гипогонадизмом. Общепринятые критерии, указанные в классификации STRAW+10, неприменимы к данной когорте женщин.

Менопаузой, согласно определению Международного общества по менопаузе International Menopause Society, является *последняя менструация в жизни женщины, обусловленная функцией собственной репродуктивной системы* [65, 80, 98]. В физиологических условиях менопауза является следствием истощения фолликулярного овариального запаса, при этом отмечаются характерные клинико-гормональные изменения (снижение уровня АМГ и ингибина В, повышение секреции гонадотропинов, снижение частоты антральных фолликулов, и пр.) [171, 172].

При центральном женском гипогонадизме персистирующая аменорея и низкие уровни ФСГ являются клинико-лабораторными признаками заболевания и не могут отражать стадии старения репродуктивной системы. У ряда пациенток с центральным гипогонадизмом отмечено низкое число антральных фолликулов, однако это может отражать отсутствие центральной регуляции, а не истощение фолликулярного аппарата яичников. Уровни ФСГ и АМГ, а также число антральных фолликулов не корректно использовать для определения стадии старения репродуктивной системы при центральном гипогонадизме.

Тем не менее, стойкая аменорея без возможности спонтанного восстановления менструального цикла, инволюция органов репродуктивной системы, клинические, метаболические и гормональные изменения, сходные с картиной климактерического периода, снижение качества жизни – все эти признаки, выявленные у молодых женщин с центральным гипогонадизмом, во многом соответствуют характеристикам стадии постменопаузы. Соответственно, состояние репродуктивной системы женского организма при центральном

гипогонадизме соответствует стадии старения репродуктивной системы, обозначаемой как «*постменопауза*», что можно считать доказательством опережения биологического возраста пациенток [30, 187, 188].

У пациенток с первичной аменореей (т.е. с отсутствием спонтанного менархе) отмечается *полное выпадение репродуктивного периода*: отмечается задержка полового развития, не происходит развития репродуктивной системы и созревания внерепродуктивных органов-мишеней половых стероидов [30, 190]. Без лечения состояние репродуктивной системы остается на допубертатном уровне, отсутствует её дальнейшее развитие. Это обуславливает более грубые проявления гипогонадизма. Так как половые стероиды играют важную роль в формировании костной массы, такое состояние ассоциировано с более выраженным дефицитом костной плотности. Вне зависимости от причины центрального гипогонадизма – с органическим поражением гипоталамо-гипофизарной области или без – при таком состоянии невозможно спонтанное становление менструальной и детородной функций.

У пациенток с формированием центрального женского гипогонадизма после пубертата (при вторичной аменорее) отмечается спонтанное менархе, однако – в зависимости от времени дебюта заболевания – значительно сокращается длительность репродуктивного периода. Если в физиологических условиях длительность репродуктивного периода составляет в среднем 37-40 лет, то в обследованной когорте пациенток с центральным гипогонадизмом молодого возраста она составила от 2 до 10 лет. Это значит, что было существенно сокращено время биологического, протективного воздействия половых стероидов на репродуктивные и внерепродуктивные органы-мишени. Изменения, которые должны были быть ассоциированы с физиологическим снижением уровня эстрогенов в возрасте после 50 лет, развились гораздо раньше положенного времени, т.е. речь идет о преждевременном старении на фоне преждевременного снижения половых стероидов.

Анализ результатов проведенного исследования, сходство клинических и гормонально-метаболических отклонений позволяет предположить, что период жизни женщины после выключения менструальной функции на фоне необратимого снижения секреции гонадотропинов можно считать *«центральной постменопаузой»* [30, 187, 188].

Несмотря на то, что физиологическая менопауза является следствием снижения овариального запаса, есть некоторые вариации этого термина, подразумевающие прежде всего необратимую потерю менструальной функции. Существует термин «хирургическая менопауза» – в тех случаях, когда менструальная функция потеряна из-за оперативного удаления матки по тем или иным причинам. В случае проведения гистерэктомии без овариоэктомии у таких женщин может наблюдаться сохранная овариальная функция, т.е. старение яичника является необязательным условием «менопаузы», главным критерием является необратимая потеря менструальной функции.

Если посмотреть на центральный женский гипогонадизм с этой точки зрения, то заболевание на фоне органического поражения гипоталамо-гипофизарной системы в молодом календарном возрасте (до 45 лет) можно определить как *преждевременную центральную менопаузу* с выраженным опережением физиологических темпов старения, а дальнейшее состояние как *постменопаузальное*. Спонтанное восстановление менструальной функции у этих пациенток уже невозможно, несмотря на сохраненный овариальный запас [30, 187, 188].

Иная ситуация у пациенток с постпубертатным гипогонадизмом и интактным состоянием гипоталамо-гипофизарной области – в ряде случаев может восстановиться самостоятельная менструальная функция. В нашем исследовании, у 10 из 50 (20%) пациенток с постпубертатным гипогонадизмом через 12-32 мес. приема гормональной терапии восстановилась спонтанная менструальная функция. Поэтому для этой подгруппы пациенток термин «центральная менопауза» неуместен, и стадию старения определить невозможно [30].

Предполагаемые обозначения стадий старения репродуктивной системы в зависимости от патогенеза центрального гипогонадизма и времени появления признаков заболевания суммированы в Таблице 22 .

Таблица 22 – Обозначения стадии старения репродуктивной системы у пациенток с центральным гипогонадизмом

Критерии определения	Органическое поражение гипоталамо-гипофизарной системы	Интактное состояние гипоталамо-гипофизарной системы
<b>ПЕРВИЧНАЯ АМЕНОРЕЯ (ОТСУТСТВИЕ МЕНАРХЕ)</b>		
Виды центрального гипогонадизма	Гипопитуитаризм, изолированный гипогонадизм	Изолированный гипогонадизм
Обратимость утраты репродуктивной функции	Необратимая утрата репродуктивной функции	
Предлагаемое определение стадии репродуктивного старения	<b><i>Полное выпадение репродуктивного периода</i></b>	
<b>ВТОРИЧНАЯ АМЕНОРЕЯ</b>		
Виды центрального гипогонадизма	Гипопитуитаризм, изолированный гипогонадизм	Изолированный гипогонадизм
Обратимость утраты репродуктивной функции	Необратимая утрата репродуктивной функции	В ряде случаев - обратимая потеря репродуктивной функции
Предлагаемое определение стадии репродуктивного старения	<b><i>«Центральная постменопауза»</i></b>	<b><i>Неопределенная стадия старения</i></b>

### Заключение к подглаве 3.3

При центральном женском гипогонадизме невозможно использовать такие критерии оценки стадии старения репродуктивной системы, как ФСГ, АМГ, ингибин В и число антральных фолликулов. Главное значение приобретают клиничко-анамнестические факторы – состояние гипоталамо-гипофизарной области и время дебюта заболевания (до или после пубертата).

У пациенток с первичной аменореей отмечается *полное выпадение репродуктивного периода*. Из-за органического повреждения гипоталамо-гипофизарной системы в допубертатный период или из-за соответствующих генетических дефектов не происходит включения синтеза и секреции ГнРГ и/или гонадотропинов.

У пациенток с вторичной аменореей для определения стадии старения репродуктивной системы необходимо учитывать состояние гипоталамо-гипофизарной области. Необратимое прекращение менструальной функции на фоне органического поражения гипоталамо-гипофизарной области можно считать *«центральной менопаузой»*, а дальнейшее состояние репродуктивной системы можно определить как *постменопаузальное* вне зависимости от календарного возраста пациентки и состояния овариального резерва, уровней ФСГ и АМГ.

Остается лишь подгруппа пациенток – с постпубертатным центральным гипогонадизмом на фоне интактного состояния гипоталамо-гипофизарной области, у них возможно спонтанное восстановление менструальной функции, поэтому у них определение стадии старения репродуктивной системы является предметом дальнейшего изучения.

### **3.4 Регресс клинических и гормонально-метаболических проявлений преждевременного старения на фоне лечения половыми стероидами**

#### ***3.4.1 Динамика клинических проявлений***

На фоне проводимой терапии 17 $\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном в циклическом режиме (в сроке от 36 до 73 мес.) пациентки отметили значительное улучшение самочувствия, у большинства пациенток клинические проявления купировались, у остальных отмечалось снижение их интенсивности (см. Рисунок 27, стр. 125).

ИМТ на фоне лечения у пациенток с центральным гипогонадизмом составил 22,5 [20; 24,4] кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,7$  по сравнению с показателями до лечения). Таким образом, на фоне проводимой терапии прибавки массы тела не отмечалась, но и снижения ИМТ отмечено не было, различия со здоровыми женщинами аналогичного календарного возраста сохранились ( $p<0,001$ ).

Частота жалоб на диспареунию и недержание мочи при смехе и чихании снизилась до 22% и 14% соответственно.

По данным ультразвукового исследования органов малого таза на фоне лечения было отмечено увеличение объема матки до 24,4 [15,9; 32,6] см<sup>3</sup> ( $p<0,001$  по сравнению с параметрами до лечения), однако эти показатели оставались существенно меньше объема матки здоровых молодых женщин ( $p<0,001$  по сравнению со здоровыми женщинами). У женщин с исходной первичной и вторичной аменореей различий в объеме матки на фоне лечения не было: 27,2 [13,7; 31,8] см<sup>3</sup> и 22,7 [18,4; 33,9] см<sup>3</sup>, соответственно ( $p=0,21$ ). Объем яичников на фоне лечения не изменился.

Таким образом, на фоне лечения половыми стероидами отмечалось значительное клиническое улучшение и полное купирование ряда жалоб (таких как «горячие» приливы, боли в костях, нарушение сна, генитоуринарные симптомы и пр.), сохраняющиеся жалобы значительно уменьшились по своей интенсивности (головные боли, головокружения и пр.) [23, 191].

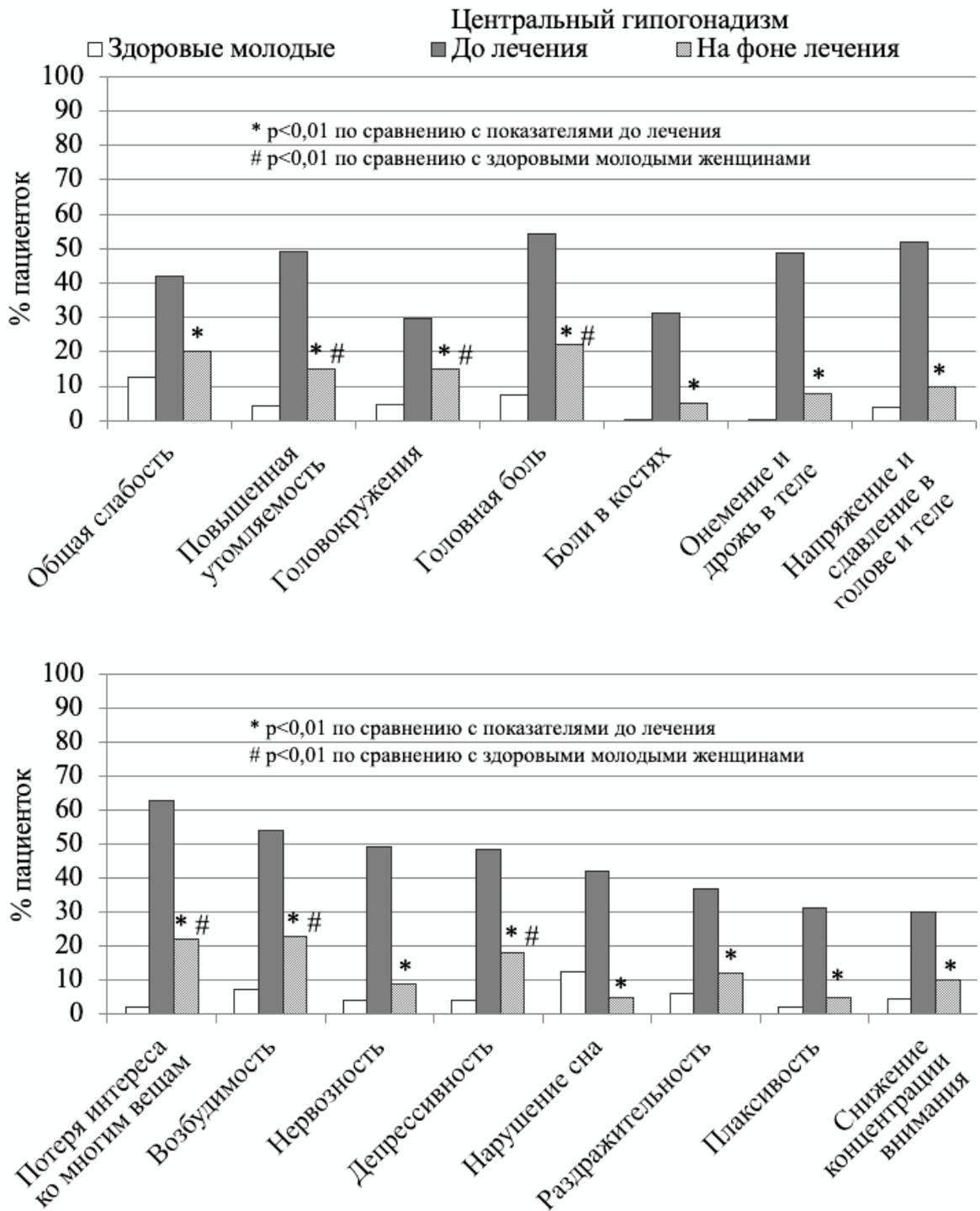


Рисунок 27 – Динамика клинических симптомов на фоне лечения 17β-эстрадиолом и дидрогестероном у женщин с центральным гипогонадизмом

Кроме того, на фоне лечения были нивелированы различия объема матки у пациенток до- и постпубертатным гипогонадизмом, которые отмечались до начала лечения [369]. Тем не менее, сохранялись отличия объема матки и яичников на фоне лечения у пациенток с центральным гипогонадизмом и здоровыми молодыми женщинами. Это данные сопоставимы с данными об эффективности лечения половыми стероидами пациенток с первичным гипогонадизмом, когда на фоне лечения отмечалась положительная динамика размеров матки, однако они оставались меньше размеров здоровых женщин [302, 326].

### 3.4.2 Динамика гормональных показателей

На фоне проводимого лечения у пациенток повысилось содержание эстрадиола в крови (Таблица 23), которое статистически значимо не отличалось от показателей здоровых женщин молодого возраста.

Таблица 23 – Динамика гормональных показателей периферических половых стероидов у пациенток с центральным гипогонадизмом на фоне лечения 17 $\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном

Показатель Me [25%; 75%]	Группа сравнения 1 Здоровые молодые (n=53)	p <sup>1</sup>	Центральный гипогонадизм до лечения (n=96)	p <sup>2</sup>	Центральный гипогонадизм на фоне лечения (n=96)	p <sup>3</sup>
Эстрадиол пмоль/л	167 [114; 248]	<0,001	52 [37; 74]	<0,001	238 [151; 360]	0,81
Общий Т нмоль/л	1,1 [0,8; 1,4]	<0,001	0,85 [0,6 ; 1,0]	0,09	0,6 [0,1 ; 1,0]	<0,001
Св. Т пмоль/л	12,4 [9,15; 16,5]	<0,001	7,0 [4,8 ; 9,0]	0,13	6,9 [5,5 ; 8,3]	0,015
ДГЭАС нмоль/л	5430 [4490; 6750]	<0,001	2360 [245; 5690]	0,002	3785 [768; 6505]	0,003

p<sup>1</sup> – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом до лечения и здоровых женщин аналогичного возраста

p<sup>2</sup> – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом до и на фоне лечения половыми стероидами

p<sup>3</sup> – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом на фоне лечения и здоровых женщин аналогичного возраста

Концентрации общего и свободного Т существенно не изменились на фоне лечения, что можно считать важным положительным аспектом. Известно, что на фоне приема пероральных эстрогенных препаратов отмечается повышение концентрации ГСПГ, что может стать возможной причиной дальнейшего снижения концентрации свободного Т в крови [89]. Некоторое повышение уровня ГСПГ отмечалось и в данном исследовании – исходная концентрация 71,9 [50,7; 88,0] нмоль/л и на фоне лечения 74,8 [61,8; 119,9] нмоль/л, однако различия исходно и на фоне лечения оказались статистически не значимыми ( $p=0,29$ ). Медиана концентрации свободного Т практически не изменилась, и различий концентраций на фоне лечения по сравнению с исходными показателями было статистически незначимым [23, 191].

Содержание ДГЭАС на фоне лечения статистически значимо повысилось, хотя и оставалось ниже показателей здоровых женщин. Таким образом, на фоне проводимого гормонального лечения не отмечалось усугубления гипоандрогенемии.

Известно, что эстрогены способствуют повышению концентрации тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) [353], вследствие чего на фоне гормональной терапии половыми стероидами у части пациенток с первичным гипотиреозом повышается доза тиреоидных гормонов, необходимая для компенсации функции щитовидной железы [95]. В связи с этим, у наших пациенток была прослежена функциональная активность щитовидной железы на фоне эстроген-гестагенной терапии. При изолированном центральном гипогонадизме уровни ТТГ и св. Т4 существенно не изменились и на фоне лечения составили 1,2 [1,0; 2,3] мкМЕ/мл (по сравнению с показателями до лечения  $p=0,9$ ) и 12,3 [11,4; 14,3] пмоль/л ( $p=0,4$ ) соответственно. При гипопитуитаризме у 29,1% женщин через 1 месяц после начала эстроген-гестагенной терапии отмечалось снижение содержания св. Т4 ниже референсных значений, в связи с чем была увеличена доза тиреоидных гормонов на 25-50 мкг/сут. В дальнейшем содержание св. Т4 на фоне эстроген-гестагенной терапии оставалось стабильным.

### 3.4.3 Динамика метаболических показателей

На фоне лечения половыми стероидами у пациенток с центральным гипогонадизмом отмечалось статистически значимое снижение содержания холестерина и триглицеридов; показатели ХС-ЛПВП несколько увеличились, однако различия оказались статистически не значимыми; существенных изменений концентраций ХС-ЛПНП не наблюдалось (Таблица 24).

Таблица 24 – Показатели липидного спектра у пациенток с центральным гипогонадизмом до и на фоне лечения  $17\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном

Показатель Ме [25%; 75%]	Группа сравнения 1 Здоровые молодые (n=53)	$p^1$	Центральный гипогонадизм до лечения (n=96)	$p^2$	Центральный гипогонадизм на фоне лечения (n=96)	$p^3$
Холестерин Ммоль/л	4,8 [4,1; 5,2]	<0,001	5,8 [5,2 ; 6,4]	0,032	5,1 [4,52 ; 5,83]	0,08
Триглицериды ммоль/л	0,7 [0,6; 0,8]	<0,001	1,2 [0,8; 1,5]	0,031	1,0 [0,67; 1,4]	0,002
ХС-ЛПВП ммоль/л	1,79 [1,44; 2,81]	0,081	1,68 [1,24; 2,11]	0,120	1,78 [1,41; 2,22]	0,890
ХС-ЛПНП ммоль/л	2,7 [2,3; 3,25]	0,518	2,83 [2,34; 3,5]	0,812	2,8 [2,3 ; 3,2]	0,831

$p^1$  – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом до лечения и здоровых женщин аналогичного возраста

$p^2$  – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом до и на фоне лечения половыми стероидами

$p^3$  – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом на фоне лечения и здоровых женщин аналогичного возраста

Уровень общего холестерина на фоне лечения статистически значимо не отличался от такового у группы сравнения 1. Частота гиперхолестеринемии на фоне лечения значительно снизилась в 1,6 раза и составила 48% ( $p < 0,001$  по сравнению с частотой до лечения), однако различия со здоровыми молодыми женщинами сохранились ( $p < 0,001$ ). Уровень триглицеридов также статистически значимо снизился на фоне лечения, однако сохранились значимые отличия от

группы сравнения. Кроме того, частота гипертриглицеридемии на фоне лечения составила 37%, что практически не отличалось от показателей до лечения ( $p=0,66$ ).

Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии проводимой терапии 17 $\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном на показатели липидного спектра у пациенток с центральным женским гипогонадизмом, однако на фоне лечения половыми стероидами сохраняется риск гиперхолестеринемии и – особенно – гипертриглицеридемии по сравнению со здоровыми молодыми женщинами аналогичного возраста. Таким образом, на фоне терапии половыми стероидами выраженность нарушений липидного спектра уменьшается, но полностью не регрессирует.

Для оценки безопасности проводимого лечения, были также прослежены показатели активности печеночных трансаминаз на фоне применения 17 $\beta$ -эстрадиола и дидрогестерона (Таблица 25).

Таблица 25 – Показатели печеночных ферментов у пациенток с центральным гипогонадизмом исходно и на фоне лечения 17 $\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном

Показатель Ме [25%; 75%]	Группа сравнения 1 Здоровые молодые (n=53)	$p^1$	Центральный гипогонадизм до лечения (n=96)	$p^2$	Центральный гипогонадизм на фоне лечения (n=96)	$p^3$
АСТ Ед/л	29,3 [12,3; 34,1]	0,798	31,2 [12,0; 37,5]	0,923	30,1 [12,3; 32,4]	0,831
АЛТ Ед/л	24,3 [6,3; 36,1]	0,562	29,2 [5,6; 36,1]	0,851	25,1 [6,1; 33,6]	0,932
ГГТП Ед/л	37,4 [19,3; 39]	0,888	36,5 [18,3; 40,2]	0,895	34,8 [19,0; 39,0]	0,890

$p^1$  – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом до лечения и здоровых женщин аналогичного возраста

$p^2$  – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом до и на фоне лечения половыми стероидами

$p^3$  – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом на фоне лечения и здоровых женщин аналогичного возраста

Все показатели печеночных ферментов находились в пределах референсных значений, и статистически значимых изменений на фоне лечения выявлено не было. Терапия 17 $\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном в циклическом режиме в

течение 12 мес. и более не оказывала отрицательного влияния на состояние печени у пациенток с центральным гипогонадизмом [23].

На фоне лечения половыми стероидами у пациенток с центральным женским гипогонадизмом статистически значимо снизилось содержание ионизированного кальция и ЩФ (Таблица 26).

Таблица 26 – Показатели минерального обмена у пациенток с центральным гипогонадизмом исходно и на фоне лечения 17β-эстрадиолом и дидрогестероном

Показатель Me [25%; 75%]	Группа сравнения 1 Здоровые молодые (n=53)	p1	Центральный гипогонадизм до лечения (n=96)	p1	Центральный гипогонадизм на фоне лечения (n=96)	p2
Кальций ион. ммоль/л	1,06 [1,02; 1,11]	<b>0,004</b>	1,13 [1,08 ; 1,19]	<b>0,004</b>	1,05 [1,03 ; 1,10]	0,36
Фосфор ммоль/л	1,27 [1,13; 1, 53]	0,68	1,15 [1,06 ; 1,4]	0,68	1,25 [1,07 ; 1,47]	0,12
ЩФ Мед/л	139 [125; 150]	<b>0,017</b>	161,5 [141,8 ; 183]	<b>0,013</b>	139 [112 ; 143]	0,21

p<sup>1</sup> – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом до лечения и здоровых женщин аналогичного возраста

p<sup>2</sup> – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом до и на фоне лечения половыми стероидами

p<sup>3</sup> – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом на фоне лечения и здоровых женщин аналогичного возраста

При сравнении параметров минерального обмена у пациенток с центральным гипогонадизмом с таковыми у здоровых женщин аналогичного возраста концентрации кальция ионизированного и ЩФ уже не отличались. Концентрация фосфора исходно и на фоне лечения статистически значимо не различалась. Эстрогены относятся к группе антирезорбтивных остеотропных препаратов, особенностью которых является возможное снижение содержания ионизированного кальция на фоне их применения. Одновременное снижение содержания ионизированного кальция и ЩФ дает возможность интерпретировать это как признаки улучшения костного метаболизма за счет снижения активности костной резорбции.

### ***3.4.4 Изменение минеральной плотности кости***

Прибавка МПК на фоне лечения (прослежена у 53 пациенток с центральным гипогонадизмом) в поясничных позвонках составила от 1 до 11 % (медиана 6 [3; 10] %), в проксимальном отделе бедра от 0 до 7 % (медиана 2 [1; 6] %). Максимальная прибавка МПК отмечалась в течение первого года лечения и составила 8% в поясничных позвонках и 3% в бедре. Частота дефицита костной массы ( $Z$ -критерий  $\leq 2$  SD) за время лечения в поясничных позвонках снизилась с 28/53 (52,8%) до 17/53 (32,1%), и в бедре – с 10/53 (18,9%) до 2/53 (3,8%) ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, на фоне эстроген-гестагенной терапии у женщин с центральным гипогонадизмом отмечается положительная динамика МПК в обеих частях осевого скелета, но у трети пациенток сохраняется дефицит костной массы, что требует решения вопроса о дополнительной остеотропной терапии.

### ***3.4.5 Изменение качества жизни***

На фоне приема гормональной терапии отмечалось значительное улучшение показателей качества жизни у женщин с центральным гипогонадизмом за счет улучшения показателей положительных эмоциональных реакций пациенток и качества сна, а также снижения тревожности, нервозности и депрессивности (Таблица 27, стр. 132).

Настоящее исследование продемонстрировало, что на фоне приема 17 $\beta$ -эстрадиола и дидрогестерона в циклическом режиме отмечалось существенное улучшение общего качества жизни у пациенток с центральным гипогонадизмом, которое статистически значимо не отличалось от показателей здоровых женщин аналогичного календарного возраста. Это также явилось маркером регресса проявлений преждевременного старения у пациенток с центральным гипогонадизмом.

Таблица 27 – Динамика показателей качества жизни у пациенток с центральным гипогонадизмом на фоне лечения 17β-эстрадиолом и дидрогестероном

Показатель	Группа сравнения 1 Здоровые молодые (n=37)	p1	Централь- ный гипо- гонадизм до лечения (n=43)	p2	Централь- ный гипо- гонадизм на фоне лечения (n=43)	p3
Положитель- ные эмоцио- нальные реакции	9 [8; 14]	<0,001	17 [14; 19]	0,025	10 [7; 14]	0,53
Тревожность, нервозность	2 [1; 4]	<0,001	12 [4; 13]	0,004	4 [2; 6]	0,078
Социальная и физическая активность	14 [12; 15]	0,09	15 [14; 17]	0,12	15 [13; 17]	0,8
Депрессив- ность	2 [0; 4]	<0,001	6 [2; 12]	0,03	3 [2; 6]	0,066
Общее качество жизни	28 [24; 32]	<0,001	51 [34; 60]	0,002	30 [23; 33]	0,71

p<sup>1</sup> – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом до лечения и здоровых женщин аналогичного возраста

p<sup>2</sup> – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом до и на фоне лечения половыми стероидами

p<sup>3</sup> – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом на фоне лечения и здоровых женщин аналогичного возраста

### *3.4.6 Изменение признаков преждевременного старения на фоне проводимого лечения в общей группе пациенток с центральным гипогонадизмом*

На фоне лечения 17β-эстрадиолом и дидрогестероном в циклическом режиме отмечалось улучшение клинических проявлений, значимое снижение показателей липидного обмена (уровней холестерина, триглицеридов), показателей минерального обмена (уровней кальция и щелочной фосфатазы), увеличение МПК, а также улучшение качества жизни. Многие из этих показателей стали сравнимы с аналогичными параметрами здоровых женщин такого же возраста [23, 191, 193].

Однако не наблюдалось регресса некоторых признаков преждевременного старения, таких как избыточная масса тела и ожирение, частота гипертриглицеридемии, выраженность гипоандрогенемии. Можно сделать вывод о том, что многие, но не все проявления преждевременного старения при центральном гипогонадизме у женщин могут быть купированы приемом 17 $\beta$ -эстрадиола и дидрогестерона. Эти данные суммированы в Таблице 28.

Таблица 28 – Динамика клинических, гормональных и биохимических проявлений преждевременного старения при центральном женском гипогонадизме на фоне лечения 17 $\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном

Проявления преждевременного старения	Центральный гипогонадизм		В сравнении с молодыми здоровыми
	Без лечения	На лечении	
Частота клинических проявлений	Высокая	Значительно снижается	<b><i>В большинстве случаев не отличается</i></b>
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	↑/↑↑	Не изменяется	Сохраняются отличия
Уровни эстрогенов	Низкие	Физиологические	<b><i>Не отличаются</i></b>
Уровни андрогенов	Низкие	Не изменяются	Сохраняются отличия
Уровень холестерина	Повышен	Снижается	<b><i>Не отличается</i></b>
Уровень триглицеридов	Повышен	Снижается	Сохраняются отличия
Уровни кальция и ЦФ	Повышены	Снижаются	<b><i>Не отличаются</i></b>
МПК	Снижена у 52,8%	Снижена у 32,1%	Сохраняются отличия
Качество жизни	Снижено	Повышается	<b><i>Не отличается</i></b>

На фоне эстроген-гестагенной терапии при центральном женском гипогонадизме не отмечалось усугубления таких признаков преждевременного старения, как гипоандрогенемия и прибавка массы тела, что является важным положительным моментом. Однако гормональной терапии 17 $\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном не достаточно для борьбы с этими признаками старения, и при

наличии таких признаков необходимо рассматривать дополнительные методы лечения.

У 10 из 50 (20%) женщин с постпубертатным гипогонадизмом без органического поражения гипоталамо-гипофизарной системы произошло восстановление собственной гонадотропной функции через 12-32 мес. лечения, после прекращения терапии у них отмечался спонтанный регулярный овуляторный менструальный цикл. Предикторами восстановления менструальной функции явились уровень ФСГ в пределах референсных значений и объем яичников более 6 см<sup>3</sup>.

Восстановление фертильности является проблемой для молодых женщин с этим заболеванием. За время проведения исследования 22 пациентки выразили желание забеременеть. Гормональная терапия способствует восстановлению менструальной функции, однако для восстановления фертильности (т.е. стимуляции овуляции) требуются дополнительные врачебные вмешательства. С другой стороны, без предварительной гормональной терапии попытки стимуляции овуляции будут безуспешны.

У 22 пациенток (22-34 года, изолированный центральным гипогонадизм – 10, гипопитуитаризм – 12; длительность гипогонадизма до лечения от 2 до 10 лет, до стимуляции овуляции получали лечения 17β-эстрадиолом и дидрогестероном от 12 до 26 мес.) были проведены несколько курсов стимуляции овуляции при помощи различных протоколов, у 16 из 22 женщин наступила беременность, и они родили здоровых детей [192]. Возможность восстановления фертильности и обретения материнства является еще одним доказательством регресса преждевременного старения на фоне проводимой терапии.

#### **Заключение к подглаве 3.4**

На фоне лечения 17β-эстрадиолом и дидрогестероном в циклическом режиме отмечалось значительное уменьшение проявлений преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом, а именно: регресс клинических проявлений, уменьшение признаков гипогонадизма, восстановление

менструальной функции, что сопровождалось значимым снижением уровней холестерина и триглицеридов, кальция и щелочной фосфатазы, увеличением МПК, а также улучшением качества жизни.

Заместительная терапия половыми стероидами у молодых женщин с центральным гипогонадизмом должна рассматриваться не только как средство для восстановления менструальной функции, но как лечебно-профилактическая антивозрастная терапия.

### 3.5 Клинико-патогенетические варианты преждевременного старения при центральном гипогонадизме у женщин

#### 3.5.1 Диагностические критерии клинико-патогенетических вариантов преждевременного старения

На основе комплекса выявленных клинико-anamnestических данных, гормональных и биохимических нарушений, у пациенток с центральным гипогонадизмом были выделены 2 клинико-патогенетических варианта преждевременного старения: «редуцированный» и «расширенный».

Для обоих вариантов характерны гипоэстрогемия и гипоплазия органов репродуктивной системы, метаболические признаки ускорения минерального обмена и дефицит МПК – т.е. есть признаки преждевременного старения репродуктивной и костной систем, обусловленное дефицитом половых стероидов.

Однако при *редуцированном* варианте менее выражены такие признаки преждевременного старения, как нейровегетативные, психоэмоциональные и генитоуринарные симптомы, не отмечается значительного повышения массы тела, менее выражено снижение уровня общего тестостерона и нет снижения уровня ДГЭАС, менее выражено повышение уровня холестерина и не характерна гипертриглицеридемия, качество жизни пациенток страдает не так значительно. Этот вариант преждевременного старения встречается у пациенток с идиопатическим и/или изолированным вариантом заболевания. У молодых пациенток с редуцированным вариантом преждевременного старения при центральном гипогонадизме есть отличия клинических и гормонально-метаболических показателей от здоровых женщин такого же возраста, однако эти отличия не так выражены, как у женщин в постменопаузе.

При *расширенном* варианте преждевременного старения отмечается более развернутый симптомокомплекс со значительными гормонально-метаболическими нарушениями: отмечается выраженная гипоандрогемия со значимым снижением уровней общего/свободного тестостерона и ДГЭАС, значимое повышение массы тела, повышение уровней холестерина и

триглицеридов, а также выраженное снижение качества жизни. Этот вариант старения характерен для пациенток с органическим поражением гипоталамо-гипофизарной области, у которых имеются и другие виды гипофизарных недостаточностей, помимо центрального гипогонадизма – центральный (вторичный) гипотиреоз, центральный (вторичный) гипокортицизм, дефицит гормона роста. Многие клинико-биохимические показатели не отличаются от показателей здоровых женщин постменопаузального возраста.

Одним из важных отличий этих клинико-патогенетических вариантов преждевременного старения является степень гипоандрогенемии. С возрастом у женщин отмечается снижение уровня андрогенов – особенно ДГЭАС, – что можно считать одним из гормональных маркеров старения. Симптомы андрогенодефицита у женщин являются неспецифичными, и к ним относят обычно, помимо снижения либидо, относятся различные психоэмоциональные жалобы – такие как снижение мотивации, низкий эмоциональный фон, депрессивность, нарушение сна и прочие [134, 135, 136, 364]. В нашем исследовании развернутая картина клинических и метаболических изменений отмечалась именно у пациенток с гипоандрогенемией, что свидетельствует о важной роли уровня андрогенов в диагностике клинико-патогенетического варианта преждевременного старения при центральном гипогонадизме. При проведении ROC-анализа было показано, что уровень общего тестостерона  $\leq 0,5$  нмоль/л и уровень ДГЭАС  $\leq 2805$  нмоль/л являются статистически значимыми дифференциально-диагностическими критериями вариантов старения (Рисунок 28, стр. 138). Биохимические критерии – уровни холестерина и триглицеридов – также оказались статистически значимыми в разграничении клинико-патогенетических вариантов старения, хоть и с меньшей чувствительностью и специфичностью (Рисунок 29, стр. 139). Итак, анализ полученных результатов исследования позволил выявить критерии и точки отсечения гормональных и метаболических показателей для дифференциальной диагностики клинико-патогенетических вариантов преждевременного старения при центральном женском гипогонадизме, которые суммированы в Таблице 29 (стр. 140).

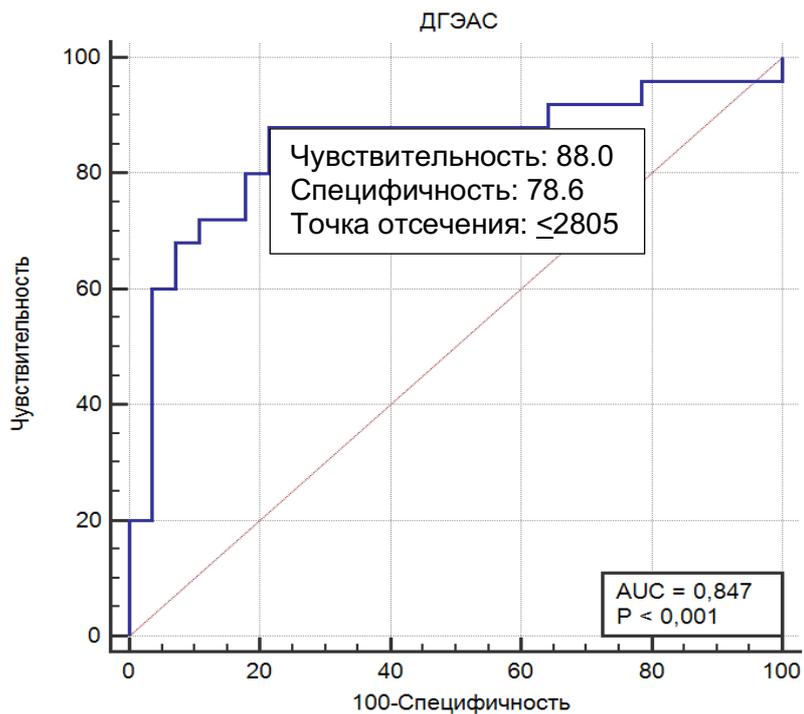
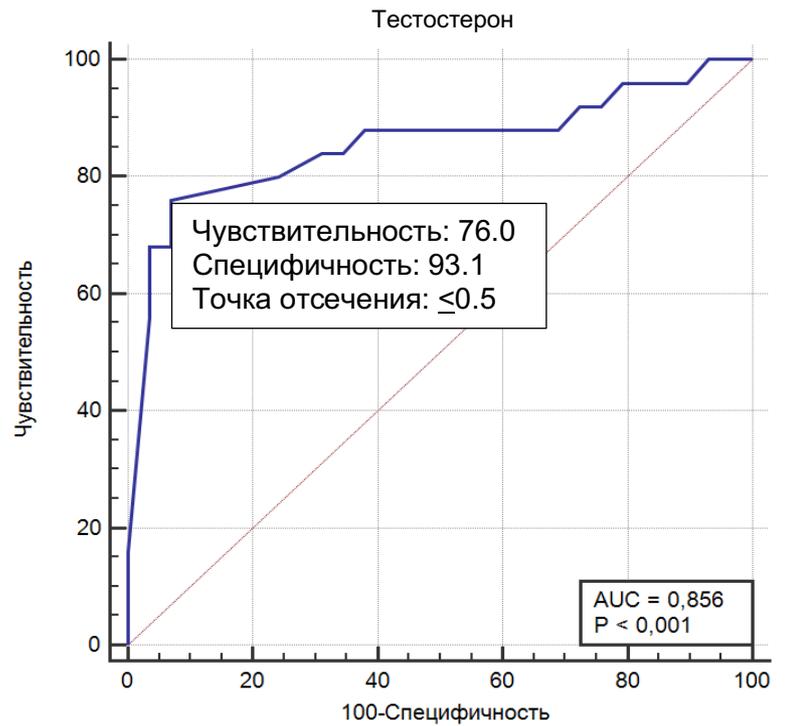


Рисунок 28 – Диагностическая значимость уровня общего тестостерона (верхний график) и ДГЭАС (нижний график) в дифференциальной диагностике клинично-патогенетических вариантов преждевременного старения у пациенток с центральным гипогонадизмом

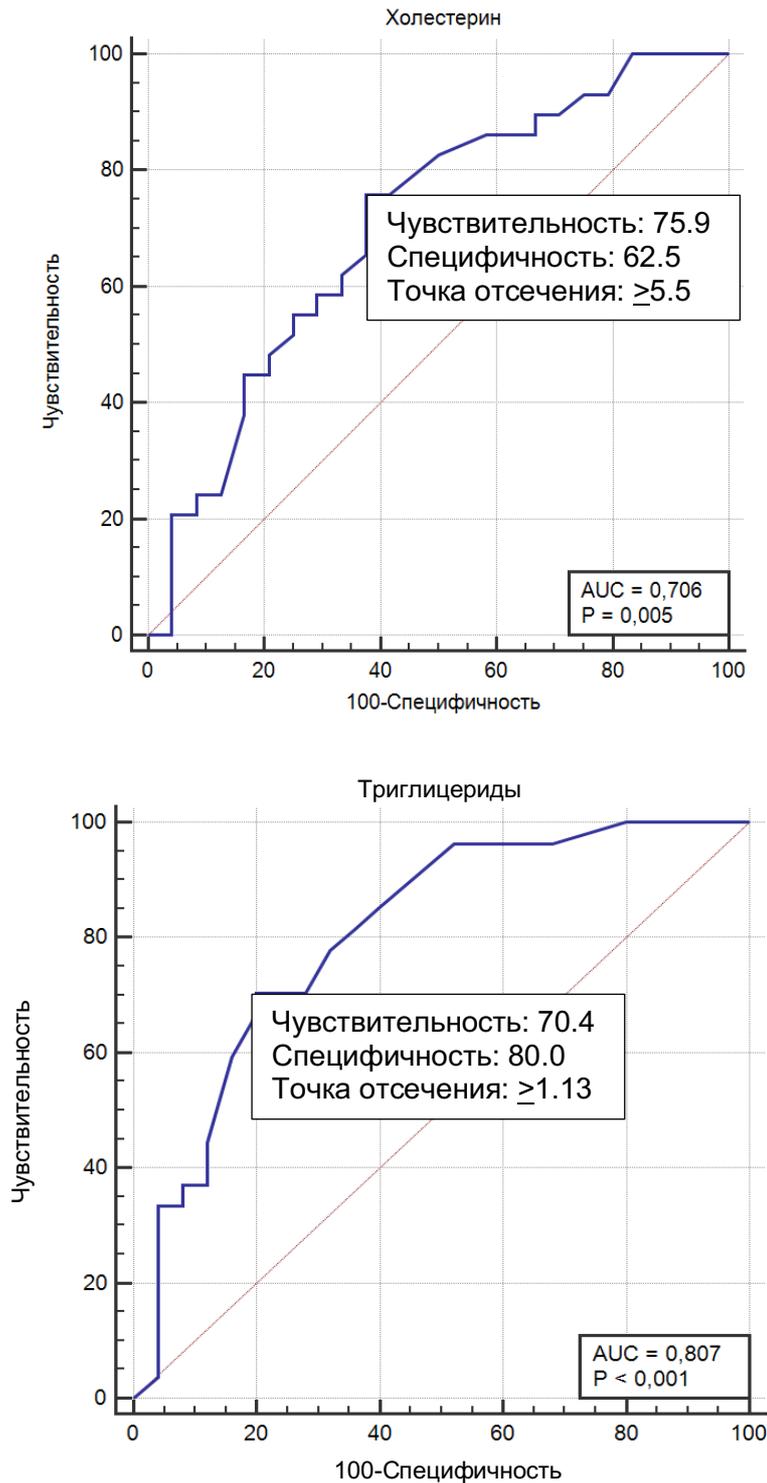


Рисунок 29 – Диагностическая значимость уровней холестерина (верхний график) и триглицеридов (нижний график) в дифференциальной диагностике клинико-патогенетических вариантов преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом

Таблица 29 – Дифференциально-диагностические признаки клинко-патогенетических вариантов преждевременного старения при центральном гипогонадизме у женщин

Диагностические признаки	«Редуцированный» вариант	«Расширенный» вариант
<b>Общие признаки</b>		
МПК	Дефицит костной массы	
Репродуктивная система	Гипоплазия матки и яичников	
<b>Отличительные признаки</b>		
Органические нарушения гипоталамо-гипофизарной области	Чаще отсутствуют	ДА
Другие виды гипофизарной недостаточности	НЕТ	ДА
Клинические жалобы	Не выражены	Выражены
Уровень общего тестостерона	$> 0,5$	$\leq 0,5$
Уровень ДГЭАС нмоль/л	$> 2805$	$\leq 2805$
Уровень холестерина ммоль/л	$< 5,5$	$\geq 5,5$
Уровень триглицеридов ммоль/л	$< 1,13$	$\geq 1,13$

### **3.5.2 Эффективность терапии 17 $\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном при редуцированном клинко-патогенетическом варианте преждевременного старения**

При редуцированном клинко-патогенетическом варианте преждевременного старения на фоне лечения 17 $\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном у пациенток практически полностью были нивелированы клинические симптомы, частота которых не отличалась от частоты таковых у здоровых женщин аналогичного возраста (см. Рисунок 30, стр. 141).

ИМТ на фоне лечения составил 20,5 [19,3; 22,5] кг/м<sup>2</sup> (p=0,7 по сравнению с показателями до лечения).

Динамика гормонально-метаболических маркеров редуцированного варианта преждевременного старения при центральном гипогонадизме у женщин на фоне лечения 17 $\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном представлена в Таблице 30 (стр. 142).

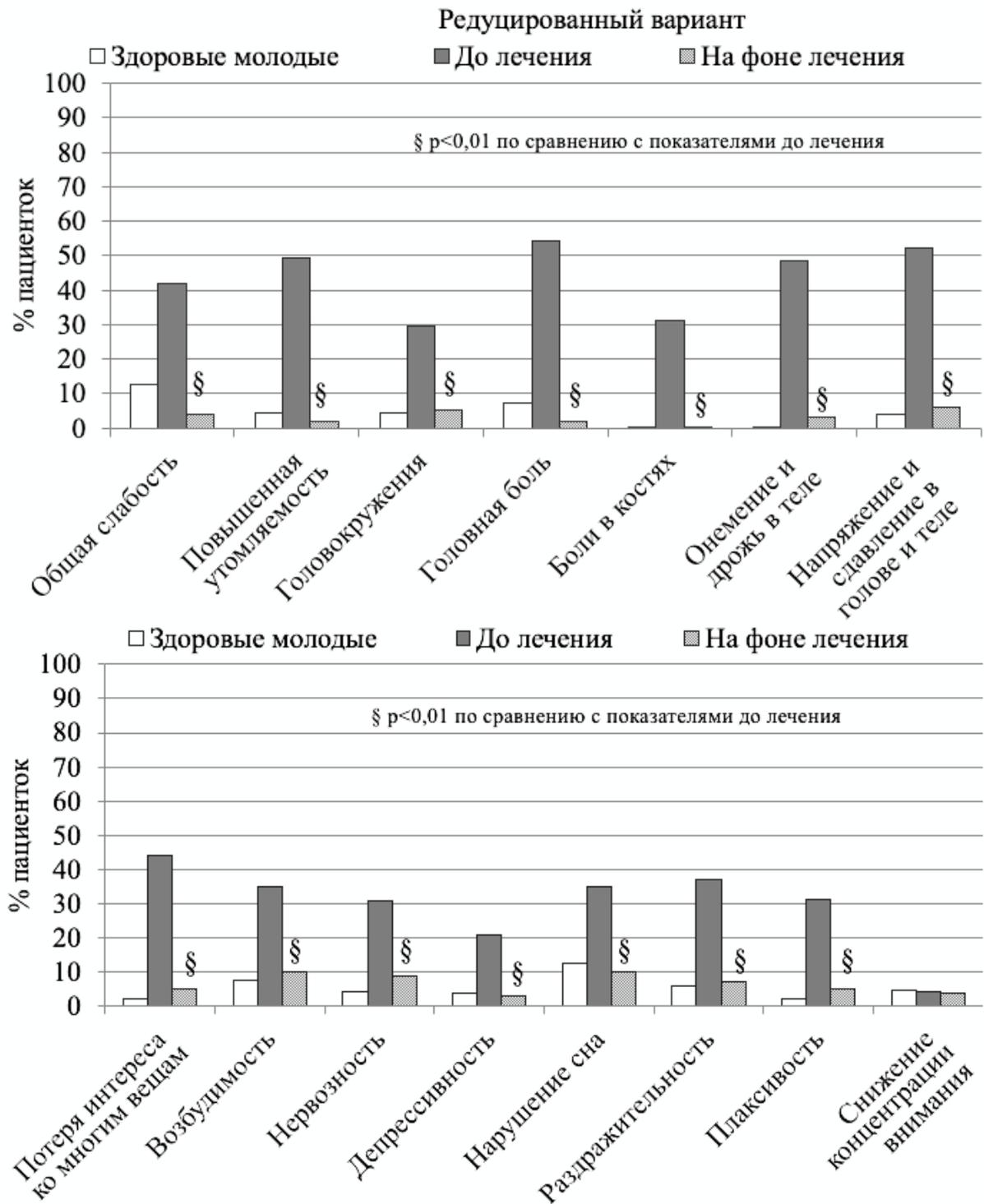


Рисунок 30 – Динамика клинических проявлений на фоне лечения 17β-эстрадиолом и дидрогестероном при «редуцированном» клинико-патогенетическом варианте преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом

Таблица 30 – Динамика гормонально-метаболических показателей на фоне лечения 17β-эстрадиолом и дидрогестероном при «редуцированном» клинико-патогенетическом варианте преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом

Показатель Ме [25%; 75%]	Группа сравнения 1 Здоровые молодые (n=53)	p <sup>1</sup>	«Редуцированный»			
			до лечения (n=47)	p <sup>2</sup>	на фоне лечения (n=47)	p <sup>3</sup>
Эстрадиол пмоль/л	167 [114; 248]	<b>&lt;0,001</b>	52,5 [37,0 ; 74,5]	<b>&lt;0,001</b>	338 [251 ; 460]	0,81
Общий Т нмоль/л	1,1 [0,8; 1,4]	0,09	0,85 [0,6; 1,0]	0,29	0,95 [0,7 ; 1,2]	0,32
Св. Т пмоль/л	12,4 [9,15; 16,5]	<b>0,013</b>	7,0 [4,8; 9,0]	0,13	6,9 [5,5; 8,3]	<b>0,011</b>
ДГЭАС нмоль/л	5430 [4490; 6750]	0,22	3590 [2747; 6630]	0,421	5001 [3430; 6510]	0,83
Холестерин ммоль/л	4,8 [4,1; 5,2]	<b>0,018</b>	5,2 [4,3; 6,0]	<b>0,015</b>	4,8 [3,95 ; 5,1]	0,123
Триглицериды ммоль/л	0,7 [0,6; 0,8]	0,132	0,8 [0,62; 1,3]	<b>0,044</b>	0,65 [0,6 ; 0,9]	0,221
ХС-ЛПВП ммоль/л	1,79 [1,44; 2,81]	0,83	1,89 [1,24; 2,1]	0,89	1,9 [1,3 ; 2,2]	0,89
ХС-ЛПНП ммоль/л	2,7 [2,3; 3,25]	0,81	2,7 [2,2; 3,2]	0,46	3 [2,3; 3,5]	0,83
Кальций ион. ммоль/л	1,06 [1,02; 1,11]	<b>0,004</b>	1,13 [1,08; 1,19]	<b>0,003</b>	1,05 [1,03; 1,10]	0,36
Фосфор ммоль/л	1,27 [1,13; 1, 53]	0,68	1,15 [1,06; 1,4]	0,68	1,25 [1,07; 1,47]	0,12
ЩФ Мед/л	139 [125; 150]	<b>0,017</b>	161,5 [141,8 ; 183]	<b>0,004</b>	139 [112; 143]	0,21

p<sup>1</sup> – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом до лечения и здоровых женщин аналогичного возраста

p<sup>2</sup> – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом до и на фоне лечения половыми стероидами

p<sup>3</sup> – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом на фоне лечения и здоровых женщин аналогичного возраста

Концентрации общего и свободного тестостерона не изменились на фоне лечения, что явилось единственным отличием от показателей здоровья молодых здоровых женщин аналогичного возраста. Медиана уровня ДГЭАС даже

повысилась, хотя различия были статистически не значимы. Можно с уверенностью сказать, что на фоне проводимой терапии не отмечалось усугубления гипоандрогенемии, что является важным положительным моментом.

У пациенток отмечались статистически значимые изменения метаболических показателей: снижение уровня холестерина, триглицеридов, ионизированного кальция и ЩФ. Эти показатели на фоне гормональной терапии уже не отличались от показателей здоровых молодых женщин, что можно считать признаками полного регресса проявлений преждевременного старения и восстановления биологического возраста пациенток.

Качество жизни этой подгруппы пациенток статистически значимо улучшилось на фоне терапии за счет увеличения социальной и физической активности, улучшения качества сна пациенток, снижения раздражительности и нервозности. Общее количество баллов качества жизни на фоне лечения составило 25 [22; 29], различия с показателями до лечения были статистически значимым ( $p=0,025$ ), и эти показатели не отличались от таковых в группе женщин молодого возраста ( $p=0,5$ ).

Таким образом, при редуцированном клинико-патогенетическом варианте преждевременного старения на фоне гормональной терапии  $17\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном отмечался полный регресс клинических и гормонально-метаболических маркеров преждевременного старения, за исключением уровня тестостерона. Тем не менее, некоторое снижение уровня тестостерона на фоне нормального уровня ДГЭАС оказалось клинически не значимым, как это видно по улучшению клинической симптоматики и улучшению качества жизни.

### ***3.5.3 Эффективность терапии $17\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном при расширенном клинико-патогенетическом варианте преждевременного старения***

При расширенном клинико-патогенетическом варианте преждевременного старения на фоне лечения  $17\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном у пациенток также отмечалось существенное уменьшение частоты и выраженности клинической

симптоматики, однако некоторые отличия от показателей здоровых женщин аналогичного возраста сохранились (см. Рисунок 31).

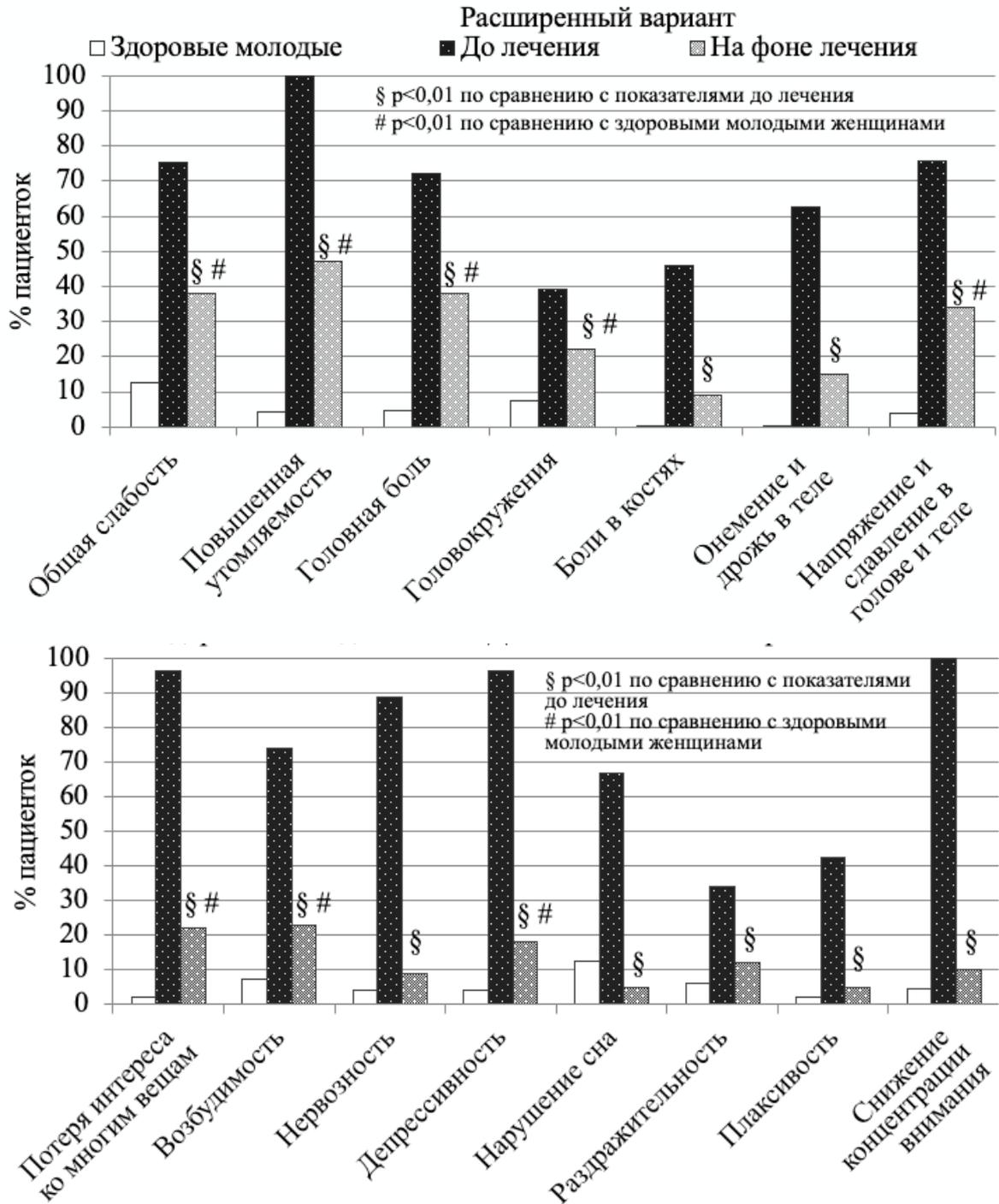


Рисунок 31 – Динамика клинических проявлений на фоне лечения 17β-эстрадиолом и дидрогестероном при «расширенном» клинко-патогенетическом варианте преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом

У 5 женщин на фоне лечения отмечалась прибавка массы тела от 2 до 5 кг при сохранении прежнего режима питания и физической нагрузки, однако медиана ИМТ на лечении 24,6 [21,4; 30] кг/м<sup>2</sup> статистически значимо не отличалась от исходной ( $p=0,08$ ).

Динамические изменения гормонально-метаболических маркеров расширенного клинико-патогенетического варианта преждевременного старения представлены в Таблице 31 (стр. 146).

Концентрации общего и свободного тестостерона были исходно гораздо ниже по сравнению с пациентками с редуцированным клинико-патогенетическим вариантом и здоровыми молодыми женщинами, и не изменились на фоне лечения, т.е. прием 17 $\beta$ -эстрадиола и дидрогестерона не усугублял гипоандрогению. Медиана уровня ДГЭАС статистически значимо повысилась, однако показатели оставались значительно ниже референсных значений и показателей здоровых молодых женщин.

У пациенток отмечалось статистически значимое снижение уровней холестерина и триглицеридов, однако опять же на фоне лечения сохранялись различия с аналогичными показателями у здоровых молодых женщин.

Показатели ионизированного кальция и ЩФ статистически значимо снизились и не отличались от таковых в группе сравнения 1.

Итак, у пациенток с расширенным клинико-патогенетическим вариантом преждевременного старения на фоне гормональной терапии отмечалось значительное уменьшение частоты нейровегетативных и психоэмоциональных клинических проявлений, улучшение показателей холестерина и триглицеридов, а также ДГЭАС, что можно считать признаками регресса проявлений преждевременного старения. Однако даже после положительных изменений, эти показатели на фоне лечения статистически значимо отличались от показателей здоровых молодых женщин, поэтому можно говорить о частичном нивелировании признаков преждевременного старения у пациенток с этим клинико-патогенетическим вариантом заболевания.

Таблица 31 – Динамика гормонально-метаболических показателей на фоне лечения 17β-эстрадиолом и дидрогестероном при «расширенном» клинико-патогенетическом варианте преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом

Показатель Ме [25%; 75%]	Группа сравнения 1 Здоровые молодые (n=53)	p <sup>1</sup>	«Расширенный»			
			до лечения (n=49)	p <sup>2</sup>	на фоне лечения (n=49)	p <sup>3</sup>
Эстрадиол, пмоль/л	167 [114; 248]	<0,001	39,0 [30,0; 55,0]	<0,001	395 [262 ; 627]	0,81
Общий Т, нмоль/л	1,1 [0,8; 1,4]	<0,001	0,1 [0,1 ; 0,2]	<0,001	0,1 [0,08 ; 0,3]	<0,001
Св. Т, пмоль/л	12,4 [9,15; 16,5]	<0,001	1,4 [0,6 ; 2,0]	<0,001	0,75 [0,4 ; 1,6]	<0,001
ДГЭАС, нмоль/л	5430 [4490; 6750]	<0,001	128,3 [73; 850]	0,046	270 [94 ; 1357]	<0,001
Холестерин, ммоль/л	4,8 [4,1; 5,2]	<0,001	5,85 [5,3; 7,8]	0,041	5,4 [4,75 ; 6,1]	0,018
Триглицериды ммоль/л	0,7 [0,6; 0,8]	<0,001	1,46 [1,3; 2,6]	0,007	1,1 [0,8; 1,9]	0,002
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,79 [1,44; 2,81]	0,83	1,4 [1,04; 2,45]	0,5	1,48 [0,98; 2,1]	0,89
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,3; 3,25]	0,81	3,4 [2,4; 4,0]	0,9	3,4 [2,84; 4,0]	0,83
Кальций ион., ммоль/л	1,06 [1,02; 1,11]	0,004	1,16 [1,11; 1,21]	0,004	1,08 [1,04; 1,12]	0,36
Фосфор, ммоль/л	1,27 [1,13; 1, 53]	0,68	1,25 [1,12; 1,46]	0,48	1,18 [1,15; 1,3]	0,12
ЩФ, Мед/л	139 [125; 150]	0,012	157,5 [134; 245]	0,018	144,7 [127; 192]	0,21

p<sup>1</sup> – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом до лечения и здоровых женщин аналогичного возраста

p<sup>2</sup> – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом до и на фоне лечения половыми стероидами

p<sup>3</sup> – значимость различий показателей пациенток с центральным гипогонадизмом на фоне лечения и здоровых женщин аналогичного возраста

Качество жизни пациенток этой подгруппы значительно улучшилось за счет увеличения социальной и физической активности, повседневной активности, улучшения качества сна, увеличения количества положительных эмоциональных

реакций, снижения депрессивности и нервозности. Общее количество баллов, характеризующих качество жизни, на фоне лечения составило 29 [25; 36], что также свидетельствовало о статистически значимом улучшении качества жизни по сравнению с исходным ( $p=0,003$ ). Статистической значимости различий качества жизни по сравнению со здоровыми молодыми женщинами практически не было ( $p=0,049$ ).

### Заключение к подглаве 3.5

На основе комплекса клинико-anamnestических данных, биохимических и гормональных нарушений, выявленных у обследованных пациенток с центральным гипогонадизмом, были выделены 2 клинико-патогенетических варианта преждевременного старения: «редуцированный» и «расширенный».

При *редуцированном* варианте преждевременного старения нейровегетативные, психоэмоциональные и генитоуринарные симптомы встречаются реже и имеют легкую или умеренную степень тяжести, нет повышения массы тела, уровень общего тестостерона нормальный или снижен умеренно и нет снижения уровня ДГЭАС, у 50% пациенток отмечается незначительная гиперхолестеринемия и не характерна гипертриглицеридемия, качество жизни пациенток страдает не так существенно. Этот вариант преждевременного старения встречается у пациенток с идиопатическим и/или изолированным вариантом заболевания.

При *расширенном* варианте преждевременного старения нейровегетативные, психоэмоциональные и генитоуринарные симптомы встречаются в большинстве случаев и степень тяжести варьирует от умеренной до тяжелой, в 55,7% случаев отмечается повышение ИМТ  $>25$  кг/м<sup>2</sup>, характерна выраженная гипоандрогенемия со значимым снижением уровней и общего/свободного тестостерона, и ДГЭАС, у 74% пациенток выявляется гиперхолестеринемия, которой в 43% случаев сопутствует гипертриглицеридемия, а также фиксируется выраженное снижение качества жизни. Многие клинико-биохимические показатели не отличаются от показателей здоровых женщин

постменопаузального возраста. Этот клинико-патогенетический вариант старения характерен для пациенток с органическим поражением гипоталамо-гипофизарной области, у которых имеются и другие виды гипофизарных недостаточностей, помимо центрального гипогонадизма – центральный (вторичный) гипотиреоз, центральный (вторичный) гипокортицизм, дефицит гормона роста.

Данные проведенного исследования демонстрируют, что после подтверждения диагноза центрального гипогонадизма необходимо проводить дифференциальную диагностику клинико-патогенетического варианта преждевременного старения, имеющегося у данной конкретной пациентки, на основании клинического симптомокомплекса, а также уровней общего тестостерона, ДГЭАС, холестерина, триглицеридов.

На фоне терапии половыми стероидами выраженность клинических, биохимических и гормональных проявлений преждевременного старения, выявленных при центрального женском гипогонадизме, уменьшалась. При этом у женщин с *редуцированным* вариантом преждевременного старения клиническая симптоматика, качество жизни, показатели холестерина, кальция и ЩФ на фоне лечения статистически значимо не отличались от показателей здоровых женщин аналогичного возраста, т.е. различия биологического возраста были практически нивелированы. При *расширенном* варианте преждевременного старения на фоне лечения половыми стероидами также отмечалась положительная динамика клинических и гормонально-метаболических проявлений преждевременного старения, однако не наблюдалось регресса избыточной массы тела и ожирения, частоты гипертриглицеридемии, и выраженности гипоандрогенемии, т.е. опередение биологического возраста сохранялось, хотя и в меньшей степени.

## Глава 4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе на большом клиническом материале впервые была проведена систематизация клинических проявлений, гормональных и биохимических изменений, а также качества жизни молодых женщин с таким редким заболеванием, как центральный гипогонадизм – симптомокомплекс, характеризующий выраженным снижением секреции половых стероидов вследствие нарушения базальной и/или импульсной секреции гонадотропинов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что для женщин с центральным гипогонадизмом характерны разнообразные клинические проявления, характерные для постменопаузы, а именно: высокая частота психоэмоциональных (63%) и нейровегетативных (54%) жалоб, повышение индекса массы тела (39,7%), гипоестрогемия (100%) и гипоандрогемия (67%), гиперхолестеринемия (73%) и гипертриглицеридемия (42%), дефицит костной массы (51,5%), инволюция репродуктивной системы (100%), высокая частота урогенитальных расстройств (53%), а также снижение качества жизни.

По многим клинико-биохимическим параметрам состояние здоровья женщин в возрасте от 18 до 44 лет (медиана возраста 25 лет) с центральным гипогонадизмом имело значительные отличия от состояния здоровых молодых женщин аналогичного возраста, но было сходно с состоянием здоровых женщин в постменопаузе в возрасте от 51 до 66 лет (медиана возраста 56 лет). Выявленные особенности позволили сделать вывод о том, что у пациенток с центральным гипогонадизмом отмечается феномен преждевременного старения.

Ранее вопрос преждевременного старения обсуждался только у пациенток с истощением овариального запаса, когда старение яичника – своевременное или преждевременное – становится причиной снижения уровня половых стероидов, что влечет за собой определенный симптомокомплекс, связанный с потерей протективного действия эстрогенов. Для этого симптомокомплекса, который часто носит название климактерического, очень характерны «горячие приливы», беспокоящие большинство пациенток и являющиеся своеобразной «визитной

карточкой» снижения уровня эстрогенов. Именно появление «горячих» приливов» часто заставляет задуматься о снижении функции яичников.

В нашей работе впервые обсуждался вопрос преждевременного старения у пациенток с другим уровнем повреждения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, а именно с нарушением работы центральной регуляции. Для этих пациенток нехарактерны «горячие приливы», равно как и другие вазомоторные симптомы. Однако у женщин с центральным гипогонадизмом в полной мере встречаются другие признаки синдрома гипоэстрогенемии – общесоматические, нейровегетативные, психоэмоциональные и генитоуринарные симптомы, которые способствуют снижению качества жизни.

Если посмотреть на центральный гипогонадизм с позиции главных типов старения – стохастического, интоксикационного и регуляторного – то можно отметить два типа из трех: стохастический, т.е. необратимая гибель гонадотропной функции, которая – в свою очередь – становится причиной регуляторных нарушений, т.к. вследствие гонадотропной недостаточности снижается уровень половых стероидов. В основе патогенеза проявлений преждевременного старения при центральном женском гипогонадизме лежат низкие (значительно ниже физиологических) концентрации эстрогенов и – в ряде случаев – андрогенов, являющиеся следствием снижения секреции гонадотропинов. Медиана длительности гипоэстрогенемии у женщин с центральным гипогонадизмом и у женщин в постменопаузе статистически значимо не отличалась (5,4 и 6 лет, соответственно,  $p=0,3$ ). Тем не менее, клинические, гормональные и биохимические характеристики оказались во многом схожими, несмотря на различия в патогенезе гипоэстрогенемии: при центральном гипогонадизме выключается гипоталамо-гипофизарная регуляция, а в случае физиологической постменопаузы наблюдается истощение овариального резерва.

Было показано, что у пациенток с идиопатическим вариантом изолированного центрального гипогонадизма в диагностике заболевания можно использовать базальный уровень ЛГ  $<1,9$  Ед/л, который является валидным критерием с чувствительностью 78,3% и специфичностью 94,6%. У пациенток этой подгруппы были выявлены нарушения экспрессии мРНК генов,

ответственных за функционирование гонадотропной регуляции, что определяет возможность использования этого генетического исследования для подтверждения диагноза у пациенток с идиопатическим вариантом заболевания.

Анализ полученных данных позволил выявить влияние таких факторов, как наличие органических изменений гипоталамо-гипофизарной области, наличие других гипофизарных недостаточностей (помимо гонадотропной недостаточности), и времени формирования заболевания до периода пубертата на выраженность тех или иных проявлений преждевременного старения. Первые два фактора были ассоциированы с более выраженными психоэмоциональными и нейровегетативными симптомами, резким снижением уровня ДГЭАС, более значимым повышением уровней холестерина и триглицеридов, а также с более низким качеством жизни. При формировании центрального гипогонадизма до пубертата отмечалась более выраженная гипоплазия органов репродуктивной системы и более выраженная потеря МПК.

В зависимости от времени дебюта центрального женского гипогонадизма также отмечается нарушение физиологической последовательности стадий старения репродуктивной системы:

- У пациенток с формированием гипогонадизма до периода пубертата (т.е. с первичной аменореей) не наступает менархе и отмечается задержка полового развития, отмечается *полное выпадение репродуктивного периода* и потерей эффектов половых стероидов на репродуктивные и внерепродуктивные органы-мишени, состояние репродуктивной системы со временем из допубертатного трансформируется в сходное с постменопаузальным;
- У пациенток с дебютом центрального гипогонадизмом после пубертата (т.е. с вторичной аменореей) следствием прекращения гонадотропной регуляции в молодом возрасте является существенное сокращение длительности репродуктивного периода, состояние репродуктивной системы и организма в целом у женщин с центральным гипогонадизмом соответствует стадии постменопаузы, несмотря на молодой календарный возраст. В связи с этим, необратимое прекращение менструальной и детородной функции на фоне

органического повреждения гипоталамо-гипофизарной области следует рассматривать как *«центральную менопаузу»*; а необратимое прекращение репродуктивной функции до 45 лет – как *преждевременную центральную менопаузу* с выраженным опережением физиологических темпов старения.

При этом у ряда пациенток с постпубертатным гипогонадизмом на фоне интактного состояния гипоталамо-гипофизарной области возможно восстановление спонтанной репродуктивной функции, поэтому у них стадия старения репродуктивной системы остается неопределенной. Предикторами восстановления менструальной функции явились уровни гонадотропинов в пределах референсных значений, отсутствие изменений хиазмально-селлярной области, объем яичников более 6 см<sup>3</sup>. Таким образом, для определения стадии старения репродуктивной системы у пациенток с центральным гипогонадизмом предложены такие критерии как патогенез и время дебюта заболевания. Круг пациенток, у которых невозможно определить стадию старения репродуктивной системы, существенно сужается и ограничивается пациентками без изменений гипоталамо-гипофизарной области со вторичной аменореей.

В нашем исследовании также проводилась оценка возможности регресса признаков преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом на фоне лечения половыми стероидами. Для этого проанализированы результаты длительного лечения 17 $\beta$ -эстрадиолом в дозе от 1 до 4 мг с 1 по 28 день индуцированного менструального цикла и дидрогестероном с 15 по 28 день индуцированного менструального цикла в течение от 12 до 73 мес. (медиана длительности лечения 36 мес.).

В качестве лечения были выбраны аналоги эндогенных половых гормонов 17 $\beta$ -эстрадиол и дидрогестерон в циклическом режиме. На фоне проводимой терапии пациентки отметили значительное улучшение самочувствия, через 3 мес. лечения у 95% пациенток с центральным гипогонадизмом отмечалось восстановление регулярного менструального цикла, через 12 мес. лечения – у большинства пациенток психоэмоциональные и нейровегетативные нарушения купировались, у остальных отмечалось снижение их интенсивности; вазомоторные симптомы были полностью купированы. ИМТ у пациенток с центральным

гипогонадизмом на фоне лечения был стабильным и не отличался по сравнению с показателями до лечения ( $p=0,7$ ). Состояние органов репродуктивной системы на фоне лечения существенно улучшилось: снизилась частота жалоб на диспареунию с 53 до 22% ( $p<0,001$ ) и недержание мочи при смехе и чихании с 48 до 14% ( $p<0,001$ ). По данным ультразвукового исследования органов малого таза на фоне лечения было отмечено увеличение объема матки до 24,4 [15,9; 32,6] см<sup>3</sup> ( $p<0,001$  по сравнению с параметрами до лечения), однако эти показатели оставались существенно меньше объема матки здоровых молодых женщин ( $p<0,001$  по сравнению со здоровыми женщинами). У женщин с исходной первичной и вторичной аменореей различий в объеме матки на фоне лечения не было: 27,2 [13,7; 31,8] см<sup>3</sup> и 22,7 [18,4; 33,9] см<sup>3</sup>, соответственно ( $p=0,21$ ). Объем яичников на фоне лечения не изменился.

На фоне проводимого гормонального лечения у пациенток медиана концентрации эстрадиола в крови повысилась с 52,5 до 338 пмоль/л, и не отличалась от показателей здоровых женщин молодого возраста ( $p=0,8$ ), и не отмечалось усугубления исходной гипоандрогемии. Кроме того, отмечалось статистически значимое снижение содержания холестерина и триглицеридов; показатели ХС-ЛПВП несколько увеличились, однако различия оказались статистически не значимыми; существенных изменений концентраций ХС-ЛПНП не наблюдалось. Уровни общего холестерина, ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП не отличались у пациенток с центральным гипогонадизмом на фоне лечения и у здоровых молодых женщин ( $p=0,08$ ,  $p=0,89$ , и  $p=0,83$ , соответственно), однако уровень триглицеридов сохранялся более высокий ( $p=0,002$ ). Содержание ионизированного кальция и ЩФ на фоне лечения статистически значимо снизилось по сравнению с показателями до лечения ( $p<0,001$  и  $p<0,001$ , соответственно) и уже не отличалось от параметров минерального обмена у здоровых женщин аналогичного возраста ( $p=0,36$  и  $p=0,21$ , соответственно).

Прибавка МПК на фоне лечения (прослежена у 53 пациенток с центральным гипогонадизмом) в поясничных позвонках составила от 1% до 11% (медиана 6 [3; 10] %), в проксимальном отделе бедра от 0% до 7% (медиана 2 [1; 6] %). Максимальная прибавка МПК отмечалась в течение первого года лечения и

составила 8% в поясничных позвонках и 3% в бедре. Частота дефицита костной массы (Z-критерий  $\leq 2$  SD) за время лечения снизилась с 52,8% до 32,1%.

На фоне приема гормональной терапии отмечалось значительное улучшение показателей качества жизни у женщин с центральным гипогонадизмом.

Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии проводимой терапии 17 $\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном на клинические и гормонально-метаболические проявления преждевременного старения у молодых пациенток с центральным гипогонадизмом, многие из которых стали сравнимы с показателями здоровых женщин аналогичного возраста. Однако на фоне лечения сохраняется риск гиперхолестеринемии и – особенно – гипертриглицеридемии по сравнению со здоровыми молодыми женщинами аналогичного возраста; отмечается положительная динамика МПК в обеих частях осевого скелета, но у трети пациенток сохраняется дефицит костной массы, что требует решения вопроса о дополнительной остеотропной терапии.

На основе комплекса клиничко-анамнестических данных, гормональных и биохимических нарушений, характерных для пациенток с центральным гипогонадизмом, были выделены 2 клиничко-патогенетических варианта преждевременного старения: «*редуцированный*» и «*расширенный*». Гормонально-метаболическими дифференциально-диагностическими критериями этих вариантов явились уровни общего тестостерона  $\leq 0,5$  нмоль/л, ДГЭАС  $\leq 2805$  нмоль/л, холестерина  $\geq 5,5$  ммоль/л, триглицеридов  $\geq 1,13$  ммоль/л.

При *редуцированном* варианте менее выражены такие признаки преждевременного старения, как нейровегетативные, психоэмоциональные и генитоуринарные симптомы, не отмечается повышения массы тела, менее выражено снижение уровня общего тестостерона и нет снижения уровня ДГЭАС, отмечается умеренная гиперхолестеринемия и не характерна гипертриглицеридемия, качество жизни пациенток страдает не так значительно. У молодых пациенток с редуцированным вариантом преждевременного старения при центральном гипогонадизме есть отличия клинических и гормонально-метаболических показателей от здоровых женщин такого же возраста, однако эти показатели не достигают значений женщин в постменопаузе. Этот вариант

преждевременного старения встречается у пациенток с идиопатическим и/или изолированным вариантом заболевания.

На фоне лечения  $17\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном отмечался полный регресс клинических и гормонально-метаболических проявлений преждевременного старения (за исключением уровня общего тестостерона), а также качества жизни, которые уже не отличались от показателей здоровых женщин той же возрастной группы. У некоторых пациенток именно с этим вариантом преждевременного старения отмечалось спонтанное восстановление менструальной и детородной функции.

Таким образом, в качестве антивозрастной стратегии у пациенток с центральным гипогонадизмом и редуцированным клинико-патогенетическим вариантом преждевременного старения можно предложить гормональную терапию  $17\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном, которая способствует регрессу признаков преждевременного старения.

При *расширенном* варианте преждевременного старения отмечается более развернутый симптомокомплекс со значительными гормонально-метаболическими нарушениями: выраженные психоэмоциональные и нейровегетативные жалобы отмечаются у большинства пациенток, отмечается выраженная гипоандрогения со значимым снижением уровней общего/свободного тестостерона и ДГЭАС, в 55,7% случаев отмечается повышение ИМТ  $>25$  кг/м<sup>2</sup>, характерны гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, а также выраженное снижение качества жизни. Многие клинико-биохимические показатели не отличаются от показателей здоровых женщин постменопаузального возраста. Этот клинико-патогенетический вариант старения характерен для пациенток с органическим поражением гипоталамо-гипофизарной области, у которых имеются и другие виды гипофизарных недостаточностей, помимо центрального гипогонадизма – центральный (вторичный) гипотиреоз, центральный (вторичный) гипокортицизм, дефицит гормона роста.

На фоне лечения половыми стероидами у пациенток с расширенным вариантом старения отмечалось значительное улучшение клинической

симптоматики, снижение уровней холестерина и триглицеридов, а также нормализация показателей минерального обмена. Однако не наблюдалось уменьшения частоты ожирения, гипертриглицеридемии, и выраженности гипоандрогенемии. Частота некоторых клинических симптомов (таких как общая слабость, утомляемость, тревожность и депрессивность и др.), уровни холестерина и триглицеридов, несмотря на положительную динамику, даже на фоне лечения превышали таковую у здоровых женщин аналогичного возраста. Качество жизни значительно улучшилось на фоне лечения, однако различия со здоровыми женщинами той же возрастной группы сохранились.

Среди возможных причин отсутствия полного регресса проявлений преждевременного старения на фоне эстроген-гестагенной терапии у женщин с «расширенным» клинико-патогенетическим вариантом можно назвать собственно органическое поражение гипоталамо-гипофизарной области (что могло способствовать персистированию таких клинических жалоб, как головные боли, головокружения, общая слабость и утомляемость), а также сохраняющуюся выраженную гипоандрогенемию и отсутствие лечения гормоном роста.

Таким образом, основой антивозрастной стратегии у пациенток с центральным гипогонадизмом и расширенным клинико-патогенетическим вариантом преждевременного старения также является гормональная терапия 17 $\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном. Однако женщины с подобным вариантом преждевременного старения нуждаются в дополнительных методах лечения проявлений преждевременного старения.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Изучение маркеров преждевременного старения среди лиц молодого возраста с теми или иными гормональными отклонениями, а также их коррекция является составной частью нового направления в медицине – превентивной гериатрии. В нашей работе охарактеризованы клиничко-патогенетические варианты преждевременного старения при центральном гипогонадизме у женщин, и была доказана роль гипоандрогемии в формировании признаков преждевременного старения. Кроме того, было показано положительное влияние лечения 17 $\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном на состояние здоровья и качество жизни пациенток с центральным гипогонадизмом. Тем не менее, у пациенток на фоне лечения сохранялась гипоандрогемия. Более того, при расширенном варианте был достигнут только частичный регресс преждевременного старения на фоне проводимого лечения. Интересной перспективой является изучение эффективности и безопасности назначения терапии андрогенами – тестостероном и ДГЭА. Применение препаратов тестостерона у женщин в рутинной клинической практике остается предметом дискуссии в медицинском мире. Несмотря на это, есть заболевания, при которых доказано снижение уровня андрогенов (например, первичная надпочечниковая недостаточность, преждевременное истощение яичников и др.), и при этих заболеваниях возможно назначение препаратов андрогенов. Результаты проведенного исследования позволяют отнести к этим заболеваниям и центральный гипогонадизм. Возможности назначения препаратов тестостерона и/или ДГЭА являются важным направлением научных исследований.

Также перспективным представляется изучение дополнительных терапевтических методов для регресса преждевременного старения у пациенток с расширенным вариантом заболевания. Так как у них сохранялись выраженные нарушения липидного спектра, интересным является изучение эффективности статинов и фибратов в лечении липидных нарушений у пациенток этой группы. Среди возможных медикаментозных интервенций можно назвать применение и препаратов соматотропина. Гормон роста оказывает многообразные метаболические эффекты на взрослый организм, включая снижение уровня

липидов. Кроме того, он влияет на психоэмоциональное состояние пациента. Так как среди пациенток с расширенным вариантом преждевременного старения были женщины с некомпенсированной недостаточностью гормона роста, возможно, дополнительное назначение препаратов соматотропина позволит добиться более выраженного регресса признаков преждевременного старения.

## ВЫВОДЫ

1. Женщины молодого возраста (медиана возраста 25 лет) с центральным гипогонадизмом характеризуются высокой частотой психоэмоциональных (63%) и нейровегетативных (54%) нарушений, урогенитальных расстройств (53%), повышением индекса массы тела (39,7%), гипоэстрогемией (100%) и гипоандрогемией (63%), гиперхолестеринемией (73%) и гипертриглицеридемией (42%), дефицитом костной массы (51,5%), а также снижением качества жизни на фоне инволюции органов репродуктивной системы с утратой менструальной и детородной функций (100%), что доказывает наличие феномена преждевременного старения при центральном гипогонадизме у женщин.

2. Выявленные при центральном гипогонадизме у женщин молодого возраста (18 лет – 44 года, медиана 25 лет) клинические, гормональные, биохимические отклонения, а также снижение качества жизни не соответствуют показателям здоровых женщин аналогичного молодого календарного возраста, но сопоставимы с параметрами здоровых женщин старшего/пожилого возраста, находящихся в физиологической постменопаузе (51 год – 66 лет, медиана 56 лет), что свидетельствует о значительном опережении биологического возраста.

3. На спектр и выраженность клинических и гормонально-метаболических проявлений преждевременного старения при центральном гипогонадизме у женщин влияют:

- а. Органические изменения гипоталамо-гипофизарной системы и ассоциированный с ними множественный дефицит гипофизарных гормонов – в этих случаях с более высокой частотой наблюдаются нейровегетативные и психоэмоциональные и генитоуринарные нарушения, прибавка массы тела, характерны гипоандрогемия за счет резкого снижения уровня как общего тестостерона, так и ДГЭАС, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, отмечается более значимое снижение качества жизни;

- б. Отсутствие пубертата – способствует прибавке массы тела, усугубляет гипоплазию органов репродуктивной системы и снижение МПК осевого скелета.
4. Определение стадии старения репродуктивной системы у женщин с центральным гипогонадизмом должно проводиться без учета стандартных критериев STRAW+10, на основании таких клинико-анамнестических факторов, как время формирования заболевания (до или после пубертата) и состояние гипоталамо-гипофизарной области (наличие или отсутствие органического поражения), которые отражают возможность спонтанного восстановления репродуктивной функции:
- а. У пациенток с центральным гипогонадизмом и первичной аменореей вне зависимости от причин заболевания полностью отсутствует репродуктивный период («полное выпадение репродуктивного периода»);
  - б. У пациенток с центральным гипогонадизмом, сформировавшимся после пубертата на фоне органического поражения гипоталамо-гипофизарной системы, потеря менструальной функции является необратимой, и поэтому состояние можно расценивать как «центральную постменопаузу»;
  - с. У пациенток с центральным гипогонадизмом, сформировавшимся после пубертата на фоне интактного состояния гипоталамо-гипофизарной системы, определить стадию старения репродуктивной системы невозможно.
5. Основой лечения преждевременного старения при центральном гипогонадизме у женщин является гормональная терапия 17 $\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном, на фоне которой отмечается восстановление менструальной функции, купирование общесоматических, нейровегетативных, психоэмоциональных и генитоуринарных клинических симптомов, значимое снижение уровней биохимических показателей (холестерина, триглицеридов, кальция и щелочной фосфатазы), увеличение минеральной плотности кости, значительное улучшение качества жизни.
6. При центральном женском гипогонадизме можно выделить 2 основных клинико-патогенетических варианта преждевременного старения, для обоих

вариантов характерны гипоэстрогемия (100%), гипоплазия органов репродуктивной системы (100%), нарушения минерального обмена (100%) и дефицит минеральной плотности кости (51,5%), при этом:

- a. «редуцированный» вариант – характеризуется редкими клиническими симптомами: быстрой утомляемостью (14%), общей слабостью (17%), головными болями (21%), болями в костях (25%), нарушением концентрации внимания (15%), чувством напряжения и нервозностью (25%), нарушениями сна (15%); напряжением и чувством сдавления в голове и теле (23%), головокружениями (20%), прибавкой массы тела (28,2%); гиперхолестеринемией (50%), часто выявляется у пациенток без органических изменений гипоталамо-гипофизарной области
- b. «расширенный» вариант – характеризуется высокой частотой клинических симптомов: быстрой утомляемостью (89%), общей слабостью (75%), головными болями (72%), болями в костях (46%), нарушением концентрации внимания (89%), чувством напряжения и нервозностью (78%), нарушениями сна (66%); напряжением и чувством сдавления в голове и теле (72%), головокружениями (39%), прибавкой массы тела (55,7%), гипоандрогемией (100%), гиперхолестеринемией (74,5%) и гипертриглицеридемией (42%); выявляется у пациенток с органическими изменениями гипоталамо-гипофизарной области и другими гипофизарными недостаточностями.

7. Эффективность гормонального лечения преждевременного старения зависит от его клинико-патогенетического варианта:

- a. при редуцированном варианте отмечается полный регресс признаков преждевременного старения, что проявляется купированием клинических симптомов, снижением уровней холестерина, кальция и щелочной фосфатазы, улучшением качества жизни, и эти параметры на фоне лечения не отличаются от показателей здоровых женщин аналогичного возраста;
- b. при расширенном варианте отмечается частичный регресс признаков преждевременного старения (значительное улучшение клинической симптоматики, снижение уровней холестерина, триглицеридов, кальция и

щелочной фосфатазы, однако эти гормонально-метаболические параметры на фоне лечения продолжают отличаться от показателей здоровых женщин такого же возраста, сохраняются гипертриглицеридемия и гипоандрогенемия.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для подтверждения диагноза центрального (гипогонадотропного) гипогонадизма у пациенток с интактным состоянием гипоталамо-гипофизарной области целесообразно использовать такие диагностические критерии, как снижение базального уровня ЛГ  $\leq 1,9$  Ед/л и нарушение количественной экспрессии мРНК генов *WDR11*, *DUSP6*, *PROK2*, *CHD7*, *GNRHR* и *GNRH1*.
2. У пациенток с центральным гипогонадизмом целесообразно определять клиничко-патогенетический вариант преждевременного старения, для чего в план обследования рекомендуется включать определение уровней общего тестостерона и ДГЭАС, холестерина и триглицеридов, уровни общего тестостерона  $\leq 0,5$  нмоль/л, ДГЭАС  $\leq 2805$  нмоль/л, холестерина  $\geq 5,5$  ммоль/л, триглицеридов  $\geq 1,13$  ммоль/л свидетельствуют о наличии расширенного клиничко-патогенетического варианта преждевременного старения.
3. У пациенток с редуцированным клиничко-патогенетическим вариантом преждевременного старения с целью антивозрастной терапии достаточно проводить гормональную терапию 17 $\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном, на фоне которой отмечается полный регресс клинических и метаболических признаков преждевременного старения.
4. У пациенток с расширенным клиничко-патогенетическим вариантом преждевременного старения основой антивозрастного лечения можно считать гормональную терапию 17 $\beta$ -эстрадиолом и дидрогестероном, однако таким пациенткам требуется дополнительные методы лечения для снижения массы тела, нормализации уровней холестерина и триглицеридов.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АМГ	– антимюллеров гормон
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ГГТП	– гамма-глутамин-транспептидаза
ГнРГ	– гонадотропин-рилизинг гормон
ГСПГ	– глобулин, связывающий половые гормоны
ДГЭАС	– дегидроэпиандростерона сульфат
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИРФ-1	– инсулино-подобный ростовой фактор 1 типа
КРГ	– кортикотропин-рилизинг гормон
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
ЛГβ	– β-субъединица лютеинизирующего гормона
МПА	– медроксипрогестерона ацетат
МПК	– минеральная плотность кости
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ПААГ	– полиакриламидный гель
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
Т4	–тироксин
св.	– свободный
СТГ	– соматотропный гормон
СТх	– С-концевой телопептид
Т	– тестостерон
ТГ	– триглицериды
ТТГ	– тиреотропный гормон
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ФСГβ	– β-субъединица фолликулостимулирующего гормона
ХС-ЛПВП	– холестерин липопротеиды высокой плотности
ХС-ЛПНП	– холестерин липопротеиды низкой плотности

ХС	– холестерин
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ЭР	– эстрогеновые рецепторы

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алиханова, Н.А. Ассоциация параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с костной массой у женщин в постменопаузе. / Н.А. Алиханова, И.А. Скрипникова, О.Н. Ткачева, [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15. – № 3. – С. 51-56.
2. Анисимов, В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения./ В.Н. Анисимов. – СПб: «Наука», 2008. – 481 с.
3. Арапова, С.Д. Клиническая нейроэндокринология. / С.Д. Арапова, Л.И. Астафьева, М.Б. Бабарина, [и др.]; под ред. Дедова И.И. – М.: «УП Принт», 2011. – 343 с.
4. Бабичев, В.Н. Организация и функционирование нейроэндокринной системы / В.Н. Бабичев // Проблемы эндокринологии. – 2013. – Т. 59, № 1. – С. 62-69.
5. Балан, В.Е. Кардиометаболические расстройства и менопаузальная гормонотерапия. / В.Е. Балан, Л.М. Ильина, Е.В. Тихомирова, [и др.]. // Гинекология. – 2017. – Т. 19. – № 5. – С. 10-14.
6. Баранова, И.А. Остеопороз: руководство для врачей. / И.А. Баранова, Ж.Е. Белая, Р.В. Гассер, [и др.]; под ред. О.М. Лесняк — М.: «Изд. Геотар-Медиа», 2016. – 464 с.
7. Бирюкова, И.В. Соматико-антропометрические особенности синдрома преждевременного старения в перименопаузе / И.В. Бирюкова, А.Н. Ильницкий, М.В. Королёва, Н.И. Жернакова // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2018. – № 1. – С. 66-75.
8. Булгакова, С.В. Биологический возраст: от теории к практике. / С.В. Булгакова, Н.О. Захарова, Е.В. Тренева, А.В. Николаева. Учебно-методическое пособие для врачей, студентов, интернов, ординаторов и слушателей института профессионального образования. / Самара; ФГБОУ ВПО СамГМУ, 2016. – 68 с.

9. Дедов, И.И. Гипогонадотропный гипогонадизм у женщин: причины возникновения, подходы к диагностике и лечению. / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, И.А. Иловайская // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 8-2. – С. 11-15.
10. Дильман В.М. Большие биологические часы / В.М. Дильман. – М.: «Изд. Знание», 1986. – 256 с.
11. Донцов, В.И. Принципы профилактических, оздоровительных и биоактивирующих мероприятий в антивозрастной медицине. / В.И. Донцов, В.Н. Крутько, Н.С. Потемкина // *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. – 2017. – № 5-6 (28). – С. 93-113.
12. Донцов, В.И. Биологический возраст как метод системной оценки онтогенетических изменений состояния организма. / В.И. Донцов, В.Н. Крутько // *Онтогенез*. – 2015. – Т. 46. – № 5. – С. 295-303.
13. Древин, В.Е. Биологический возраст и методы его определения: монография. / В.Е. Древин, Е.И. Новикова, Е.Ю. Надежкина, [и др.] – Волгоград; ФГБОУ ВПО Волгоградский ГАУ, 2015. – 144 с.
14. Дятлова, А.С. Молекулярные маркеры каспаза-зависимого и митохондриального апоптоза: роль в развитии патологии и в процессах клеточного старения. / А.С. Дятлова, А.В. Дудков, Н.С.Линькова, В.Х.Хавинсон. // *Успехи современной биологии*. – 2018. – Т. 138. – № 2. – С. 126-137.
15. Жучкова, С.М. Клиническое значение дегидроэпиандростерона сульфата при метаболическом синдроме; автореф. дис. ...канд. мед. наук; 14.00.04 / Жучкова Светлана Михайловна. – Н. Новгород, 2013. – 25 с.
16. Евсина, О.В. Качество жизни в медицине – важный показатель здоровья пациента. / О.В. Евсина // *Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие*. – 2013. – № 1. – С. 120-133.
17. Енева, Н.Г. Роль генетических факторов в патогенезе гипогонадотропного гипогонадизма. / Н.Г. Енева, Л.Н. Нефедова, А.С. Локтионова, [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. – 2014. – N. 6. – С. 38-44.

18. Енева, Н.Г. Исследование роли генетической составляющей в этиологии и патогенезе гипогонадотропного гипогонадизма. / Н.Г. Енева, Л.Н. Нефедова, А.С. Локтионова, [и др.] // Медицинская генетика. – 2015. – Т. 14. – № 2. – С. 56-57.
19. Енева, Н.Г. Проблема женского бесплодия: поиск генетических маркеров. / Н.Г. Енева, Л.Н. Нефедова, А.С. Локтионова, [и др.] // Журнал общей биологии. – 2017. – Т. 78. – № 2. – С. 3-13.
20. Журавель, А.С. Сосудистое старение у женщин в климактерии и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. / А.С. Журавель, В.Е. Балан, О.Н. Ткачева, [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15. – № 2. – С. 56-61.
21. Зекцер, В.Ю. Гипогонадотропный гипогонадизм у женщин: патогенез, диагностика, клиническая характеристика; автореф. дис. ...канд. мед. наук; 14.00.03 / Зекцер Вита Юрьевна. – М., 2008. – 21 с.
22. Зыряева, Н.А. Системные изменения и их коррекция при гипогонадотропном гипогонадизме у женщин: автореф. дис. ...канд. мед. наук; 14.00.01/ Зыряева Наталья Александровна. – М., 2004. – 29 с.
23. Иловайская, И.А. Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм у женщин / И.А. Иловайская // в кн.: Сборник статей «Алгоритмы диагностики и лечения гипофизарной недостаточности». – М: Торус-Пресс. – 2014 – С. 19-21.
24. Иловайская, И.А. Влияние эстрогенов на функциональное состояние центральной нервной системы / И.А. Иловайская, Д.С. Михайлова // Вестник репродуктивного здоровья. – 2008. – Декабрь. – С. 25-28.
25. Иловайская, И.А. Влияние прогестерона и его аналогов на функциональное состояние центральной нервной системы / И.А. Иловайская // Доктор.Ру – 2016. – № 7 (124). – С. 73-77.
26. Иловайская, И.А. Генетическая основа гипогонадотропного гипогонадизма. / И.А. Иловайская, А.В. Древаль, А.С. Локтионова, [и др.] // Доктор.Ру. – 2014. – № 1 (89). – С. 89-94.

27. Иловайская, И.А. Кардиоваскулярные аспекты действия половых гормонов и их клиническое значение в постменопаузе / И.А. Иловайская // Гинекология. – 2012. – Т. 14. – № 4. – С. 68-71.
28. Иловайская, И.А. Нарушения метаболизма и их коррекция у женщин с гипогонадотропной аменореей / И.А. Иловайская, В.Ю. Зекцер, А.В. Ильин, [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 4. – С. 54-57.
29. Иловайская, И.А. Прекращение менструальной функции в репродуктивном возрасте и преждевременное старение / И.А. Иловайская // Доктор.Ру. – 2015. – №1 (102). – С. 52-54.
30. Иловайская, И.А. Определение стадии репродуктивного старения у женщин с центральным гипогонадизмом / И.А. Иловайская, Л.Б. Лазебник // Клиническая геронтология. – 2018. – Т. 24. – № 1-2. – С. 32-38.
31. Иловайская, И.А. Опухолевые и неопухолевые заболевания гипофиза и репродуктивная система / И.А. Иловайская // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 3 (58). – Ч. 1. – С. 120-126.
32. Иловайская, И.А. Состояние костной ткани и минеральная плотность кости у пациенток с центральным гипогонадизмом как показатели преждевременного старения / И.А. Иловайская, Л.Б. Лазебник, В.Ю. Зекцер, [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2015. – № 1. – С. 10-13.
33. Иловайская, И.А. Факторы формирования признаков преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом / И.А. Иловайская, Л.Б. Лазебник // В кн.: Сборник тезисов III Всероссийской конференции с международным участием "Репродуктивное здоровье женщин и мужчин" – 2018. – С. 17.
34. Иловайская, И.А. Факторы формирования признаков преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом / И.А. Иловайская. // Клиническая геронтология. – 2019. – Т. 25. – № 1-2. – С. 30-34.
35. Иловайская, И.А. Феномен преждевременного старения у женщин с центральным гипогонадизмом / И.А. Иловайская, В.Ю. Зекцер, Л.Б. Лазебник, Г.А. Мельниченко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15. – № 6. – С. 82-87.

36. Иловайская, И.А. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы при центральном гипогонадизме у женщин / И.А. Иловайская, В.Ю. Зекцер, Д.С. Михайлова, [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7. – № 5. – С. 22-28.
37. Иловайская, И.А. Центральный женский гипогонадизм как модель преждевременного старения / И.А. Иловайская, Л.Б. Лазебник, А.В. Куликов // Успехи геронтологии. – 2015. – Т. 28. – № 4. – С. 669-673.
38. Иловайская, И.А. Эффективность заместительной гормональной терапии в лечении женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом / И.А. Иловайская, В.Ю. Зекцер, А.А. Пищулин, [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 4. – С. 53-56.
39. Иловайская, И.А. Эффекты длительного применения эстроген-гестагенной терапии у женщин репродуктивного возраста с изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом / И.А. Иловайская, В.Ю. Зекцер, А.В. Ильин, [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2010. – №1. – С. 52-57.
40. Ильницкий, А.Н. Здоровое старение / А.Н. Ильницкий, Н.В. Позднякова, И. Носкова. // Наука и инновации. – 2016. – Т. 12. – № 166. – С. 18-21.
41. Ильницкий, А.Н. Превентивная гериатрия, или антивозрастная медицина / А.Н. Ильницкий, К.И. Прощаев, С.В. Трофимова, И.В. Бирюкова. // Успехи геронтологии. – 2015. – № 3. – С. 589–593.
42. Калинин, П.Л. Эндоскопическая эндоназальная хирургия аденом гипофиза (опыт 1700 операций) / П.Л. Калинин, Д.В. Фомичев, М.А. Кутин, [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2012. – Т.76. – №3. – С. 26-33.
43. Карева, Е.Н. Эстрогены и головной мозг / Е.Н. Карева, О.М. Олейникова, В.О. Панов, [и др.] // Вестник Росс. Ак. Мед. Наук. – 2012. – № 2. – С. 48-59.
44. Кишкун, А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции / А.А. Кишкун – М.; Геотар-Медиа, 2008. – 976 с.
45. Котовская, Ю.В. Изучение долгожительства: современный статус проблемы и перспективы. Часть 1. / Ю.В. Котовская, О.Н. Ткачева, Н.К. Рунихина, [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16. – № 3. – С. 75-80.

46. Котовская, Ю.В. Изучение долгожительства: современный статус проблемы и перспективы. Часть 2 / Ю.В. Котовская, О.Н. Ткачева, Н.К. Рунихина, [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16. – № 6. – С. 133-138.
47. Крутько, В.Н. Диагностика старения и биологический возраст в медицине антистарения / В.Н. Крутько, В.И. Донцов, О.А. Мамиконова, [и др.] // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2017. – № 3 (26). – С. 82-99.
48. Крутько, В.Н. Медико-демографические проблемы России: системный анализ путей решения / В. Крутько, Т. Смирнова // Проблемы теории и практики управления. – 2016. – № 7. – С. 60-71.
49. Лазебник, Л.Б. Персонализированная (персонифицированная) медицина (смена парадигмы на смену здравоохранению идет здравоохранение) / Л.Б. Лазебник, Ю.В. Конев, Л.И. Ефремов // Клиническая геронтология. 2018. – Т. 24. – № 1-2. – С. 3-7.
50. Лазебник, Л.Б. Старение: профессиональный врачебный подход./ Л.Б. Лазебник, А.А. Верткин, Ю.В. Конев, [и др.]// Руководство для врачей – М.; Эксмо, 2014. – 320 с.
51. Локтионова, А.С. Анализ экспрессии генов, ответственных за развитие идиопатического гипогонадотропного гипогонадизма / А.С. Локтионова, Н.Г. Енева, К.А. Хусниярова, [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62. – № 5. – С. 40-41.
52. Лопатина, О.В. Особенности клеточного старения у женщин в различные периоды жизни / О.В. Лопатина, В.Е. Балан, О.Н. Ткачева, [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15. – № 2. – С. 62-67.
53. Лопатина, О.В. Факторы женского здоровья с точки зрения старения репродуктивной системы и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний/ О.В. Лопатина, В.Е. Балан, О.Н. Ткачева, [и др.]// Альманах клинической медицины. – 2015. – Т. 37. – С. 111-117.

54. Маркова, Т.Н. Роль дегидроэпиандростерона сульфата в развитии метаболического синдрома. / Т.Н. Маркова, В.А. Кичигин., И.В. Мадянов, [и др.]// Вестник Чувашского университета. – 2011. – № 3. – С. 370-376.
55. Маркова, Т.Н. Гормональные аспекты формирования ожирения и метаболического синдрома в этнических группах (на примере популяции Чувашской республики). / Т.Н. Маркова, В.А. Кичигин., И.В. Мадянов, [и др.]// Терапевтический архив. – 2014. – № 5. – С. 73-76.
56. Михайлова, Д.С. Маркеры преждевременного старения у женщин с гипопитуитаризмом / Д.С. Михайлова, И.А. Иловайская // Альманах клинической медицины. – 2014. – № 31. – С. 25-28.
57. Оловников, А.М. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов / А.М. Оловников // Докл. АН СССР. – 1971. – Т. 201. – N. 6. – С. 1496–1499.
58. Панков, Ю.А. Кисспептин и лептин в регуляции фертильности / Ю.А. Панков // Молекулярная биология. – 2015. – Т. 49. № 5. – С. 707-715.
59. Плакуев, А.Н. Современные концепции старения и оценка биологического возраста человека./ А.Н. Плакуев, М.Ю. Юрьева, Ю.Ю. Юрьев.// Экология человека. – 2011. – № 4. – С. 17-25.
60. Позднякова, А.А. Метаболический профиль и функциональное состояние эндотелия сосудов у женщин с разными формами преждевременной недостаточности яичников / А.А. Позднякова, Л.А. Марченко, Н.К. Рунихина, [и др.] // Гинекология. – 2018. – Т. 20. – № 3. – С. 36-41.
61. Позднякова, А.А. Преждевременная недостаточность яичников и сердечно-сосудистые заболевания. / А.А. Позднякова, Л.А. Марченко, Н.К. Рунихина, Н.В. Шарашкина. // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 8. – С. 47-52.
62. Позднякова, Н.М. Преждевременное старение как медико-социальная проблема. / Н.М. Позднякова, Н.В. Логвинова. // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – С. 45-47.
63. Позднякова, Н.М. Современные взгляды на возможности оценки биологического возраста в клинической практике / Н.М. Позднякова, К.И.

- Прощаев, А.Н. Ильницкий, [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 2. – С. 17-22.
64. Романов, Ю.А. Временная организация функций организма: развитие, возраста, старение и болезни / Ю.А. Романов, В.Н. Ярыгин, В.Н. Шабалин [и др.] // В кн. «Руководство по геронтологии и гериатрии», под редакцией В.Н. Ярыгина, А.С.Мелентьева. – М.: «Геотар-Медиа», 2010. – Т. 1. – С. 256-286.
65. Сметник, В.П. Критерии репродуктивного старения женщин. / В.П. Сметник. // *Consilium Medicum*. – 2013. – Т. 15. – № 6. – С. 7-12.
66. Сметник, В.П. Старение репродуктивной системы женщины: клинко-гормональное обоснование стадий, терминология / В.П. Сметник // *Доктор.Ру*. – 2014. – № 12 (100). – С. 13-16.
67. Сметник, В.П. Эстрогены и центральная нервная система / В.П. Сметник, Л.М. Ильина // *Фарматека*. – 2013. – № 3 (256). – С. 8-13.
68. Стародубова, А.В. Ожирение как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор литературы. / А.В. Стародубова, О.А. Кисляк. // *Фарматека*. – 2015. – № 17 (310). – С. 28-35.
69. Трофимова, С.В. Антивозрастная медицина – новое направление современной российской медицины / С.В Трофимова, А. Трофимов, А.Н. Ильницкий [и др.] // *Врач*. – 2016. – № 6. – С. 3–5.
70. Фролькис, В.В. Генорегуляторные механизмы старения – основа развития возрастной патологии / В.В. Фролькис // *Физиол. журн.* – 1990. – N. 5. – С. 3-11.
71. Халявкин, А.В. От чего мы стареем и можно ли влиять на этот процесс / А.В. Халявкин, В.Н. Крутько // *Вестник восстановительной медицины*. – 2018. – № 1 (83). – С. 38-40.
72. Чернуха, Г.Е. Кисспептин и репродуктивная система./ Г.Е. Чернуха, Г.И.Табеева, Д.В. Гусев, Р.Г. Шмаков.// *Доктор.Ру*. – 2017. – № 3 (132). – С. 73-78.
73. Чернуха, Г.Е. Оценка показателей жировой ткани при функциональной гипоталамической аменорее. / Г.Е. Чернуха, Г.И.Табеева, Д.В. Гусев, С.Ю. Кузнецов.// *Акушерство и гинекология*. – 2018. – № 2. – С. 74-81.

74. Чернуха, Г.Е. Патологические особенности развития функциональной гипоталамической аменореи у пациенток с нервной анорексией. / Г.Е. Чернуха, Д.В. Гусев, Г.И. Табеева, В.Ю. Прилуцкая. // Гинекология. – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 16-22.
75. Чукаева, И.И. Сочетанная патология: дискуссионные вопросы терминологии, учета и влияния на выбор тактики ведения пациента / И.И. Чукаева, И.В. Самородская, В.Н. Ларина // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – № 8. – С. 125-130.
76. Шабалин, В.Н. Старение как фундаментальный механизм адаптации и развития живой материи. / В.Н. Шабалин, С.Н. Шатохина. // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2016. – № 4. – С. 53-61.
77. Эмануэль, Н.М. Некоторые молекулярные механизмы и перспективы профилактики старения. / Н.М. Эмануэль // Изв. АН СССР, сер. Биол. – 1975. – № 4. – С. 785-794.
78. Юренева, С.В. Менопаузальная гормональная терапия в постменопаузе: качество жизни сегодня и в долгосрочной перспективе. / С.В. Юренева, Л.М. Ильина, О.В. Якушевская. // Гинекология. – 2016. – Т. 18. – № 1. – С. 24-29.
79. Юренева, С.В. Особенности факторов риска деменции у женщин: возможная профилактическая роль менопаузальной гормональной терапии. / С.В. Юренева, Л.М. Ильина // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 4. – С. 28-34.
80. Юренева, С.В. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть I. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного старения женщин / С.В. Юренева, Л.М. Ильина, В.П. Сметник // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 3. – С. 21-27.
81. Юренева, С.В. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть II. Роль гормональной терапии в решении проблем переходного периода и ранней постменопаузы / С.В. Юренева, Л.М. Ильина // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 4. – С. 17-24.
82. Юренева, С.В. Эволюция целей менопаузальной гормональной терапии. От лечения приливов к новым горизонтам кардиометаболической протекции. /

- С.В. Юренева, А.В. Дубровина.// *Акушерство и гинекология*. – 2018. – № 6. – С. 18-24.
83. Янковая, Т.Н. Оценка факторов, влияющих на репродуктивное здоровье лиц молодого возраста. / Т.Н. Янковая, Е.Д. Голованова, Н.Е. Титова, Т.Е. Афанасенкова // *Смоленский медицинский альманах*. – 2017. – № 4. – С. 106-108.
84. Ярыгин, В.Н. Раннее (преждевременное) и ускоренное старение / В.Н. Ярыгин, С.Г.Абрамович, В.М. Смирнов, [и др.] // В кн. «Руководство по геронтологии и гериатрии», под редакцией В.Н. Ярыгина, А.С. Мелентьева. – М.: Геотар-Медиа, 2010. – Т. 1. – С. 287-310.
85. Acevedo-Rodriguez, A. Oxytocin and Estrogen Receptor  $\beta$  in the Brain: An Overview / A. Acevedo-Rodriguez, S.K. Mani, R.J. Handa // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2015. – N. 6. – P. 160.
86. Adamczyk, B. New Insights into the Role of Oxidative Stress Mechanisms in the Pathophysiology and Treatment of Multiple Sclerosis / B. Adamczyk, M. Adamczyk-Sowa // *Oxid Med Cell Longev*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1973834.
87. Ahmed, B. Diabetes mellitus, hypothalamic hypoestrogenemia, and coronary artery disease in premenopausal women (from the National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored WISEstudy)./ B. Ahmed, C.N. Bairey Merz, B.D. Johnson, [et al.]// *Am J Cardiol*. – 2008. – Vol.102. – N. 2. – P. 150-4.
88. Aguilar-Rojas, A. The gonadotropin-releasing hormone system: Perspectives from reproduction to cancer (Review) / A. Aguilar-Rojas, M.A. Pérez-Solis, G. Maya-Núñez // *Int J Oncol*. – 2016. – Vol. 48. – N. 3. – P. 861-868.
89. Ali, I. Age and hormone replacement therapy as factors influencing androgen levels in the postmenopausal female / I. Ali, T. James, N. Meston, [et al.] // *Clin Chem Lab Med*. – 2009. – Vol. 47. – N. 2. – P. 202-207.
90. Allaway, H.C. The physiology of functional hypothalamic amenorrhea associated with energy deficiency in exercising women and in women with anorexia nervosa./ H.C. Allaway, E.A. Southmayd, M.J. De Souza.// *Horm Mol Biol Clin Investig*. – 2016. – Vol. 25. – N. 2. – P. 91-119.

91. Almeida, M. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology / M. Almeida, M.R. Laurent, V. Dubois, [et al.] // *Physiol Rev.* – 2017. – Vol. 97. – N. 1. – P. 135-187.
92. Almey, A. Estrogen receptors in the central nervous system and their implication for dopamine-dependent cognition in females / A. Almey, T.A. Milner, W.G. Brake // *Horm Behav.* – 2015. – Vol. 74. – P. 125-138.
93. Anagnostis P. The effect of hormone replacement therapy and tibolone on lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis./ Anagnostis P, Galanis P, Chatzistergiou V, [et al.]// *Maturitas.* – 2017. – Vol. 99. – P. 27-36.
94. Anagnostis, P. Lipoprotein(a) in postmenopausal women: assessment of cardiovascular risk and therapeutic options./ P. Anagnostis, S. Karras, I. Lambrinouadaki, [et al.] // *Int J Clin Pract.* – 2016. – Vol. 70. – N.12. – P. 967-977.
95. Arafah, B.M. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy / B.M. Arafah // *N Engl J Med.* – 2001. – Vol. 344. – N. 23. – P. 1743-1749.
96. Arsenadze, N. Heterogeneity of the genetic basis of hypogonadotropic hypogonadism / N. Arsenadze, A. Loktionova, L. Nefedova [et al.]. // *Abstract book of 16th Congress of European Neuroendocrine Association.* - Sofia (Bulgaria), 10-13 September 2014. - P. 89 (263).
97. Avis, N.E. Midlife Predictors of Health-Related Quality of Life in Older Women / N.E. Avis, A. Colvin, J.T. Bromberger, R. Hess // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2018. – Vol. 73. – N. 11. – P. 1574-1580.
98. Baber, R.J. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy / R.J. Baber, N. Panay, A. Fenton; IMS Writing Group // *Climacteric.* – 2016. – Vol. 19. – N. 2. – P. 109-150.
99. Bacchi, E. Low body weight and menstrual dysfunction are common findings in both elite and amateur ballet dancers / E. Bacchi, G. Spiazzi, G. Zandrini, [et al.] // *J Endocrinol Invest.* – 2013. – Vol. 36. – N. 5. – P. 343-346.
100. Banerjee, A.K. Patient-Reported Outcome Measures in Safety Event Reporting: PROSPER Consortium guidance / A.K. Banerjee, S. Okun, I.R. Edwards, [et al.];

- Patient-Reported Outcomes Safety Event Reporting (PROSPER) Consortium // *Drug Saf.* – 2013. – Vol. 36. – N. 12. – P. 1129-1149.
101. Beate, K. Genetics of isolated hypogonadotropic hypogonadism: role of GnRH receptor and other genes / K Beate, N Joseph, R. de Nicolas, K. Wolfram // *Int J Endocrinol.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 147893.
102. Bellastella, G. Revisitation of autoimmune hypophysitis: knowledge and uncertainties on pathophysiological and clinical aspects / G. Bellastella, M.I. Maiorino, A. Bizzarro, [et al.] // *Pituitary.* – 2016. – Vol. 19. – N. 6. – P. 625-642.
103. Beymer, M. The role of kisspeptin and RFRP in the circadian control of female reproduction. / M. Beymer, J. Henningsen, T. Bahougne, V. Simonneaux // *Mol Cell Endocrinol.* – 2016. – Vol. 438. – P. 89-99.
104. Biglia, N. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? / N. Biglia, A. Cagnacci, M. Gambacciani [et al.] // *Climacteric.* – 2017. – Vol. 20. – N. 4. – P. 306-312.
105. Boehm, U. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. / U. Boehm, P.M. Bouloux, M.T. Dattani, [et al.] // *Nat Rev Endocrinol.* – 2015. – Vol. 11. – N. 9. – P. 547-564.
106. Bonomi, M. New understandings of the genetic basis of isolated idiopathic central hypogonadism. / M. Bonomi, D.V. Libri, F. Guizzardi, [et al.], Idiopathic Central Hypogonadism Study Group of the Italian Societies of Endocrinology and Pediatric Endocrinology and Diabetes // *Asian J Androl.* – 2012. – Vol. 14. – N. 1. – P. 49-56.
107. Börjesson, A.E. The role of estrogen receptor  $\alpha$  in the regulation of bone and growth plate cartilage. / A.E. Börjesson, M.K. Lagerquist, S.H. Windahl, C. Ohlsson // *Cell Mol Life Sci.* – 2013. – Vol. 70. – N. 21. – P. 4023-4037.
108. Bove, R. Hormone therapy use and physical quality of life in postmenopausal women with multiple sclerosis. / R. Bove, C.C. White, K.C. Fitzgerald, [et al.] // *Neurology.* – 2016. – Vol. 87. – N. 14. – P. 1457-1463.

109. Boyce, B.F. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling / B.F. Boyce, L. Xing // Arch Biochem Biophys. – 2008. – Vol. 473. – N. 2. – P. 139-146.
110. Broer, S.L. Anti-mullerian hormone predicts menopause: a long-term follow-up study in normoovulatory women. / S.L. Broer, M.J. Eijkemans, G.J. Scheffer, [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2011. – Vol. 96. – N. 8. – P. 2532-2539.
111. Camille Melón, L. GABAergic regulation of the HPA and HPG axes and the impact of stress on reproductive function. / L. Camille Melón, J. Maguire. // J Steroid Biochem Mol Biol. – 2016. – Vol. 160. – P. 196-203.
112. Campbell, R.E. Gonadal steroid neuromodulation of developing and mature hypothalamic neuronal networks. / R.E. Campbell, A.E. Herbison. // Curr Opin Neurobiol. – 2014. – Vol. 29. – P. 96-102.
113. Canonico, M. Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. / M. Canonico. // Maturitas. – 2015. – Vol. 82. – N. 3. – P. 304-307.
114. Cano Sokoloff, N. Bone parameters in relation to attitudes and feelings associated with disordered eating in oligo-amenorrheic athletes, eumenorrheic athletes, and nonathletes. / N. Cano Sokoloff, M.L. Eguiguren, K. Wargo, [et al.]. // Int J Eat Disord. – 2015. – Vol. 48. – N. 5. – P. 522-6.
115. Carmina, E. Increased anti-Mullerian hormone levels and ovarian size in a subgroup of women with functional hypothalamic amenorrhea: further identification of the link between polycystic ovary syndrome and functional hypothalamic amenorrhea. / E. Carmina, F. Fruzzetti, R.A. Lobo. // Am J Obstet Gynecol. – 2016. – Vol. 214. – N. 6. – P. 714.e1-6.
116. Cedikova M. Multiple roles of mitochondria in aging processes. / M. Cedikova, P. Pitule, M. Kripnerova [et al.] // Physiol. Res. – 2016. – Vol. 65. – Suppl. 5. – P. S519-S531.
117. Celik, O. Peptides: Basic determinants of reproductive functions. / O. Celik, S. Aydin, N. Celik, M. Yilmaz // Peptides. – 2015. – Vol. 72. – P. 34-43.

118. Cencioni, C. Oxidative stress and epigenetic regulation in ageing and age-related diseases. / C. Cencioni, F. Spallotta, F. Martelli, [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2013. – Vol. 14. – N. 9. – P. 17643-17663.
119. Chakrabarti, S. Mechanisms of estrogen effects on the endothelium: an overview. / S. Chakrabarti, J.S. Morton, S.T. Davidge // *Can J Cardiol.* – 2014. – Vol. 30. – N. 7. – P. 705-712.
120. Charnay, P. Human alpha- and beta-globin gene transcription in mouse erythroleukaemia cells. / P. Charnay, R. Treisman, P. Mellon, [et al.] // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* – 1984. – Vol. 307. – P. 261-270.
121. Chistiakov, D.A. Mitochondrial aging and age-related dysfunction of mitochondria. / D.A. Chistiakov, I.A. Sobenin, V.V. Revin, [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 238463.
122. Clarke S.A. Kisspeptin across the human lifespan: evidence from animal studies and beyond. / S.A. Clarke, W.S. Dhillon // *J Endocrinol.* – 2016. – Vol. 229. – N. 3. – P. 83-98.
123. Collins, P. Cardiovascular risk assessment in women - an update. / P. Collins, C.M. Webb, T.J. de Villiers, [et al.] // *Climacteric.* – 2016. – Vol. 19. – N. 4. – P. 329-336.
124. Cong, Y.I. Actions of human telomerase beyond telomeres. / Y.I. Cong, J.W. Shay // *Cell Res.* – 2008. – Vol. 18. – N. 7. – P. 725-732.
125. Cooper, G.S. Menstrual and reproductive risk factors for ischemic heart disease. / G.S. Cooper, S.A. Ephross, C.R. Weinberg, [et al.] // *Epidemiology* – 1999. – N 10. – P. 255–259.
126. Cornil, C.A. Rapid control of reproductive behaviour by locally synthesised oestrogens: focus on aromatase. / C.A. Cornil, A.L. Seredynski, C. de Bournonville, [et al.] // *J Neuroendocrinol.* – 2013. – Vol. 25. – N. 11. – P. 1070-1078.
127. Counter, C.M. Telomerase activity is restored in human cells by ectopic expression of hTERT (hEST2), the catalytic subunit of telomerase. / C.M. Counter, M. Meyerson, E.N. Eaton, [et al.] // *Oncogene.* – 1998. – Vol. 16. – N. 9. – P. 1217-1222.

128. Coyoy, A. Metabolism Regulation by Estrogens and Their Receptors in the Central Nervous System Before and After Menopause. / A. Coyoy, C. Guerra-Araiza, I. Camacho-Arroyo // *Horm Metab Res.* – 2016. – Vol. 48. – N. 8. – P. 489-496.
129. Crandall, C.J. Serum sex steroid levels and longitudinal changes in bone density in relation to the final menstrual period. / C.J. Crandall, C.H. Tseng, A.S. Karlamangla, [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2013. – Vol. 98. – N. 4. – P. E654-63.
130. Crandall, C.J. Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. / C.J. Crandall, A. Aragaki, J.A. Cauley, [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2015. – Vol. 100. – N. 2. – P. 524-34.
131. Curtis, E.M. Recent advances in the pathogenesis and treatment of osteoporosis. / E.M. Curtis, R.J. Moon, E.M. Dennison, [et al.] // *Clin Med (Lond).* – 2016. – Vol. 16. – N. 4. – P. 360-364.
132. Curry, E.J. Female Athlete Triad Awareness Among Multispecialty Physicians. / E.J. Curry, C. Logan, K. Ackerman, [et al.] // *Sports Med Open.* – 2015. – N. 1. – P. 38.
133. Dahl, M. A population-based screening study for cardiovascular diseases and diabetes in Danish postmenopausal women: acceptability and prevalence. / M. Dahl, L. Frost, R. Søgaard, [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2018. – Vol. 18. – N. 1. – P. 20.
134. Davis, S.R. Androgens and Female Sexual Function and Dysfunction--Findings From the Fourth International Consultation of Sexual Medicine. / S.R. Davis, R. Worsley, K.K. Miller, [et al.] // *J Sex Med.* – 2016. – Vol. 13. – N. 2. – P. 168-78.
135. Davis, S.R. Testosterone in women--the clinical significance. / S.R. Davis, S. Wahlin-Jacobsen. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2015. – N.12. – P. 980-92.
136. Davis, SR. Androgen treatment of postmenopausal women. / S.R. Davis, R.Worsley. // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2014. – Vol. 142. – P. 107-14.
137. de Lorenzi, D.R. Quality of life and related factors among climacteric women from south Brazil. / D.R. de Lorenzi, B. Saciloto, G.R. Artico, S.K. Fontana. // *Acta Med Port.* – 2009. – Vol. 22. – N. 1. – P. 51-58.

138. de Villiers, T.J. The role of menopausal hormone therapy in the management of osteoporosis. / T.J. de Villiers. // *Climacteric*. – 2015. – Vol. 18. – Suppl. 2. – P. 19-21.
139. Dilman, V.M. Ageing, metabolic immunodepression and carcinogenesis. / V.M. Dilman. // *Mech Ageing Dev*. – 1978. – Vol. 8. – N. 3. – P. 153-173.
140. Doknić, M. Etiology of Hypopituitarism in Adult Patients: The Experience of a Single Center Database in the Serbian Population / M. Doknić, S. Pekić, D. Miljić, [et al.] // *Int J Endocrinol*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 6969286.
141. Duckles, S.P. Mechanisms of cerebrovascular protection: oestrogen, inflammation and mitochondria. / S.P. Duckles, D.N. Krause. // *Acta Physiol (Oxf)*. – 2011. – Vol. 203. – P. 149-154.
142. Dutta, D. Severity and pattern of bone mineral loss in endocrine causes of osteoporosis as compared to age-related bone mineral loss./ D. Dutta, P. Dharmshaktu, A. Aggarwal, [et al.]// *J Postgrad Med*. – 2016. – Vol. 62. – N. 3. – P. 162-169.
143. Endrikat, J. A one-year randomized double-blind, multicentre study to evaluate the effects of an oestrogen-reduced, continuous combined hormone replacement therapy preparation containing 1 mg oestradiol valerate and 2 mg dienogest on metabolism in postmenopausal women. / J. Endrikat, E. Lange, M. Kunz, [et al.] // *Eur J Contracept Reprod Health Care*. – 2007. - Vol. 12. – N. 3. – P. 229-239.
144. Erfurth, E.M. Endocrine aspects and sequel in patients with craniopharyngioma. / E.M. Erfurth. // *J Pediatr Endocrinol Metab*. – 2015. – Vol. 28. – N. 1-2. – P. 19-26.
145. Farahmand, M. Does metabolic syndrome or its components differ in naturally and surgically menopausal women? / M. Farahmand, F. Ramezani Tehrani, M. Simbar, [et al.] // *Climacteric*. – 2014. – Vol. 17. – N. 4. – P. 348-355.
146. Fatemi, N. Pituitary hormonal loss and recovery after transsphenoidal adenoma removal. / N. Fatemi, J.R. Dusick, C. Mattozo, [et al.] // *Neurosurgery*. – 2008. – Vol. 63. – N. 4. – P. 709-718.
147. Fenton, A. Global consensus statement on menopausal hormone therapy – an update. / A. Fenton, N. Panay // *Climacteric*. – 2016. – Vol.19. – N. 4. – P. 311-312.

148. Fitzpatrick, L.A. Comparison of regimens containing oral micronized progesterone or medroxyprogesterone acetate on quality of life in postmenopausal women: a cross-sectional survey. / L.A. Fitzpatrick, C. Pace, B. Wiita // *J Womens Health Gend Based Med.* – 2000. – Vol. 9. – N. 4. – P. 381-387.
149. Fourman, L.T. Neuroendocrine causes of amenorrhea--an update. / L.T. Fourman, P.K. Fazeli. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2015. – Vol. 100. – N. 3. – P. 812-824.
150. Fraietta, R. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. / R. Fraietta R, D.S. Zylberstejn, S.C. Esteves. // *Clinics (Sao Paulo).* – 2013. – Vol. 68. – Suppl. 1. – P. 81-88.
151. Frank, A. The role of hypothalamic estrogen receptors in metabolic regulation. / A. Frank, L.M. Brown, D.J. Clegg. // *Front Neuroendocrinol.* – 2014. – Vol. 35. – N. 4. – P. 550-557.
152. Fu, X.D. Dihydroprogesterone exerts endothelial anti-inflammatory actions decreasing expression of leukocyte adhesion molecules. / X.D. Fu, S. Garibaldi, S. Gopal, [et al.]. // *Mol Hum Reprod.* – 2012. – Vol. 18. – N. 1. – P. 44-51.
153. Galea, L.A. Why estrogens matter for behavior and brain health. / L.A. Galea, K.M. Frick, E. Hampson, [et al.] // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2016. – pii: S0149-7634(16)30023-9.
154. Garner, K.L. Information Transfer in Gonadotropin-releasing Hormone (GnRH) Signaling: extracellular signal-regulated kinase (erk)-mediated feedback loops control hormone sensing. / K.L. Garner, R.M. Perrett, M. Voliotis, [et al.] // *J Biol Chem.* – 2016. – Vol. 291. – N. 5. – P. 2246-2259.
155. Goldberg, D.P. Williams P: A user's guide to the General Health Questionnaire. Basingstoke NFER-Nelson; 1988.
156. Gong D. Early age at natural menopause and risk of cardiovascular and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective observational studies. / D. Gong, J. Sun, Y. Zhou, [et al.]. // *Int J Cardiol.* – 2016. – Vol. 203. – P. 115-119.
157. González-González, J.G. Sheehan's Syndrome Revisited: Underlying Autoimmunity or Hypoperfusion? / J.G. González-González, O.D. Borjas-Almaguer, A. Salcido-Montenegro, [et al.] // *Int J Endocrinol.* – 2018. – Vol. 201. – P. 8415860.

158. Gordon, C.M. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. / C.M. Gordon, K.E. Ackerman, S.L. Berga, [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2017. – Vol. 102. – N. 5. – P. 1413-1439.
159. Gourdy, P. Estrogen receptor subcellular localization and cardiometabolism. / P. Gourdy, M. Guillaume, C. Fontaine, [et al.] // *Mol Metab.* – 2018. – Vol. 15. – P. 56-69.
160. Greenblum, C.A. Midlife women: symptoms associated with menopause transition and early postmenopause quality of life. / C.A. Greenblum, M.A. Rowe, D.F. Neff, [et al.] // *Menopause.* – 2013. – Vol. 20. – P. 22-27.
161. Greider, C.W. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts. / C.W. Greider, E.H. Blackburn // *Cell.* – 1985. – Vol. 43. – P. 405-413.
162. Guaraldi F. Hypothalamic-Pituitary Autoimmunity and Traumatic Brain Injury. / F. Guaraldi, S. Grottoli, E. Arvat, E. Ghigo // *J Clin Med.* – 2015. – Vol. 4. – N. 5. – P. 1025-1035.
163. Gurney E.P. The Women's Health Initiative trial and related studies: 10 years later; a clinician's view / E.P. Gurney, M.J. Nachtigall, L.E. Nachtigall, F. Naftolin // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2014. – Vol. 142. – P. 4-11.
164. Habib, P. Regulation of brain microglia by female gonadal steroids / P. Habib, C. Beyer // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2015. – Vol. 146. – P. 3-14.
165. Hale, G.E. Hormone therapy in menopause: An update on cardiovascular disease considerations / G.E. Hale, C.L. Shufelt // *Trends Cardiovasc Med.* – 2015. – Vol. 25. – N. 6. – P. 540-549.
166. Hale, G.E. Endocrine features of menstrual cycles in middle and late reproductive age and the menopausal transition classified according to the Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system. / Hale G.E., Zhao X., Hughes C.L., [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2007. – Vol. 92. – N 8. – P. 3060-3067.
167. Halliwell, B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. / B. Halliwell // *Nutrition reviews.* — 2012. — Vol. 70. – N. 5. — P. 257-265.

168. Hanna, B. Xanthomatous hypophysitis. / B. Hanna, Y.M. Li, T. Beutler, [et al.] // *J Clin Neurosci.* – 2015. – Vol. 22. – N. 7. – P. 1091-1097.
169. Hansen, K.R. Ovarian primordial and nongrowing follicle counts according to the Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system. / Hansen K.R., Craig L.B., Zavy M.T., [et al.] // *Menopause.* – 2012. – Vol. 19. – N. 2. – P. 164-171.
170. Hapgood, J.P. Potency of progestogens used in hormonal therapy: toward understanding differential actions. / J.P. Hapgood, D. Africander, R. Louw, [et al.] // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2014. – Vol. 142. – P. 39-47.
171. Harlow, S.D. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive ageing. / S.D. Harlow, M. Gass, J.E. Hall, [et al.]; STRAW+10 Collaborative Group. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97. – N. 4. – P. 1159-1168.
172. Harlow, S.D. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive ageing. / S.D. Harlow, M. Gass, J.E. Hall, [et al.]; STRAW+10 Collaborative Group. // *Climacteric.* – 2012. – Vol. 15. – N. 2. – P. 105-114.
173. Harman, D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry / D. Harman. // *Journal of gerontology.* – 1956. – Vol. 11. – N. 3. – P. 298-300., 58
174. Harman, D. Origin and evolution of the free radical theory of aging: a brief personal history, 1954–2009. / D. Harman. // *Biogerontology.* – 2009. – Vol. 10. – N. 6. – P. 773-781.
175. Harman, D. The biologic clock: the mitochondria? / D. Harman // *J Am Geriatr Soc.* – 1972. – Vol. 20. – N. 4. – P. 145-147.
176. Hayflick, L. The serial cultivation of human diploid cell strains / L. Hayflick, P.S. Moorhead. // *Exp Cell Res.* – 1961. – Vol. 253. – P. 585-621.
177. Hays, J. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. / J. Hays, J.K. Ockene, R.L. Brunner RL, [et al.] // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1839-1854.
178. Heikkinen, J. A 10-year follow-up of postmenopausal women on long-term continuous combined hormone replacement therapy: Update of safety and quality-

- of-life findings. / J. Heikkinen, R. Vaheri, U. Timonen. // J Br Menopause Soc. – 2006. – Vol. 12. – N. 3. – P. 115-125.
179. Hellgren, M. Cardiovascular risk markers during treatment with estradiol and trimegestone or dydrogesterone. // M. Hellgren, J. Conard, L. Norris, C. Kluff. // Maturitas. – 2009. – Vol. 62. – N. 3. – P. 287-293.
180. Hertrampf, T. Estrogen receptor subtype-specific effects on markers of bone homeostasis / T. Hertrampf, B. Schleipen, M. Velders, [et al.] // Mol Cell Endocrinol. – 2008. – Vol. 291. – N. 1-2. – P. 104-108.
181. Hewitt, S.C. Estrogen Receptors: New Directions in the New Millennium. / S.C. Hewitt, K.S. Korach. // Endocrine Reviews. – 2018. – Vol. 39. – N. 5. – P. 664-675.
182. Hlatky, M.A. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. / M.A. Hlatky, D. Boothroyd, E. Vittinghoff, [et al.]; Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group // JAMA. – 2002. – Vol. 287. – N. 5. – P. 591-597.
183. Hu, L. Converse regulatory functions of estrogen receptor-alpha and -beta subtypes expressed in hypothalamic gonadotropin-releasing hormone neurons / L. Hu, R.L. Gustofson, H. Feng, [et al.] // Mol Endocrinol. – 2008. – Vol. 22. – N. 10. – P. 2250-2259.
184. Ilovayskaya, I.A. Bone metabolism in young women with central hypogonadism is similar or worse than in healthy postmenopausal women / I.A. Ilovayskaya, V.Y. Zektser, L.B. Lazebnik // Gynecol Endocrinol. – 2016. – Vol. 32. – Suppl. 1. – P. 90.
185. Ilovayskaya, I.A. Central hypogonadism in young women is associated with premature ageing / I.A. Ilovayskaya, V.Y. Zektser, L.B. Lazebnik // Gynecol Endocrinol. – 2016. – Vol. 32. – Suppl. 1. – P. 48.
186. Ilovayskaya, I.A. Similarity of female central (hypogonadotropic) hypogonadism and postmenopause. / I.A. Ilovayskaya, V.Y. Zektser, L.B. Lazebnik. // Climacteric. – 2017. – Vol. 20. – N. 4. – P. 356-361.
187. Ilovayskaya, I.A. Stages of reproductive aging and hypogonadotropic hypogonadism: does "central menopause" exist? / I.A. Ilovayskaya, L.B. Lazebnik. // Climacteric. – 2016. – Vol. 19. – Suppl. 1. – P. 43.

188. Ilovayskaya, I.A. STRAW+10 and hypogonadotropic hypogonadism: does "central menopause" exist? / I.A. Ilovayskaya, V.Y. Zektser, A.V. Dreval, L.B. Lazebnik // Proceedings of the 20th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility. – 2015. – P. 111-116.
189. Ilovayskaya, I.A. Ultrasound characteristics of uterus and ovaries in women with hypogonadotropic hypogonadism before and after hormonal therapy / I.A. Ilovayskaya, V.Y. Zektser, N.A. Mazerkina, [et al.] // Gynecol Endocrinol. – 2016. – Vol. 32. – Suppl. 1. – P. 93.
190. Ilovayskaya, I.A. Evaluation of stage of reproductive ageing in women with central (hypogonadotropic) hypogonadism./ I.A. Ilovayskaya, L.B.Lazebnik.// Abstract book of 16th World Congress on Menopause (electronic version). – Vancouver (Canada), 6-9 June 2018. – ID7871.
191. Ilovayskaya, I.A. Signs and biochemical markers of premature aging in women with central (hypogonadotropic) hypogonadism./ I.A. Ilovayskaya, L.B. Lazebnik.// Abstract book of 16th World Congress on Menopause (electronic version). – Vancouver (Canada), 6-9 June 2018. – ID7635.
192. Ilovayskaya, I.A. Fertility restoration in female patients with hypopituitarism. / I.A. Ilovayskaya, T.A. Nazarenko, Y.Z. Zaydieva, L.S. Logutova // Endocrine Abstracts. – 2018. – Vol. 56. – P933.
193. Ilovayskaya, I.A. Women's health maintenance and anti-aging. / I.A. Ilovayskaya. // Congress book of the 16<sup>th</sup> Aesthetic and Anti-aging Medicine World Congress. – Monte-Carlo (Monako), 5-7 April 2018. – P. 95.
194. Iorga, A. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. / A. Iorga, C.M. Cunningham, S. Moazeni, [et al.] // Biol Sex Differ. – 2017. – Vol. 24. – N. 8 (1). – P. 33.
195. Ishunina, T.A. Transcriptional activity of human brain estrogen receptor- $\alpha$  splice variants: evidence for cell type-specific regulation. / T.A. Ishunina, A.A. Sluiter, D.F. Swaab, R.W. Verwer // Brain Res. – 2013. – Vol. 1500. – P. 1-9.
196. Iwasa, T. The roles of kisspeptin and gonadotropin inhibitory hormone in stress-induced reproductive disorders. / T. Iwasa, T. Matsuzaki, K. Yano, [et al.] // Endocr J. – 2018. – Vol. 65. – N. 2. – P. 133-140.

197. Jäger, K. Therapeutic Targeting of Telomerase / K. Jäger, M. Walter // *Genes (Basel)*. – 2016. – Vol. 7. – N. 7. – pii. E39.
198. Javed, A. Female athlete triad and its components: toward improved screening and management. / A. Javed, P.J. Tebben, P.R. Fischer, A.N. Lteif // *Mayo Clin Proc*. – 2013. – Vol. 88. – N. 9. – P. 996-1009.
199. Jia, M. Estrogen receptor alpha and beta in health and disease. / M. Jia, K. Dahlman-Wright, J.Å. Gustafsson // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. – 2015. – Vol. 29. – N. 4. – P. 557-568.
200. Jiménez-Jiménez, F.J. An Update on the Role of Nitric Oxide in the Neurodegenerative Processes of Parkinson's Disease. / F.J. Jiménez-Jiménez, H. Alonso-Navarro, M.T. Herrero, [et al.] // *Curr Med Chem*. – 2016. – Vol. 23. – P. 2666-2679.
201. Kalantaridou, S.N. Corticotropin-releasing hormone, stress and human reproduction: an update. / S.N. Kalantaridou, E. Zoumakis, A. Makrigiannakis, [et al.] // *J Reprod Immunol*. – 2010. – Vol. 85. – N. 1. – P. 33-39.
202. Kannel, W.B. Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. / W.B. Kannel, M.C. Hjortland, P.M. McNamara, T. Gordon // *Ann Int Med*. – 1976. – Vol. 85. – P. 447-452.
203. Karaca, Z. GH and Pituitary Hormone Alterations After Traumatic Brain Injury. / Z. Karaca, F. Tanrıverdi, K. Ünlühızcı, F. Kelestimur // *Prog Mol Biol Transl Sci*. – 2016. – Vol. 138. – P.167-191.
204. Karaca, Z. Sheehan syndrome. / Z. Karaca Z, B.A. Laway, H.S. Dokmetas, [et al.] // *Nat Rev Dis Primers*. – 2016. – N. 2. – P. 16092.
205. Karaca, Z. The management of hypophysitis. / Z. Karaca, F. Kelestimur // *Minerva Endocrinol*. – 2016. – Vol. 41. – N. 3. – P. 390-399.
206. Karamouzis, I. Clinical and diagnostic approach to patients with hypopituitarism due to traumatic brain injury, subarachnoid hemorrhage, and ischemic stroke. / I. Karamouzis, L. Pagano, F. Prodam, [et al.] // *Endocrine*. – 2016. – Vol. 52. – N. 3. – P. 441-450.
207. Karavitaki, N. Management of craniopharyngiomas / N. Karavitaki // *J Endocrinol Invest*. – 2014. – Vol. 37. – N. 3. – P. 219-228.

208. Karges, B. Clinical and molecular genetics of the human GnRH receptor. / B. Karges, W. Karges, N. de Roux // *Hum Reprod Update*. – 2003. – Vol. 9. – N. 6. – P. 523-530.
209. Khan, U.I. Progression from metabolically benign to at-risk obesity in perimenopausal women: a longitudinal analysis of study of women across the nation (SWAN). / U.I. Khan, D. Wang, C.A. Karvonen-Gutierrez, [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2014. – Vol. 99. – N. 7. – P. 2516-2525.
210. Khare, S. Primary (autoimmune) hypophysitis: a single centre experience. / S. Khare, V.S. Jagtap, S.R. Budyal, [et al.] // *Pituitary*. – 2015. – Vol. 18. – N. 1. – P. 16-22.
211. Kilic, S. Effect of non-oral estrogen on risk markers for metabolic syndrome in early surgically menopausal women. / S. Kilic, N. Yilmaz, G. Erdogan, [et al.] // *Climacteric*. – 2010. – Vol. 13. – N. 1. – P. 55-62.
212. Kiliçli F. Sheehan's syndrome. / F. Kiliçli, H.S. Dokmetas, F. Acibucu // *Gynecol Endocrinol*. – 2013. – Vol. 29. – N. 4. – P. 292-295.
213. Kim J.H. The role of estrogen in adipose tissue metabolism: insights into glucose homeostasis regulation. / J.H. Kim, H.T. Cho, Y.J. Kim.// *Endocr J*. – 2014. – Vol. 61. – N. 11. – P. 1055-1067.
214. Kim, H.G. The role of CHD7 and the newly identified WDR11 gene in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. / H.G. Kim, L.C. Layman // *Mol Cell Endocrinol*. – 2011. – Vol. 346. – N. 1-2. – P. 74-83.
215. Kim, H.J. Uterine Development After Estrogen Replacement Therapy in Women with Different Etiologies of Primary Hypogonadism. / H.J. Kim, D.Y. Lee, B.K. Yoon, D. Choi.// *J Pediatr Adolesc Gynecol*. – 2016. – Vol. 29. – N. 4. – P. 344-7.
216. Kim, T. Translational control of gene expression in the gonadotrope. / T. Kim, M.H. Do, M.A. Lawson // *Mol Cell Endocrinol*. – 2014. – Vol. 385. – N. (1-2). – P. 78-87.
217. Klose, M. Patient reported outcome in posttraumatic pituitary deficiency: results from The Danish National Study on posttraumatic hypopituitarism. / M. Klose, K.

- Stochholm, J. Janukonyté [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2015. Vol. 172. – N. 6. – P. 753-762.
218. Kolovou, G.D. Body mass index, lipid metabolism and estrogens: their impact on coronary heart disease. / G.D. Kolovou, V. Kolovou, P.M. Kostakou, S. Mavrogeni // *Curr Med Chem.* – 2014. – Vol. 21. – P. 3455-3465.
219. Korol, D.L. Estrogens and cognition: Friends or foes?; An evaluation of the opposing effects of estrogens on learning and memory. / D.L. Korol, S.L. Pisani // *Horm Behav.* – 2015. – Vol. 74. – P. 105-115.
220. Kuba, V.M. Dydrogesterone does not reverse the cardiovascular benefits of percutaneous estradiol. / V.M. Kuba, M.A. Teixeira, R.M. Meirelles, [et al.]// *Climacteric.* – 2013. – Vol. 16. – N. 1. – P. 54-61.
221. Kwakowsky, A. Effect of Estradiol on Neurotrophin Receptors in Basal Forebrain Cholinergic Neurons: Relevance for Alzheimer's Disease. / A. Kwakowsky, M.R. Milne, H.J. Waldvogel, R.L. Faull // *Int J Mol Sci.* – 2016. – Vol. 17(12) – pii: E2122.
222. Kyriakakis, N. Pituitary dysfunction following cranial radiotherapy for adult-onset nonpituitary brain tumours. / N. Kyriakakis, J. Lynch, S.M. Orme, [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2016. – Vol. 84. – N. 3. – P. 372-379.
223. Kyriakidis, M. Functional hypothalamic amenorrhea: leptin treatment, dietary intervention and counselling as alternatives to traditional practice – systematic review. / Kyriakidis M, Caetano L, Anastasiadou N, [et al.]. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2016. – Vol. 198. – P. 131-7.
224. Langrand, C. Hypothalamo-pituitary sarcoidosis: a multicenter study of 24 patients / C. Langrand, H. Bihan, G. Raverot, [et al.] // *QJM.* – 2012. – Vol. 105. – N. 10. – P. 981-995.
225. Lapidus, L. Menopausal age and risk of cardiovascular disease and death. A 12-year follow-up of participants in the population study in Gothenburg, Sweden. / L. Lapidus, C. Bengtsson, O. Lindquist // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 1985. – Suppl. 130. – P. 37-41.

226. Li, S. Age at natural menopause in relation to all-cause and cause-specific mortality in a follow-up study of US black women. / S. Li, L. Rosenberg, L.A. Wise, [et al.] // *Maturitas*. – 2013. – Vol. 75. – N 3. – P. 246-252.
227. Li, X. Safety and efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy and stereotactic radiosurgery for treatment of pituitary adenomas: A systematic review and meta-analysis. / X. Li, Y. Li, Y. Cao, [et al.] // *J Neurol Sci*. – 2017. – Vol. 372. – P. 110-116.
228. Liang, L. Estrogen regulates expression of osteoprotegerin and RANKL in human periodontal ligament cells through estrogen receptor beta. / L. Liang, J.F. Yu, Y. Wang, Y. Ding // *J Periodontol*. – 2008. – Vol. 79. – N. 9. – P. 1745-1751.
229. Lim, H.S. Hypertension and age at onset of natural menopause in Korean postmenopausal women: Results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2008-2013). / Lim H.S., Kim T.H., Lee H.H., [et al.] // *Maturitas*. – 2016. – Vol. 90. – P. 17-23.
230. Limouzin-Lamothe, M.A. Quality of life after the menopause: influence of hormonal replacement therapy. / M.A. Limouzin-Lamothe, N. Mairon, C.R. Joyce, M. Le Gal // *Am J Obstet Gynecol* – 1994. – Vol. 170. – P. 618-624.
231. Liu, X Regulation of Estrogen Receptor  $\alpha$  Expression in the Hypothalamus by Sex Steroids: Implication in the Regulation of Energy Homeostasis. / X. Liu, H. Shi // *Int J Endocrinol*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 949085.
232. Livadas, S. Control of the onset of puberty. / S. Livadas, G.P. Chrousos // *Curr Opin Pediatr*. – 2016. – Vol. 28. – N. 4. – P. 551-558.
233. Lobachev, A.N. Role of mitochondrial processes in the development and aging of organism. / A.N. Lobachev. // *Aging and cancer. Chemical abstracts*. – 1979. – Vol. 91. – N. 25. – P. 91.
234. Lobo, R.A. What the future holds for women after menopause: where we have been, where we are, and where we want to go. / R.A. Lobo // *Climacteric*. – 2014. – Vol. 17. – Suppl. 2. – P. 12-17.
235. Loktionova A.S. Diagnostic value LH and FSH levels in female patients with central hypogonadism. / A.S. Loktionova, N.G. Eneva, A.A. Glazkov, [et al.] // *Abstract*

- book of 18th World Congress of ISGE, 2018. – ID 7000.  
<http://isge2018.isgesociety.com/wp-content/app/abs/links/text.php?id=7000>
236. Lou, C. Menopause is associated with lumbar disc degeneration: a review of 4230 intervertebral discs. / C. Lou, H.L. Chen, X.Z. Feng, [et al.] // *Climacteric*. – 2014. – Vol. 17. – N. 6. – P. 700-704.
237. Luo, Q. Leptin/leptinR-kisspeptin/kiss1r-GnRH pathway reacting to regulate puberty onset during negative energy balance. / Q. Luo, W. Li, M. Li, [et al.] // *Life Sci*. – 2016. – Vol. 153. – P. 207-212.
238. Maciejczyk, M. Oxidative stress, mitochondrial abnormalities and antioxidant defense in Ataxia-telangiectasia, Bloom syndrome and Nijmegen breakage syndrome. / M. Maciejczyk, B. Mikoluc, B. Pietrucha, [et al.] // *Redox Biol*. – 2016. – N. 11. – P. 375-383.
239. Maione, L. Genetic counseling for congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome: new challenges in the era of oligogenism and next-generation sequencing. / L. Maione, A.A. Dwyer, B. Francou, [et al.] // *Eur J Endocrinol*. – 2018. – Vol. 178. – N. 3. – P. R55-R80.
240. Manson, J.E. Reproductive Health as a Marker of Subsequent Cardiovascular Disease: The Role of Estrogen. / J.E. Manson, T.K. Woodruff // *JAMA Cardiol*. – 2016. – N. 1(7). – P. 776-777.
241. Manukhina, E.B. Intermittent hypoxia training protects cerebrovascular function in Alzheimer's disease. / E.B. Manukhina, H.F. Downey, X. Shi, R.T. Mallet // *Exp Biol Med (Maywood)*. – 2016. – Vol. 241. – N. 12. – P. 1351-1363.
242. Marsh, C.A. Primary amenorrhea: diagnosis and management. / C.A. Marsh, F.W. Grimstad // *Obstet Gynecol Surv*. – 2014. – Vol. 69. – N. 10. – P. 603-12.
243. Matsuzaki, S. A case of acute Sheehan's syndrome and literature review: a rare but life-threatening complication of postpartum hemorrhage. / S Matsuzaki, M. Endo, Y. Ueda, [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2017. – Vol. 17. – P. 188.
244. Mauvais-Jarvis, F. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. / F. Mauvais-Jarvis, D.J. Clegg, A.L. Hevener // *Endocr Rev*. – 2013. – Vol. 34. – N. 3. – P. 309-338.

245. Mazer, N.A. Interaction of estrogen therapy and thyroid hormone replacement in postmenopausal women. / N.A. Mazer // *Thyroid*. – 2004. – Vol. 14. – Suppl. 1. – S27-S34.
246. Mazziotti, G. Pituitary diseases and bone. / G. Mazziotti, S. Chiavistelli, A. Giustina // *Endocrinol Metab Clin North Am*. – 2015. – Vol. 44. – N. 1. – P.171-180.
247. McEwen, B.S. 60 years of neuroendocrinology: Redefining neuroendocrinology; stress, sex and cognitive and emotional regulation. / B.S. McEwen, J.D. Gray, C. Nasca // *J Endocrinol*. – 2015. – Vol. 226. – N. 2. – T67-T83.
248. Meczekalski, B. Functional hypothalamic amenorrhea: current view on neuroendocrine aberrations. / B. Meczekalski, A. Podfigurna-Stopa, A. Warenik-Szymankiewicz, A.R. Genazzani. // *Gynecol Endocrinol*. – 2008. – Vol. 24. – N. 1. – P. 4-11.
249. Meczekalski, B. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. / B. Meczekalski, K. Katulski, A. Czyzyk, [et al.] // *J Endocrinol Invest*. – 2014. – Vol. 37. – N. 11. – P. 1049-1056.
250. Melmed, S. *Williams Textbook of Endocrinology*. / S. Melmed, K.S. Polonsky, P.R. Larsen, H.M. Kronenberg – 13th Edition. – NY: Elsevier, 2016. – 1936 p.
251. Messinis, I.E. Novel aspects of the endocrinology of the menstrual cycle. / I.E. Messinis, C.I. Messini, K. Dafopoulos // *Reprod Biomed Online*. – 2014. – Vol. 28. – N. 6. – P. 714-722.
252. Miller, K.K. Androgen deficiency: effects on body composition. / K.K. Miller.// *Pituitary*. – 2009. – Vol. 12. – N. 2. – P. 116-24.
253. Miller, K.K. Androgens and bone density in women with hypopituitarism. / K.K. Miller, B.M. Biller, J. Hier, [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2002. – Vol. 87. – N. 6. – P. 2770-2776.
254. Minelli, C. Benefits and harms associated with hormone replacement therapy: clinical decision analysis / C. Minelli, K.R. Abrams, A.J. Sutton, N.J. Cooper // *BMJ*. – 2004. – Vol. 328. – P. 371-376.
255. Minniti, G. Stereotactic radiotherapy and radiosurgery for non-functioning and secreting pituitary adenomas. / G. Minniti, E. Clarke, C. Scaringi, R.M. Enrici // *Rep Pract Oncol Radiother*. – 2016. – Vol. 21. – N. 4. – P. 370-378., 47

256. Miquel, J. Mitochondrial role in cell aging. / J. Miquel, A.C. Economos, J. Fleming, [et al.] // *Exp Gerontol.* – 1980. – Vol. 15. – P. 575-591.
257. Miraoui, H. Mutations in FGF17, IL17RD, DUSP6, SPRY4, and FLRT3 are identified in individuals with congenital hypogonadotropic hypogonadism. / H. Miraoui, A.A. Dwyer, G.P. Sykiotis, [et al.] // *Am J Hum Gen.* – 2013. – Vol. 92. – N. 5. – P. 725-743.
258. Misra, M. Neuroendocrine mechanisms in athletes. / M. Misra // *Handb Clin Neurol.* – 2014. – Vol. 124. – P. 373-386.
259. Monteleone, P. Cortisol awakening response in patients with anorexia nervosa or bulimia nervosa: relationships to sensitivity to reward and sensitivity to punishment. / P. Monteleone, P. Scognamiglio, A.M. Monteleone, [et al.] // *Psychol Med.* – 2014. – Vol. 44. – N. 12. – P. 2653-2660.
260. Morry, J. Oxidative stress in cancer and fibrosis: Opportunity for therapeutic intervention with antioxidant compounds, enzymes, and nanoparticles. / J. Morry, W. Ngamcherdtrakul, W. Yantasee // *Redox Biol.* – 2016. – N. 11. – P. 240-253.
261. Mott, N.N. Characterisation of human oestrogen receptor beta (ER $\beta$ ) splice variants in neuronal cells. / N.N. Mott, T.R. Pak // *J Neuroendocrinol.* – 2012. – Vol. 24. – N. 10. – P. 1311-1321.
262. Muka, T. 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. / T. Muka, C. Oliver-Williams, S. Kunutsor, [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2016. – Vol. 1. – N 7. – P. 767-776.
263. Muka, T. Estrogen receptor  $\beta$  actions in the female cardiovascular system: A systematic review of animal and human studies. / T. Muka, K.G. Vargas, L. Jaspers // *Maturitas.* – 2016. – Vol. 86. – P. 28-43.
264. Muroi, Y. A novel neuropeptide Y neuronal pathway linking energy state and reproductive behavior. / Y. Muroi, T. Ishii // *Neuropeptides.* – 2016. – Vol. 59. – P. 1-8.

265. Nastri, C.O. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. / C.O. Nastri, L.A. Lara, R.A. Ferriani, [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – Vol. (6). – CD009672.
266. Nestor, C.C. Cross-talk between reproduction and energy homeostasis: central impact of estrogens, leptin and kisspeptin signaling. / C.C. Nestor, M.J. Kelly, O.K. Rønnekleiv // *Horm Mol Biol Clin Investig.* – 2014. – Vol. 17. – N. 3. – P. 109-128.
267. Nilsson, O. Endocrine regulation of the growth plate. / O. Nilsson, R. Marino, F. De Luca, [et al.] // *Horm Res.* – 2005. – Vol. 64. – N. 4. – P. 157-165.
268. O'Donnell, E. Impaired vascular function in physically active premenopausal women with functional hypothalamic amenorrhea is associated with low shear stress and increased vascular tone. / E. O'Donnell, J.M. Goodman, S. Mak, P.J. Harvey. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 99. – N. 5. – P. 1798- 806.
269. Olson, M.B. Symptoms, myocardial ischaemia and quality of life in women: results from the NHLBI-sponsored WISE Study. / M.B. Olson, S.F. Kelsey, K. Matthews, [et al.]. // *Eur Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – N. 16. – P. 1506-14.
270. Orita, M. Detection of polymorphisms of human DNA by gel electrophoresis as single-strand conformation polymorphisms. / M. Orita, H. Iwahana, H. Kanazawa, [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1989. – Vol. 86. – N. 8. – P. 2766-2770.
271. Ofosu, W.A. The role of oestrogen receptor beta (ER $\beta$ ) in the aetiology and treatment of type 2 diabetes mellitus. / W.A. Ofosu, D. Mohamed, O. Corcoran, O.O. Ojo // *Curr Diabetes Rev.* – 2018. – Vol. 14. – P. 345-351.
272. Palacios, S. Progestogen safety and tolerance in hormonal replacement therapy. / S. Palacios, A. Mejía. // *Expert Opin Drug Saf.* – 2016. – Vol. 15. – N. 11. – P. 1515-1525.
273. Pandaranandaka, J. Differential effects of exogenous and endogenous estrogen on anxiety as measured by elevated T-maze in relation to the serotonergic system / J. Pandaranandaka, S. Poonyachoti, S. Kalandakanond-Thongsong // *Behav Brain Res.* – 2009. – Vol. 198. – N. 1. – P. 142-148.
274. Park H.K. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism / H.K. Park, R.S. Ahima // *Metabolism.* – 2015. – Vol. 64. – N. 1. – P. 24-34.

275. Paterni, I. Estrogen receptors alpha (ER $\alpha$ ) and beta (ER $\beta$ ): subtype-selective ligands and clinical potential / I. Paterni, C. Granchi, J.A. Katzenellenbogen, F. Minutolo // *Steroids*. – 2014. – Vol. 90. – P. 13-29.
276. Pekic, S. Diagnosis of endocrine disease: Expanding the cause of hypopituitarism. / S. Pekic, V. Popovic // *Eur J Endocrinol*. – 2017. – Vol. 176. – N. 6. – P. R269-R282.
277. Pelusi, C. Endocrine dysfunction in hereditary hemochromatosis. / C. Pelusi, D.I. Gasparini, N. Bianchi, R. Pasquali // *J Endocrinol Invest*. – 2016. – Vol. 39. – N. 8. – P. 837-847.
278. Pentz, I. Functional hypothalamic amenorrhea and its psychological correlates: a controlled comparison. / I. Pentz, S. Nakić Radoš // *J Reprod Infant Psychol*. – 2017. – Vol. 35. – N. 2. – P. 137-149.
279. Pereira, A.M. Treatment of nonfunctioning pituitary adenomas: what were the contributions of the last 10 years? A critical view. / A.M. Pereira, N.R. Biermasz // *Ann Endocrinol (Paris)*. – 2012. – Vol. 73. – N. 2. – P. 111-116.
280. Peri, A. Neuroprotective effects of estrogens: the role of cholesterol. / A. Peri // *J Endocrinol Invest*. – 2016. – Vol. 39. – N. 1. – P. 11-18.
281. Pines, A. Alzheimer's disease, menopause and the impact of the estrogenic environment. / A. Pines // *Climacteric*. – 2016. – Vol. 19. – N. 5. – P. 430-432.
282. Pinto, M. Mechanisms linking mtDNA damage and aging / M. Pinto, C.T. Moraes // *Free Radic Biol Med*. – 2015. – Vol. 85. – P. 250-258.
283. Pitkin, J. Continuous combined hormone replacement therapy relieves climacteric symptoms and improves health-related quality of life in early postmenopausal women. / J. Pitkin, V.P. Smetnik, P. Vadász, [et al.]; Indivina 321 Study Group // *Menopause Int*. – 2007. – Vol. 13. – N. 3. – P. 116-123.
284. Plant, M.T. The hypothalamo-pituitary-gonadal axis. / M.T. Plant // *J Endocrinol*. – 2015. – Vol. 226. – N. 2. – P. T41-T54.
285. Polotsky, H.N. Metabolic implications of menopause. / H.N. Polotsky, A.J. Polotsky // *Semin Reprod Med*. – 2010. – Vol. 28. – N5. – P. 426-434.

286. Prokai, D. Neuroprotection via Reduction in Stress: Altered Menstrual Patterns as a Marker for Stress and Implications for Long-Term Neurologic Health in Women. / D. Prokai, S.L. Berga // *Int J Mol Sci.* – 2016. – Vol. 17. – N. 12. – pii: E2147.
287. Quaynor, S.D. Targeted next generation sequencing approach identifies eighteen new candidate genes in normosmic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. / S.D. Quaynor, M.E. Bosley, C.G. Duckworth, [et al.] // *Mol Cell Endocrinol.* – 2016. – Vol. 437. – P. 86-96.
288. Raftogianni, A. Deciphering the Contributions of CRH Receptors in the Brain and Pituitary to Stress-Induced Inhibition of the Reproductive Axis. / A. Raftogianni, L.C. Roth, D. García-González // *Front Mol Neurosci.* – 2018. – Vol. 11. – P. 305.
289. Rech, CM. Low testosterone levels are associated with endothelial dysfunction in oophorectomized early postmenopausal women. / C.M. Rech, R. Clapauch, Md. de Souza, E. Bouskela // *Eur J Endocrinol.* – 2016. – Vol.174. – N. 3. – P. 297-306.
290. Reddy Kilim, S. A comparative study of lipid profile and oestradiol in pre- and post-menopausal women. / S. Reddy Kilim, S.R.Chandala // *J Clin Diagn Res.* – 2013. – Vol. 7. – N. 8. – P. 1596-1598.
291. Rees, M. EMAS position statements and clinical guides. / M. Rees // *Maturitas.* – 2014. – Vol. 77. – N. 4. – P. 303-304.
292. Rendina, D.N. Precipitous Dehydroepiandrosterone Declines Reflect Decreased Physical Vitality and Function. / D.N. Rendina, C.D. Ryff, C.L.Coe. // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2017. – Vol. 72. – N. 6. – P. 747-753.
293. Reslan, O.M. Vascular effects of estrogenic menopausal hormone therapy. / O.M. Reslan, R.A. Khalil // *Rev Recent Clin Trials.* – 2012. – Vol. 7. – N. 1. – P. 47–70.
294. Rettberg, J.R. Estrogen: a master regulator of bioenergetic systems in the brain and body. / J.R. Rettberg, J. Yao, R.D. Brinton // *Front Neuroendocrinol.* – 2014. – Vol. 35. – N. 1. – P. 8-30.
295. Roberts, H. Managing the menopause: An update. / H. Roberts, M. Hickey // *Maturitas.* – 2016. – Vol. 86. – P. 53-58.

296. Robin, G. Polycystic Ovary-Like Abnormalities (PCO-L) in women with functional hypothalamic amenorrhea. / G. Robin, C. Gallo, S. Catteau-Jonard, [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97. – N. 11. – P. 4236–43.
297. Rocca, W.A. Oophorectomy, estrogen, and dementia: a 2014 update / W.A. Rocca, B.R. Grossardt, L.T. Shuster // *Mol Cell Endocrinol.* – 2014. – Vol. 389. – N. 1-2. – P. 7-12.
298. Rossmanith, W.G. Pituitary gonadotropin responsiveness to repeated gonadotropin releasing hormone (GnRH) stimulations in patients with chronic anovulation. / W.G. Rossmanith, S. Schramm, R. Benz, C. Lauritzen // *Gynecol Endocrinol.* – 1991. – Vol. 5. – P. 185-196.
299. Rudolph, L.M. Actions of Steroids: New Neurotransmitters. / L.M. Rudolph, C.A. Cornil, M.A. Mittelman-Smith, [et al.] // *J Neurosci.* – 2016. – Vol. 36 (45). – P. 11449-11458.
300. Salpeter, S.R. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. / S.R. Salpeter, J.M. Walsh, T.M. Ormiston, [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2006. – Vol. 8. – N. 5. – P. 538-554.
301. Santoro, N. Reproductive Hormones and the Menopause Transition. / N. Santoro, E.S. Taylor // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2011. – Vol. 38. – N. 3. – P. 455-466.
302. Santoro, N. Update in hyper- and hypogonadotropic amenorrhea. / N. Santoro // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 96. – N. 11. – P. 3281-3288.
303. Sarrel, P.M. Hormone replacement therapy in young women with surgical primary ovarian insufficiency. / P.M. Sarrel, S.D. Sullivan, L.M. Nelson // *Fertil Steril.* – 2016. – Vol. 106. – N. 7. – P. 1580-1587.
304. Scheid, J.L. Menstrual irregularities and energy deficiency in physically active women: the role of ghrelin, PYY and adipocytokines. / J.L. Scheid, M.J. De Souza // *Med Sport Sci.* – 2010. – Vol. 55. – P. 82-102.
305. Schliep, K.C. Perceived stress, reproductive hormones, and ovulatory function: a prospective cohort study. / K.C. Schliep, S.L. Mumford, C.J. Vladutiu, [et al.] // *Epidemiology.* – 2015. – Vol. 26. – N. 2. – P. 177-184.

306. Schneider, C. Risk of cardiovascular outcomes in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. / C. Schneider, S.S. Jick, C.R. Meier // *Climacteric*. – 2009. – Vol. 12. – N. 5. – P. 445-453.
307. Schneider, H.J. Endocrine dysfunction in patients operated on for non-pituitary intracranial tumors. / H.J. Schneider, S. Rovere, G. Corneli, [et al.] // *Eur J Endocrinol*. – 2006. – Vol. 155. – N. 4. – P. 559-566.
308. Schulz, K.M. The organizing actions of adolescent gonadal steroid hormones on brain and behavioral development. / K.M. Schulz, C.L. Sisk // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2016. – Vol. 70. – P. 148-158.
309. Schwarting, G.A. Gonadotropin-releasing hormone neuronal migration. / G.A. Schwarting, M.E. Wierman, S.A. Tobet // *Semin Reprod Med*. – 2007. – Vol. 25. – N. 5. – P. 305-312.
310. Scott, E. Estrogen neuroprotection and the critical period hypothesis. / E. Scott, Q.G. Zhang, R. Wang, [et al.] // *Front Neuroendocrinol*. – 2012. – Vol. 33. – N. 1. – P. 85-104.
311. Semple, R.K. The recent genetics of hypogonadotropic hypogonadism – novel insights and new questions. / R.K. Semple, A.K. Topaloglu // *Clin Endocrinol*. – 2010. – Vol. 72. – N. 4. – P. 427-435.
312. Shadyab, A.H. Ages at menarche and menopause and reproductive lifespan as predictors of exceptional longevity in women: the Women's Health Initiative. / A.H. Shadyab, C.A. Macera, R.A. Shaffer, [et al.] // *Menopause*. – 2017. – Vol. 24. – N. 1. – P. 35-44.
313. Shao, S. Clinical features and analysis in 1385 Chinese patients with pituitary adenomas. / S. Shao, X. Li. // *J Neurosurg Sci*. – 2013. – Vol. 57. – N. 3. – P. 267-275.
314. Sheehan, J.P. Gamma Knife radiosurgery for the management of nonfunctioning pituitary adenomas: a multicenter study. / J.P. Sheehan, R.M. Starke, D. Mathieu, [et al.] // *J Neurosurg*. – 2013. – Vol. 119. – N. 2. – P. 446-456.
315. Sherlock, M. Mortality in patients with pituitary disease. / M. Sherlock, J. Ayuk, J.W. Tomlinson, [et al.] // *Endocr Rev*. – 2010. – Vol. 31. – N. 3. – P. 301-42

316. Shifren, J.L. Androgens in postmenopausal women: a review. / J.L. Shifren, S.R.Davis. // *Menopause*. – 2017. – Vol. 24. – N. 8. – P. 970-979.
317. Shufelt, C.L. Hormone therapy dose, formulation, route of delivery, and risk of cardiovascular events in women: findings from the Women's Health Initiative Observational Study. / C.L. Shufelt, C.N. Merz, R.L. Prentice [et al.] // *Menopause*. – 2014. – Vol. 21. – N. 3. – P. 260-266.
318. Shuster, L.T. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. / L.T. Shuster, D.J. Rhodes, B.S. Gostout, [et al.] // *Maturitas*. – 2010 – Vol. 65. – N.2. – P. 161-166.
319. Siddiqui, A.N. Neuroprotective Role of Steroidal Sex Hormones: An Overview. / A.N. Siddiqui, N. Siddiqui, R.A. Khan, [et al.] // *CNS Neurosci Ther*. – 2016. – Vol. 22. – N. 5. – P. 342-350.
320. Simon, J.A. Venous thromboembolism and cardiovascular disease complications in menopausal women using transdermal versus oral estrogen therapy. / J.A. Simon, F. Laliberté, M.S. Duh // *Menopause*. – 2016. – Vol. 23. – N. 6. – P. 600-610.
321. Soni, M. Premature ovarian insufficiency and neurological function. / M. Soni, E. Hogervorst // *Minerva Endocrinol*. – 2014. – Vol. 39. – N. 3. – P. 189-199.
322. Soules, M.R. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). / M.R. Soules, S. Sherman, E. Parrott, [et al.] // *Climacteric*. – 2001. – N 4. – P. 267-272.
323. Sowińska-Przepiera, E. Bone mineral density in girls with functional hypothalamic amenorrhea subjected to estroprogestagen treatment – a 4-year prospective study. / E. Sowińska-Przepiera, K. Chełstowski, Z. Friebe, A. Syrenicz // *Gynecol Endocrinol*. – 2011. – Vol. 27. – N. 11. – P. 966-970.
324. Stanczyk, F.Z. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. / F.Z. Stanczyk, J.P. Hapgood, S. Winer, D.R. Mishell Jr // *Endocr Rev*. – 2013. – Vol. 34. – N. 2. – P. 171-208.
325. Stevenson, J.C. Oral estradiol and dydrogesterone combination therapy in postmenopausal women: review of efficacy and safety. / J.C. Stevenson, N. Panay, C. Pexman-Fieth // *Maturitas*. – 2013. – Vol. 76. – N.1. – P. 10-21.

326. Sullivan, S.D. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. / S.D. Sullivan, P.M. Sarrel, L.M. Nelson // *Fertil Steril.* – 2016. – Vol. 106. – N. 7. – P. 1588-1599.
327. Svejme, O. Early menopause and risk of osteoporosis, fracture and mortality: a 34-year prospective observational study in 390 women. / O. Svejme, H.G. Ahlborg, J.Å. Nilsson, M.K. Karlsson // *BJOG.* – 2012. – Vol. 119. – N 7. – P. 810-816., 69
328. Szczepanowska, K. Different faces of mitochondrial DNA mutators. / K. Szczepanowska, A. Trifunovic // *Biochim Biophys Acta.* – 2015. – Vol. 1847. – N. 11. – P. 1362-1372.
329. Tanmahasamut, P. Causes of primary amenorrhea: a report of 295 cases in Thailand. / P. Tanmahasamut, M. Rattanachaiyanont, C. Dangrat, [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2012. – Vol. 38. – N. 1. – P. 297-301.
330. Taku, N. Time Dependence of Radiation-induced Hypothalamic-Pituitary Axis Dysfunction in Adults Treated for Non-pituitary, Intracranial Neoplasms. / N. Taku, M. Gurnell, N. Burnet, R. Jena // *Clin Oncol (R Coll Radiol).* – 2017. – Vol. 29. – N. 1. – P. 34-41.
331. Tanriverdi, F. Neuroendocrine Disturbances after Brain Damage: An Important and Often Undiagnosed Disorder. / F. Tanriverdi, F. Kelestimur // *J Clin Med.* – 2015. – Vol. 4. – N. 5. – P. 847-857.
332. Taylor, H.S. Effects of Oral vs Transdermal Estrogen Therapy on Sexual Function in Early Postmenopause: Ancillary Study of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). / H.S. Taylor, A. Tal, L. Pal, [et al.] // *JAMA Intern Med.* – 2017. – Vol. 177. – N. 10. – P. 1471-1479.
333. Tena-Sempere, M. Interaction between energy homeostasis and reproduction: central effects of leptin and ghrelin on the reproductive axis. / M. Tena-Sempere // *Horm Metab Res.* – 2013. – Vol. 45. – N. 13. – P. 919-927.
334. Thompson, I.R. GnRH pulse frequency-dependent differential regulation of LH and FSH gene expression. / I.R. Thompson, U.B. Kaiser // *Mol Cell Endocrinol.* – 2014. – Vol. 385. – N. (1-2). – P. 28-35.

335. Thurston, R. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. / R. Thurston, H. Joffe // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2011. – Vol. 38. – P. 489-501.
336. Thurston, R.C. Are vasomotor symptoms associated with alterations in hemostatic and inflammatory markers? Findings from the Study of Women's Health Across the Nation. / R.C. Thurston, S.R. Khoudary, K. Sutton-Tyrrell, [et al.] // *Menopause.* – 2011. – Vol. 15. – P. 1044-1051.
337. Thurston, R.C. History of hot flashes and aortic calcification among postmenopausal women. / R.C. Thurston, L.H. Kuller, D. Edmundowicz, K.A. Matthews // *Menopause.* – 2010. – Vol. 17. – P. 256-261.
338. Thurston, R.C. Hot flashes and cardiac vagal control: a link to cardiovascular risk? / R.C. Thurston, I.C. Christie, K.A. Matthews // *Menopause.* – 2010. – Vol. 17. – P. 456-461.
339. Thurston, R.C. Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. / R.C. Thurston, K. Sutton-Tyrrell, S.A. Everson-Rose, [et al.] // *Menopause.* – 2011. – Vol. 18. – P. 352-358.
340. Thurston, R.C. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. / R.C. Thurston, K. Sutton-Tyrrell, S.A. Everson-Rose, [et al.] // *Circulation.* – 2008. Vol. 118. – P. 1234-1240.
341. Thurston, R.C. Vasomotor symptoms and insulin resistance in the Study of Women's Health Across the Nation. // R.C. Thurston, R. Samar, E.I. Khoudary, [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97. – P. 3487-3494.
342. Tonsfeldt, K.J. Clocks on top: the role of the circadian clock in the hypothalamic and pituitary regulation of endocrine physiology. / K.J. Tonsfeldt, P.E. Chappell // *Mol Cell Endocrinol.* – 2012. – Vol. 349. – N. 1. – P. 3-12.
343. Topaloğlu, A.K. Update on the Genetics of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. / A.K. Topaloğlu // *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* – 2017. – Vol. 9 (Suppl 2). – P. 113-122.
344. Topaloglu, A.K. Genetics of Hypogonadotropic Hypogonadism. / A.K. Topaloglu, L.D.Kotan // *Endocr Dev.* – 2016. – Vol. 29. – P. 36-49

345. Traboulsi, W. Prokineticins in central and peripheral control of human reproduction. / W. Traboulsi, S. Brouillet, F. Sergent, [et al.] // *Horm Mol Biol Clin Investig.* – 2015. – Vol. 24. – N. 2. – P. 73-81.
346. Tranah, G.J. Postmenopausal hormones and sleep quality in the elderly: a population based study. / G.J. Tranah, N. Parimi, T. Blackwell, [et al.] // *MC Womens Health.* – 2010. – Vol. 10. – P. 15.
347. Trenti, A. Estrogen, Angiogenesis, Immunity and Cell Metabolism: Solving the Puzzle. / A. Trenti, S. Tedesco, C. Boscaro, [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19(3). – pii: E859.
348. Tsilchorozidou, T. Uterus size and ovarian morphology in women with isolated growth hormone deficiency, hypogonadotropic hypogonadism and hypopituitarism. / T. Tsilchorozidou, G.S. Conway. // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2004. – Vol. 61. – N. 5. – P. 567-72.
349. Tudek, B. Involvement of oxidatively damaged DNA and repair in cancer development and aging. / B. Tudek, A. Winczura, J. Janik, [et al.] // *Am J Transl Res.* – 2010. – Vol. 2. – N. 3. – P. 254-284.
350. Tuppurainen, M. Effects of continuous combined hormone replacement therapy and clodronate on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women - a 5-year follow-up. / M. Tuppurainen, K. Härmä, M. Komulainen, [et al.] // *Maturitas.* – 2010. – Vol. 66. – N. 4. – P. 423-430.
351. Tzur, T. The role of local estrogen therapy in the management of pelvic floor disorders. / T. Tzur, D. Yohai, A.Y. Weintraub // *Climacteric.* – 2016. – Vol. 19. – N. 2. – P. 162-171.
352. Uchoa, M.F. Interactions between inflammation, sex steroids, and Alzheimer's disease risk factors. / M.F. Uchoa, V.A. Moser, C.J. Pike // *Front Neuroendocrinol.* – 2016. – Vol. 43. – P. 60-82.
353. Utiger, RD. Estrogen, thyroxine binding in serum, and thyroxine therapy. / R.D. Utiger // *N Engl J Med.* – 2001. – Vol. 344. – N. (23). – P. 1784-1785.
354. Uzum, G. Pre- and post-estrogen administration in global cerebral ischemia reduces blood-brain barrier breakdown in ovariectomized rats. / G. Uzum, N. Bahçekapılı, A.K. Baltacı, [et al.] // *Acta Physiol Hung.* – 2015. – Vol. 102. – N. 1. – P. 60-66.

355. Vargas, K.G. The functions of estrogen receptor beta in the female brain: A systematic review. / K.G. Vargas, J. Milic, A. Zaciragic, [et al.] // *Maturitas*. – 2016. – Vol. 93. – P. 41-57.
356. Vermeulen, A. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. / A. Vermeulen, L. Verdonck, J.M. Kaufman // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1999. – Vol. 84. – N. 10. – P. 3666-3672.
357. Vezzoli, V. The complex genetic basis of congenital hypogonadotropic hypogonadism. / V. Vezzoli, P. Duminuco, I. Bassi [et al.] // *Minerva Endocrinol*. – 2016. – Vol. 41. – N. 2. – P. 223-239.
358. Villa, A. Estrogens, Neuroinflammation, and Neurodegeneration / A. Villa, E. Vegeto, A. Poletti, A. Maggi // *Endocr Rev*. – 2016. – Vol. 37. – N. 4. – P. 372-402.
359. Wagner, K.H. Biomarkers of Aging: From Function to Molecular Biology. / K.H. Wagner, D. Cameron-Smith, B. Wessner, B. Franzke // *Nutrients*. – 2016. – Vol. 8. – N. 6. – pii. E338.
360. Wang, C.H. Oxidative stress response elicited by mitochondrial dysfunction: implication in the pathophysiology of aging. / C.H. Wang, S.B. Wu, Y.T. Wu, Y.H. Wei // *Exp Biol Med (Maywood)*. – 2013. Vol. 238. – N. 5. – P. 450-460.
361. Wang, N. Follicle-Stimulating Hormone, Its Association with Cardiometabolic Risk Factors, and 10-Year Risk of Cardiovascular Disease in Postmenopausal Women. / N. Wang, H. Shao, Y. Chen, [et al.] // *J Am Heart Assoc*. 2017 Aug 30;6(9). pii: e005918.
362. Werneke, U. The stability of the factor structure of the General Health Questionnaire. / U. Werneke, D.P. Goldberg, I. Yalcin, B.T. Ustun. // *Psychological Medicine*. – 2000. – Vol. 30. – P. 823-9.
363. Wierman, M.E. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neuron migration: initiation, maintenance and cessation as critical steps to ensure normal reproductive function. / M.E. Wierman, K. Kiseljak-Vassiliades, S. Tobet // *Front Neuroendocrinol*. – 2011. – Vol. 32. – N. 1. – P. 43-52.
364. Wierman, M.E. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. / M.E. Wierman, W. Arlt, R. Basson, [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2014 – Vol. 99. – N. 10. – P. 489-510.

365. Wu, S.Y. Estrogen ameliorates microglial activation by inhibiting the Kir2.1 inward-rectifier K(+) channel. / Wu SY, Chen YW, Tsai SF, [et al.] // *Sci Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 22864.
366. Wu, T.T. Prognostic Value of Dehydroepiandrosterone Sulfate for Patients With Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. / Wu T.T., Chen Y., Zhou Y. [et al.]. // *J Am Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6. – N. 5. – pii: e004896.
367. Wu, X. Age at Menarche and Natural Menopause and Number of Reproductive Years in Association with Mortality: Results from a Median Follow-Up of 11.2 Years among 31,955 Naturally Menopausal Chinese Women. / X. Wu, H. Cai, A. Kallianpur, [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – P. e103673.
368. Yousefzadeh, G. Modulation of coronary artery disease risk factors by menopausal status: A population based study among Iranian women (KERCADRStudy). / G. Yousefzadeh, F. Mahdavi-Jafari, M.Shokoohi, [et al.]. // *ARYA Atheroscler.* – 2013. – Vol. 9, N 6. – P. 332-336.
369. Zektser, V.Y. Ultrasonic characteristics of uterus and ovaries in women with hypogonadotropic hypogonadism before and after hormonal therapy. / V.Y. Zektser, I.A. Ilovayskaya, N.A. Mazerkina, [et al.] // *Gynecol Endocrinol.* – 2016. – Vol. 32 – Suppl. 1. – P. 103.

## Анкета общего состояния здоровья (GHQ-28)

Вы недавно (отметьте наиболее характерное для Вас утверждение):

Могли сконцентрироваться на текущих делах	Лучше, чем обычно	Как обычно	Хуже, чем обычно	Намного хуже, чем обычно
Не могли спать из-за чувства беспокойства	Нет	Не больше, чем обычно	Немного больше, чем обычно	Намного больше, чем обычно
Не могли выспаться, плохо спали	Нет	Не больше, чем обычно	Немного больше, чем обычно	Намного больше, чем обычно
Могли заниматься текущими делами	Больше, чем обычно	Как обычно	Немного меньше, чем обычно	Намного меньше, чем обычно
Выходили из дома так же часто, как обычно	Больше, чем обычно	Как обычно	Меньше, чем обычно	Намного меньше, чем обычно
Вели себя так же, как и прочие бы на вашем месте	Лучше прочих	Так же, как и прочие	Немного хуже прочих	Намного хуже прочих
Чувствовали, что в целом делаете все правильно	Чаще, чем обычно	В целом да	Немного реже, чем обычно	Намного реже, чем обычно
Были удовлетворены своими успехами	Больше обычного	Как обычно	Меньше обычного	Намного меньше обычного
С теплотой и пониманием относились к окружающим	Больше, чем обычно	Как обычно	Меньше, чем обычно	Намного меньше, чем обычно
Легко ладили, находили общий язык с окружающими	Лучше, чем обычно	Как обычно	Хуже, чем обычно	Намного хуже, чем обычно
Посвящали много времени общению	Больше, чем обычно	Как обычно	Меньше, чем обычно	Намного меньше, чем обычно
Чувствовали себя востребованной	Больше, чем обычно	Как обычно	Меньше, чем обычно	Намного меньше, чем обычно

Были готовы принимать решения	Чаще, чем обычно	Как обычно	Реже, чем обычно	Намного реже, чем обычно
Чувствовали постоянное напряжение	Нет	Не больше обычного	Немного больше обычного	Намного больше обычного
Понимали, что не можете справиться со своими проблемами	Нет	Не больше обычного	Немного больше обычного	Намного больше обычного
Чувствовали, что жизнь - постоянная борьба	Нет	Не больше обычного	Немного больше обычного	Намного больше обычного
Могли радоваться повседневным обязанностям	Больше, чем обычно	Как обычно	Немного меньше, чем обычно	Намного меньше, чем обычно
Болезненно реагировали на происходящее	Нет	Не больше, чем обычно	Немного больше обычного	Намного больше обычного
Чувствовали страх без объективной причины	Нет	Не больше, чем обычно	Немного больше обычного	Намного больше обычного
Избегали решения проблем	Нет	Не больше, чем обычно	Немного больше обычного	Намного больше обычного
Чувствовали, что на вас наваливаются проблемы	Нет	Не больше, чем обычно	Немного больше обычного	Намного больше обычного
Чувствовали себя подавленной и несчастной	Нет	Не больше, чем обычно	Немного больше обычного	Намного больше обычного
Чувствовали, что теряете уверенность в себе	Нет	Не больше, чем обычно	Немного больше обычного	Намного больше обычного
Считали себя ненужной	Нет	Не больше, чем обычно	Немного больше обычного	Намного больше обычного
Чувствовали, что в жизни не на что надеяться	Нет	Не больше, чем обычно	Немного больше, чем обычно	Намного больше, чем обычно

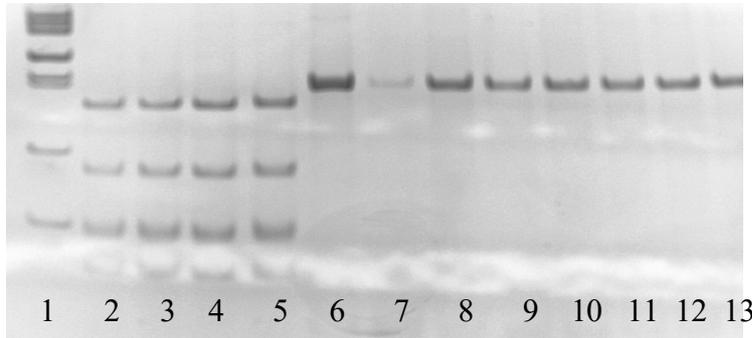
Чувствовали, что жизнь готовит массу приятных сюрпризов	Больше, чем обычно	Как обычно	Меньше, чем обычно	Намного меньше, чем обычно
Чувствовали определенность, что в целом довольны жизнью	Больше, чем обычно	Как обычно	Меньше, чем обычно	Намного меньше, чем обычно
Ощущали нервозность и напряжение	Нет	Не больше, чем обычно	Немного больше, чем обычно	Намного больше, чем обычно
Чувствовали, что жизнь бессмысленна	Нет	Не больше, чем обычно	Немного больше, чем обычно	Намного больше, чем обычно
У Вас опускались руки из-за нервозности	Нет	Не чаще, чем обычно	Немного чаще, чем обычно	Намного чаще, чем обычно

## Последовательности праймеров и условия ПЦР

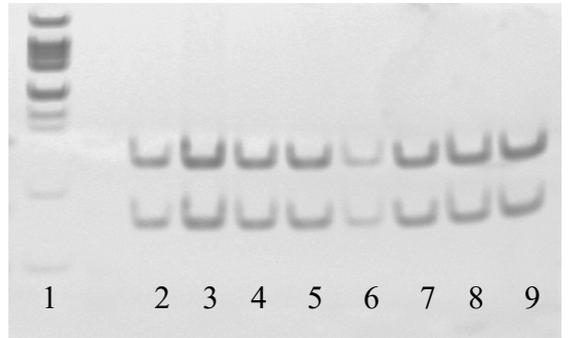
Последовательность праймеров	Экзон	Условия амплификации
		[MgCl <sub>2</sub> ] mM; t°отжига
Ген <i>GNRHR</i> (GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE RECEPTOR)		
GNRHR1F 5'-TAT CAG ATG CAC CAG AGA CAC -3' GNRHR1R 5'-CTT CAC TCT CTG ACT TCC AGA-3'	1	1,5 60
GNRHR1R1 5'-TGA TCA CCA CCA TCA TGA AGG-3' GNRHR1F1 5'-GTA TGC TGG AGA GTT ACT CTG -3'	1	2,5 62
GNRHR2F 5'-GTT AGA AGG CTA GCA GAG TAC-3' GNRHR2R 5'-GCT TAG AAC AGT ATC TGT CAC-3'	2	2,0 55
GNRHR3F 5'-GAA TTA GTG ATG CTG TCT TCC-3' GNRHR3R5'-CAT TCC CAG ATG GAG AGA TTC-3'	3	2,5 60
Ген <i>FSHB</i> (FOLLICLE-STIMULATING HORMONE, BETA POLYPEPTIDE)		
FSHB2F5'-TGT GAT TGA GGA GGA TGA GCA G-3' FSHB2R5'-TGG CTA AAG GAC TCA TGG CTG-3'	2	2,5 55
FSHB3F5'-GGA ACT TCC ACA ATA CCA TAA CCT-3' FSHB3R5'-GTC CTT CAG GAC AAG GGT ATG-3'	3	1,5 55
Ген <i>FGFR1</i> (fibroblast growth factor 1)		
FGFR2F5'-CTG GAC GCC TTA GTA AGT CC-3' FGFR2R5'-GAG CCT TCC CTG TTG ACC ACA-3'	2	2,0 60
FGFR3F 5'-GGC CAG CGT AAT TCC CTT TGT-3' FGFR3R 5'- TCA CCT CTC TGA GAG CCA AG -3'	3	2,5 60
FGFR 4F 5'-AAA TCT AGG GGT CCC TAG GAG-3' FGFR 4R 5'-GAT AGG AAA CAG TGT CTC ACG C-3'	4	2,5 61
FGFR 4F 5'-AAA TCT AGG GGT CCC TAG GAG-3' FGFR 5R 5'-TCC CCT GTT CCC ATT ACT CTA-3'	4-5	2,5 57
FGFR 6F 5'-GTG CCG ACA TTG TCA TGG G-3' FGFR 6R 5'-GTGC CAA TCG CTA TCC TGA C-3'	6	2,5 60
FGFR 7F 5'-CTT TAG CCA TGG CAA GGT C-3' FGFR 7R 5'-CGA AGA CTG GTG CCA T GA T-3'	7	2,5 60
FGFR 9F 5'-CAA GCC TGC TAA CAC CCT GTT-3' FGFR 9R 5'-GAT ATT CCA CTG TGC CTT GC C-3'	9	2,0 55
FGFR 10F 5'-GTT GGG AAG CCC TGA CTA AGA-3'	10-11	2,5 60

FGFR 11R 5'-GCA AGG ACA GAA GCA TCA CT-3'			
FGFR13F 5'-AAC CTG CTC ACC TGC TGC TG-3' FGFR13R5'-AAG TGC ATC CAC AAC GCC ACC A-3'	13	2,5	55
FGFR14F5'-GAT GAG AAG CCT GGA GCT GG -3' FGFR15R5'-AGC TCT CTA TCC CAC ACC TCC-3'	14-15	1,5	60
FGFR16F5'-TGC CCT GGG TAG AGG ATT TGT-3' FGFR17R5'-CTGT GAT GGG CGA GAG GAA-3'	16-17	2,0	57

## Результаты рестрикционного анализа 1 и 3 экзонов гена рецептора ГнРГ

**1 экзон *GNRHR***

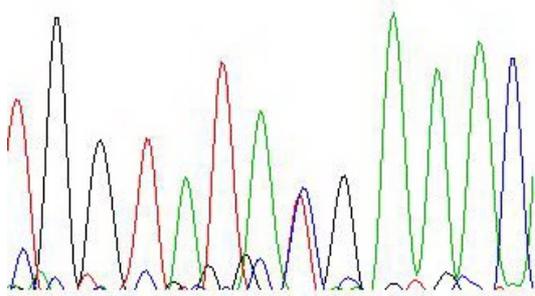
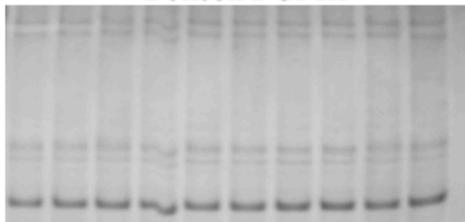
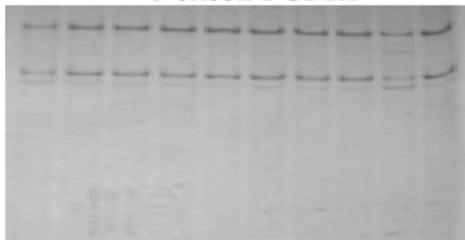
Трек1 – маркер молекулярного веса  
 2-5-образцы (рестрикция эндонуклеазой BstMB1)  
 6-13-образцы (рестрикция эндонуклеазой AccB7I)

**3 экзон *GNRHR***

Трек1 – маркер молекулярного веса  
 2-9-образцы (рестрикция эндонуклеазой BseI1)

Полиморфизм в гене *FSHB* (TAT-TAC) Y76Y

T G G T A T A T G A A A C

SSCP-анализ гена *FGFR1***2 экзон *FGFR1*****7 экзон *FGFR1*****9 экзон *FGFR1*****14-15 экзон *FGFR1***