



# Роль кисспептина в нарушениях менструальной функции у девочек-подростков. Коррекция клинико-гормональных нарушений

Н.В. Болотова, С.В. Тимофеева, В.К. Поляков, А.П. Аверьянов, Э.Б. Попыхова, В.А. Коршунович

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Саратов

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить уровень кисспептина у девочек с нарушением менструальной функции с учетом массы тела и эффективность аппаратных методов коррекции клинико-гормональных изменений.

**Дизайн:** когортное проспективное исследование.

**Материалы и методы.** Обследованы 70 девочек-подростков 15–17 лет с различными нарушениями менструальной функции. Они были разделены на три группы в зависимости от массы тела: 1-ю группу составили 15 девочек с низкой массой тела в результате нервной анорексии, 2-ю группу — 35 девочек с ожирением, 3-ю группу — 20 девочек с нормальной или избыточной массой тела, у которых установлен диагноз формирующегося синдрома поликистозных яичников. В группу контроля вошли 20 здоровых девочек того же возраста. Проведена оценка физического развития, возраста менархе, характера менструального цикла. Определены уровни кисспептина, лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего, тиреотропного, половых гормонов, проведено ультразвуковое исследование органов малого таза.

**Результаты.** У девочек с белково-энергетической недостаточностью чаще всего регистрировалась аменорея, была подавлена кисспептинергическая система, что проявлялось значительным снижением уровней кисспептина, гонадотропных и половых гормонов. У девочек-подростков с ожирением отмечались признаки гиперкортицизма, сниженные концентрации кисспептина, ЛГ, эстрадиола, прогестерона, что сопровождалось различными нарушениями менструального цикла. У девочек 3-й группы были значительно повышены уровни кисспептина, общего тестостерона, ЛГ, что свидетельствует о заинтересованности центральных механизмов в развитии синдрома поликистозных яичников. Проведение 10–15-дневного курса транскраниальной магнитотерапии в сочетании с транскраниальной электростимуляцией способствовало нормализации гормонального фона, улучшению клинического статуса и восстановлению менструального цикла у участниц 2-й и 3-й групп.

**Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют, что показатели кисспептина зависят от физического развития девочек-подростков. Значительное снижение массы тела, а также ожирение приводят к угнетению кисспептиновых механизмов системы репродукции, что сопровождается различными нарушениями менструальной функции. Высокий уровень кисспептина, по всей вероятности, указывает на его заинтересованность в развитии синдрома поликистозных яичников. Транскраниальная терапия улучшает клинический статус пациенток, способствует восстановлению менструального цикла за счет регулирующего влияния на кисспептинергическую систему.

**Ключевые слова:** коррекция менструального цикла, кисспептин, кисспептинергическая система, транскраниальная магнитотерапия, транскраниальная электростимуляция.

**Вклад авторов:** Болотова Н.В. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ материала, обобщение результатов исследования, написание текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Тимофеева С.В. — сбор материала, анализ результатов, написание текста статьи; Поляков В.К. — сбор материала, статистический анализ результатов исследования; Аверьянов А.П. — сбор материала, редактирование текста статьи; Попыхова Э.Б. — сбор клинического материала, выполнение лабораторных исследований; Коршунович В.А. — сбор клинического материала, создание и ведение базы данных.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Источник финансирования:** работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России на выполнение научно-исследовательской работы «Улучшение репродуктивного потенциала подростков на основании изучения нейроэндокринно-иммунных взаимоотношений».

**Для цитирования:** Болотова Н.В., Тимофеева С.В., Поляков В.К., Аверьянов А.П., Попыхова Э.Б., Коршунович В.А. Роль кисспептина в нарушениях менструальной функции у девочек-подростков. Коррекция клинико-гормональных нарушений. Доктор.Ру. 2020; 19(2): 13–19. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-13-19

Болотова Нина Викторовна (**автор для переписки**) — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. eLIBRARY.RU SPIN: 5061-1600. E-mail: kafedranv@mail.ru

Тимофеева Светлана Владимировна — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. eLIBRARY.RU SPIN: 1342-1572. E-mail: kafedranv@mail.ru

Поляков Вадим Константинович — д. м. н., доцент, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. eLIBRARY.RU SPIN: 9928-9682. E-mail: kafedranv@mail.ru

Аверьянов Андрей Петрович — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. eLIBRARY.RU SPIN: 1940-8093. E-mail: kafedranv@mail.ru

(Окончание на с. 14.)

# The Role of Kisspeptin in Menstrual Disorders in Adolescent Girls. Treatment of Clinically Manifested Endocrine Abnormalities

N.V. Bolotova, S.V. Timofeeva, V.K. Polyakov, A.P. Averiyarov, E.B. Popykhova, V.A. Korshunovich

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 112 Bolshaya Kazachya St., Saratov, Russian Federation 410012

## ABSTRACT

**Objective of the Study:** To assess kisspeptin levels in girls of various body weights who have menstrual disorders, and evaluate the efficacy of device-assisted treatment options for patients with clinically manifested endocrine abnormalities.

**Study Design:** This was a cohort prospective study.

**Materials and Methods:** Seventy adolescent girls, aged 15 to 17, with various menstrual disorders were examined. They were divided into three groups by body weight. Group 1 consisted of 15 girls with low body weight due to anorexia nervosa; Group 2 was made up of 35 girls with obesity; and Group 3 comprised 20 normal-weight or overweight girls with incipient polycystic ovary syndrome. The control group consisted of 20 healthy girls of the same age.

The examination included an assessment of the girls' physical development, age of menarche, and menstrual cycle characteristics. The following parameters were measured: kisspeptin, luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone, thyroid-stimulating hormone, and sex hormones. The girls also underwent pelvic ultrasound.

**Study Results:** In girls with protein and calorie deficiency, amenorrhea was the most frequent menstrual disorder. The kisspeptinergic system was suppressed in these girls, which was manifested by significantly low levels of kisspeptin, gonadotropic hormones, and sex hormones. The obese girls had signs of hypercorticism, low levels of kisspeptin, LH, estradiol, and progesterone, and various menstrual disorders. The girls in Group 3 had significantly elevated levels of kisspeptin, total testosterone, and LH, which suggests the contribution of central mechanisms to the development of polycystic ovary syndrome. In Groups 2 and 3, a 10-15-day course of transcranial magnetic stimulation in combination with transcranial electrostimulation normalized the patients' hormonal status, improved their clinical condition, and restored normal menstrual cycles.

**Conclusion:** This study revealed an association between kisspeptin levels and physical development parameters in adolescent girls. Significantly low body weight and obesity contribute to suppression of the kisspeptin pathways in the reproductive system, which is associated with various menstrual disorders. High levels of kisspeptin most likely reflect its role in the development of polycystic ovary syndrome. Transcranial stimulation improves patients' clinical condition and restores a normal menstrual cycle through its regulatory influence on the kisspeptinergic system.

**Keywords:** improvement of the menstrual cycle, kisspeptin, kisspeptinergic system, transcranial magnetic stimulation, transcranial electrostimulation.

**Contribution:** Bolotova, N.V. — the concept and design of the study, data analysis, summarizing the study results, and write the final manuscript; Timofeeva, S.V. — data collection and analysis of the results, as well as taking part in writing the final manuscript; Polyakov, V.K. — data collection and statistical analysis of the study results; Averiyarov, A.P. — assistance with data collection and revision of the paper; Popykhova, E.B. — clinical data and performed laboratory investigations; Korshunovich, V.A. — collection of clinical data and creation and maintenance of the database.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**Source of funding:** This study was carried out as part of the research project "Evaluating Neuroendocrine and Immune Relationships to Improve Reproductive Potential in Adolescents", commissioned by the Russian Ministry of Health.

**For citation:** Bolotova N.V., Timofeeva S.V., Polyakov V.K., Averiyarov A.P., Popykhova E.B., Korshunovich V.A. The Role of Kisspeptin in Menstrual Disorders in Adolescent Girls. Treatment of Clinically Manifested Endocrine Abnormalities. Doctor.Ru. 2020; 19(2): 13–19. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-13-19

## ВВЕДЕНИЕ

Во всех развитых странах мира в структуре гинекологической патологии у девочек-подростков ведущее место занимают нарушения менструального цикла [1, 2]. В основе этих нарушений лежат незрелость центральных механизмов регуляции менструального цикла, высокая чувствительность их к действию различных неблагоприятных факторов. Характер менструального цикла в период полового созревания является критерием половой зрелости девочек-подростков [3, 4].

Роль ГнРГ в становлении пубертата хорошо известна, но в меньшей степени изучены механизмы регуляции секреции ГнРГ. В настоящее время считается, что большое значение

в функционировании репродуктивной системы имеет нейропептид кисспептин [5–7]. Взаимодействие кисспептина и его клеточного рецептора GPR54 в мозге — определяющий фактор в активации нейронов, высвобождающих ГнРГ, который управляет секрецией ЛГ и ФСГ [7, 8]. Изучена роль кисспептина в возникновении некоторых заболеваний репродуктивной системы [8–12].

Терапия нарушений менструального цикла у девочек-подростков — непростая задача для специалистов. При возрастных функциональных расстройствах менструальной функции рационально использование немедикаментозных методов лечения. С учетом заинтересованности центральных механизмов в становлении и регуляции цикла предпочтительно

Попыхова Эра Борисовна — к. б. н., старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. eLIBRARY.RU SPIN: 7810-3930. E-mail: kafedranv@mail.ru

Коршунович Виктория Александровна — клинический ординатор кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диетологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: kafedranv@mail.ru

(Окончание. Начало см. на с. 13.)

применение трансцеребральных методов лечения. В настоящее время в различных областях медицины широко используются транскраниальные методы — лазерное воздействие, бегущее магнитное поле, электростимуляция центральных механизмов регуляции [13–15].

**Цель исследования:** оценить уровень кисспептина у девочек с нарушением менструальной функции с учетом массы тела и эффективность аппаратных методов коррекции клинко-гормональных изменений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 70 девочек-подростков 15–17 лет с различными нарушениями менструальной функции. Они были разделены на три группы в зависимости от массы тела: 1-ю группу составили 15 девочек с низкой массой тела в результате нервной анорексии, 2-ю группу — 35 девочек с ожирением, 3-ю группу — 20 девочек с нормальной или избыточной массой тела, у которых установлен диагноз формирующегося синдрома поликистозных яичников. В группу контроля вошли 20 здоровых девочек того же возраста.

Критерий включения: нарушения менструального цикла на фоне низкой, избыточной или нормальной массы тела. Критерии исключения: наличие соматической патологии, нарушений менструального цикла органической природы.

Все обследованные подписывали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование одобрено этическим комитетом Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского по контролю над исследовательскими работами с участием человека (протокол № 6 от 06.02.2016 года).

Обследование включало изучение анамнезов жизни и заболевания, клинический осмотр с определением роста, массы тела, ИМТ, стадии полового развития по Таннеру, оценку выраженности симптомов эстрогенизации и гиперандрогении. Оценивали возраст менархе, наличие/отсутствие регулярного менструального цикла на момент осмотра.

Содержание кисспептина, ЛГ, ФСГ, пролактина, эстрадиола, 17-ОН-прогестерона, глобулина, связывающего половые стероиды; тестостерона, ТТГ определяли иммуноферментным методом на 4–5-й день менструального цикла, прогестерона — на 21–23-й день. Уровень кисспептина в сыворотке крови измеряли методом твердофазного ИФА набором реактивов Cloud-Clone Corp. (Китай). Учет показателей производился на микропланшетном фотометре StatFax (США).

Эхографическая оценка состояния шейки и тела матки, яичников выполнялась стандартным методом на 4–5-й день менструального цикла и во вторую фазу цикла (21–23-й день) на ультразвуковом сканере Medison Accuvix V10 (производства Samsung Medison, Южная Корея).

Для коррекции нарушений менструального цикла пациентки 2-й и 3-й групп проходили курс транскраниальной магнитотерапии (ТкМт), выполненной с помощью аппарата «АМО-АТОС-Э», включающего приставку «Оголовье» и блок ТЭС-терапии (транскраниальной электростимуляции) с лобно-сосцевидными электродами на фиксаторах терминалов «Оголовья». Воздействие осуществлялось в режиме бегущего магнитного поля и ТЭС с помощью электродов, закрепленных на ремнях шлема. Частоту сканирования (модуляции) магнитного поля выбирали в диапазоне 1–12 Гц.

Сеансы магнитотерапии производились приставкой «Оголовье» в течение 7–12 минут. Использовалась битемпоральная методика, включающая одновременное воздействие на оба полушария при сканирующем характере магнитного

поля с индукцией на поверхности излучателя 45 мТл при движении поля от височной доли к затылочной области. При этом в каждом из двух излучателей индукторы включались синхронно с противоположных сторон. ТЭС проводилась с выходным напряжением  $20 \pm 10\%$ , средний ток — 15 мА, частота заполнения пачек импульсов выходного напряжения —  $2,5 \pm 10\%$  кГц. Курс лечения включал 10 процедур.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета статистических программ Statistica 8. Все данные в работе представлены для параметрических критериев как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение. Для сравнения двух групп по количественным признакам рассчитывался критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализируя анамнестические данные, мы установили, что 58 (82,9%) девочек в анамнезе имели гипоксическое поражение ЦНС, гипертензионно-гидроцефальный синдром отмечался у 38 (54,3%) участниц.

Средний рост пациенток 1-й группы составил  $168 \pm 4$  см. ИМТ варьировал от 14,0 до 15,0  $\text{кг}/\text{м}^2$  (в среднем  $14,5 \pm 0,5$   $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Нарушения менструального цикла характеризовались вторичной аменореей (86,7%) и олигоменореей (13,3%). Возраст менархе находился в диапазоне от 13 до 16 лет.

При клиническом осмотре обращали на себя внимание слабое развитие подкожно-жировой клетчатки, сухость кожи, усиленное выпадение волос. Вторичные половые признаки развиты слабо. Имелись симптомы недостаточной эстрогенизации в виде бледного окрашивания ареолы сосков, недостаточного развития молочных желез, вторичного оволосения. При УЗИ матки и яичников определялись признаки гипоплазии матки, уменьшение толщины эндометрия.

Содержание кисспептина у больных 1-й группы —  $96,0 \pm 2,7$  пг/мл, что значительно ниже, чем в группе контроля ( $167 \pm 1,5$  пг/мл). У них также были низкими уровни ЛГ ( $1,23 \pm 0,44$  МЕ/л) и ФСГ ( $2,53 \pm 0,62$  МЕ/л), эстрадиола ( $20,5 \pm 4,695$  пг/мл), что, по сути, является гипогонадотропным состоянием (табл. 1).

У девочек с ожирением (2-я группа) средний рост составил  $171 \pm 3$  см, ИМТ колебался от 31,2 до 43  $\text{кг}/\text{м}^2$  (в среднем  $37,1 \pm 5,9$   $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Возраст менархе — от 9,9 до 13,5 года.

Олигоменорея была самым частым нарушением менструального цикла и встречалась у 20 (57,1%) девочек, вторичная аменорея отмечалась у 12 (34,3%), аномальные маточные кровотечения — у 3 (8,6%). У 13 (37,1%) девочек олигоменорея сопровождала дисменорею. При УЗИ матка и яичники имели нормальные размеры, наблюдалась мультифолликулярная картина яичников, реже — обеднение овариального резерва.

Уровни кисспептина, ЛГ и ФСГ у них были существенно ниже, чем в группе контроля. Отмечалось также уменьшение содержания эстрадиола, пролактина, глобулина, связывающего половые стероиды, причем эти показатели не коррелировали с характером нарушения менструального цикла (см. табл. 1).

Антропометрические показатели пациенток 3-й группы: средний рост составил  $169 \pm 6$  см, ИМТ у 5 больных находился в пределах нормы ( $23,7 \pm 1,8$   $\text{кг}/\text{м}^2$ ), у 15 имел место избыток массы тела ( $28,2 \pm 1,4$   $\text{кг}/\text{м}^2$ ).

Возраст менархе у участниц 3-й группы — от 13 до 16 лет (в среднем  $14,5 \pm 1,5$  года). Нарушения менструации включали олигоменорею (15%), аномальные маточные кровотечения (10%), вторичную аменорею (75%).

Показатели гормонального статуса у девочек исследуемых групп  
Hormonal parameters in study participants

Показатели / Parameters	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2	3-я группа / Group 3	Группа контроля / Control group
Киссептин, пг/мл / Kisspeptin, pg/mL	96,00± 2,70*	157,60± 4,20*	187,60 ± 4,60*	167,00 ± 1,50
ЛГ, мМЕ/мл / LH, mIU/mL	1,23 ± 0,44*	3,80 ± 0,70*	11,94 ± 0,60*	4,43 ± 0,37
ФСГ, мМЕ/мл / FSH, mIU/mL	2,53 ± 0,62*	4,90 ± 1,80	4,36 ± 1,05	5,25 ± 1,05
ЛГ/ФСГ / LH/FSH	1,71 ± 0,75*	0,77 ± 0,20*	2,70 ± 0,60*	1,33 ± 0,30
Эстрадиол, пг/мл / Estradiol, pg/mL	20,50 ± 4,60*	35,60 ± 3,90*	33,51 ± 6,10*	54,65 ± 8,15
ТТГ, мкЕД/мл / TSH, μU/mL	1,12 ± 0,10	1,00 ± 0,80	2,62 ± 0,15	1,70 ± 0,70
Пролактин, мМЕ/л / Prolactin, mIU/L	176,10 ± 4,79	475,00 ± 9,50	189,56 ± 6,84	174,00 ± 4,70
Тестостерон, нмоль/л / Testosterone, nmol/L	1,95 ± 0,36*	2,50 ± 0,56	7,38 ± 0,54*	2,24 ± 0,74
ГСПС, нмоль/л / SSBG, nmol/L	17,31 ± 4,61*	22,19 ± 4,10*	26,35 ± 9,15*	38,10 ± 9,40
Прогестерон, нмоль/л / Progesterone, nmol/L	0,64 ± 1,59*	7,15 ± 1,39*	6,25 ± 1,25*	32,39 ± 12,05
17-ОН-прогестерон, нмоль/л / 17-OH-progesterone, nmol/L	1,19 ± 0,10	2,89 ± 0,30	3,80 ± 0,25	2,10 ± 1,05

\* Отличия от контрольной группы статистически значимы (p < 0,05).

Примечание. Здесь и в таблице 3: ГСПС — глобулин, связывающий половые стероиды, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ТТГ — тиреотропный гормон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

\* The difference from the control group was statistically significant (p<0.05).

Note: Abbreviations in Tables 1 and 3: FSH = follicle-stimulating hormone, LH = luteinizing hormone, SSBG = sex steroid-binding globulin, TSH = thyroid-stimulating hormone.

Клиническая картина независимо от массы тела характеризовалась наличием множественных стрий, *acanthosis nigricans* в местах естественных складок кожи, АГ. Наиболее типичными при УЗИ внутренних половых органов были увеличение объема яичников (более 10 см<sup>3</sup>), наличие множества (более 10–12 в одном поле сканирования) мелких (2–4 мм) фолликулов, расположенных по периферии яичника, гиперплазия стромы.

Уровень киссептина в периферической крови у девочек 3-й группы был значимо выше по сравнению с показателем группы контроля.

Установлено, что содержание киссептина в сыворотке крови у больных с синдромом поликистозных яичников положительно коррелировало с уровнем ЛГ. Уровень ЛГ у них был выше (11,94 ± 0,6 МЕ/л), чем у девочек группы контроля и первых двух групп. Содержание тестостерона

(7,38 ± 0,54 нмоль/л) в периферической крови у пациенток этой группы также выше, чем в группе контроля (см. табл. 1).

В группе контроля у всех девочек ИМТ находился в пределах нормальных значений (22,9 ± 1,6 кг/м<sup>2</sup>). Возраст менархе — от 10 до 13 лет (в среднем 12,0 ± 1,2 года). Длительность менструального кровотечения в среднем составила 4,0 ± 0,8 дня.

У всех участниц группы контроля отмечался регулярный менструальный цикл. Характеристика менструального цикла у девочек исследуемых групп представлена в таблице 2.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об угнетении киссептинергической системы у девочек-подростков с низкой массой тела, снижении ее активности при ожирении и активации при синдроме поликистозных яичников.

Для оценки эффективности и возможности использования транскраниальных методов коррекции нарушения

Таблица 2 / Table 2

Менструальная функция у девочек исследуемых групп  
Menstrual function in study participants

Характеристики / Characteristics	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2	3-я группа / Group 3	Группа контроля / Control group
Возраст менархе, годы / Age of menarche, years	14,5 ± 1,5*	11,7 ± 1,8	14,5 ± 1,5*	12,0 ± 1,2
Средняя длительность менструального кровотечения, дни / Average duration of menstrual bleeding, days	3,1 ± 0,9	5,0 ± 0,9	6,9 ± 1,1*	4,0 ± 0,8
Аменорея, n (%) / Amenorrhea, n (%)	13 (86,7)*	12 (34,3)	15 (75,0)*	–
Олигоменорея, n (%) / Oligomenorrhea, n (%)	2 (13,3)*	20 (57,1)	3 (15,0)*	–
Аномальные маточные кровотечения, n (%) / Abnormal uterine bleeding, n (%)	–	3 (8,6)*	2 (10,0)	–

\* Отличия от контрольной группы статистически значимы (p < 0,05).

\* The difference from the control group was statistically significant (p<0.05).

менструальной функции девочкам 2-й и 3-й групп проведены 10–15 сеансов сочетанной битемпоральной магнитотерапии и ТЭС. У 30 (85,7%) участниц 2-й группы и у 18 (90%) 3-й группы после курса лечения отмечалось улучшение гормонального профиля (табл. 3) и менструальной функции. У 7 пациенток подобных изменений не произошло, что требует проведения повторных курсов, возможного назначения лекарственной терапии. Всем девочкам необходимо длительное динамическое наблюдение.

Под действием ТкМт и ТЭС наблюдалось улучшение клинической картины в виде нормализации менструального цикла у 48 (87,3%) из 55 девочек, что сопровождалось и улучшением гормональных показателей — повышением концентраций эстрадиола и прогестерона, снижением содержания пролактина, тестостерона. Отмечалось изменение уровня кисспептина: уменьшение его в случаях повышенного содержания при синдроме гиперандрогении в 3-й группе и увеличение в случаях его снижения у девочек 2-й группы, что свидетельствует в пользу регулирующего влияния транскраниальных методов на кисспептинергическую систему.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы в специальной литературе широко обсуждается вопрос о значении кисспептина в развитии и функционировании системы репродукции. Кисспептин относится к семейству пептидов, кодируемых геном *Kiss1* [5, 7, 16, 17]. Свои эффекты он реализует через G-протеиновый рецептор GPR54 и играет ключевую роль в межнейрональном взаимодействии, обеспечивающем синхронизацию полового развития. Кисспептин участвует в формировании циклической секреторной активности гонадотропинов и пика овуляторной стимуляции. Установлена взаимосвязь кисспептина с лептином [7, 17]. Отрицательный энергетический баланс сопровождается ингибированием экспрессии гена *Kiss1*.

В нашем исследовании изучены клинко-гормональные взаимоотношения у девочек-подростков 15–17 лет с различной массой тела и нарушением менструального цикла.

У девочек 1-й группы с белково-энергетической недостаточностью нарушения менструальной функции характеризовались вторичной аменореей у 86,7% или олигоменореей у 13,3%. В этой группе уровень кисспептина был значительно ниже, чем в группе контроля, равно как содержание ЛГ, ФСГ, прогестерона и эстрадиола. Это свидетельствует о подавлении кисспептинергической системы в результате отрицательного энергетического баланса, что согласуется с литературными данными [8, 10]. В 1-й группе проводилось лечение, направленное на повышение массы тела и коррекцию метаболических нарушений.

В группе девочек с ожирением отмечались нарушения менструальной функции в виде олигоменореи, вторичной аменореи и аномальных маточных кровотечений. Уровень кисспептина у них также был снижен по сравнению с таковым в группе контроля, но в меньшей степени, чем у девочек с белково-энергетической недостаточностью. Во 2-й группе отмечалась активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что клинически проявлялось симптомами гиперкортицизма в виде наличия стрий, повышения АД, фолликулярного гиперкератоза, *acanthosis nigricans*.

Известно, что кортизол связывается с глюкокортикоидными рецепторами 2-го типа, локализованными на нейронах аркуатного ядра. Нарушение секреции диноρφина и нейрокина в нейронах приводит к угнетению синтеза кисспептина. Эти изменения могут подавлять активность ГнРГ-нейронов и ингибировать импульсную секрецию гонадотропинов, что и является причиной нарушений менструального цикла у девочек-подростков с нейроэндокринными нарушениями [5, 7, 18].

В 3-й группе были девочки как с нормальной (5 человек), так и повышенной массой тела (15 человек), у которых диагностирован синдром формирующихся поликистозных яичников. Наряду с нарушениями менструального цикла у девочек зафиксированы увеличение объема яичников, повышение концентрации тестостерона. Уровень кисспептина в периферической крови у них был выше, чем в группе

Таблица 3 / Table 3

Показатели гормонального статуса девочек 2-й и 3-й групп до и после лечения  
Hormonal parameters in study participants before and after treatment (Groups 2 and 3)

Показатели / Parameters	2-я группа / Group 2		3-я группа / Group 3	
	до лечения / Prior to treatment	после лечения / After treatment	до лечения / Prior to treatment	после лечения / After treatment
Кисспептин, пг/мл / Kisspeptin, pg/mL	157,60 ± 4,20	165,00 ± 1,90*	187,60 ± 4,60	172,00 ± 1,20*
ЛГ, мМЕ/мл / LH, mIU/mL	3,80 ± 0,70	4,00 ± 0,34	11,94 ± 0,60	7,50 ± 1,40*
ФСГ, мМЕ/мл / FSH, mIU/mL	4,90 ± 1,80	4,25 ± 0,75	4,36 ± 1,05	4,80 ± 1,20
ЛГ/ФСГ / LH/FSH	0,77 ± 0,20	0,94 ± 0,40	2,70 ± 0,60	1,50 ± 0,50*
Эстрадиол, пг/мл / Estradiol, pg/mL	35,60 ± 3,90	45,00 ± 4,60*	33,51 ± 6,10	42,00 ± 2,61*
ТТГ, мкЕД/мл / TSH, $\mu$ U/mL	1,00 ± 0,80	1,10 ± 0,91	2,62 ± 0,15	2,54 ± 0,18
Пролактин, мМЕ/л / Prolactin, mIU/L	475,00 ± 9,50	398,70 ± 8,30	189,56 ± 6,84	168,40 ± 8,60
Тестостерон, нмоль/л / Testosterone, nmol/L	2,50 ± 0,56	2,00 ± 0,90	7,38 ± 0,54	4,00 ± 1,20
ГСПС, нмоль/л / SSBG, nmol/L	22,19 ± 4,10	24,19 ± 4,60	26,35 ± 9,15	29,00 ± 7,60*
Прогестерон, нмоль/л / Progesterone, nmol/L	7,15 ± 1,39	21,20 ± 3,85*	6,25 ± 1,25	18,90 ± 4,30*
17-ОН-прогестерон, нмоль/л / 17-OH-progesterone, nmol/L	2,89 ± 0,30	2,76 ± 0,20	3,80 ± 0,25	3,40 ± 0,28

\* Отличия от показателей до лечения статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

\* The difference from parameters before treatment was statistically significant ( $p < 0,05$ ).

контроля. Содержание кисспептина положительно коррелировало с концентрациями ЛГ и тестостерона, что согласуется с литературными данными [9, 19–23].

Прежде в наших работах мы указывали на улучшение гормональных показателей и нормализацию менструальной функции у девочек при воздействии ТкМт в сочетании с ТЭС [14, 15]. В данном исследовании также провели лечение 35 девочек с ожирением и 20 с диагнозом формирующегося синдрома поликистозных яичников с последующей оценкой клинических данных и определением уровня кисспептина.

Результаты научных разработок, направленных на техническую реализацию методов модуляции нейродинамических процессов при различных заболеваниях, весьма актуальны. Одним из перспективных методов, оказывающих нейрокорригирующее, адаптационное и антистрессовое воздействие на головной мозг, является ТкМт, которая стимулирует биосинтетические процессы, усиливает регионарный кровоток и микроциркуляцию, уменьшает спазм сосудов, улучшает реологические свойства крови, повышает тонус и резервные возможности организма [24].

Перспективно использование нескольких факторов электромагнитной природы, потенцирующих действие друг друга. Импульсные токи низкой частоты избирательно воздействуют на гипногенные и антиноцицептивные системы головного мозга. Проходя по структурам защитных механизмов мозга, селективно возбуждают эндогенную опиоидную систему ствола головного мозга и стимулируют выделение β-эндорфина и энкефалина [25]. Воздействие импульсным полем и наведенным током на мезодиаэнцефальные структуры ствола головного мозга (ядра гипоталамуса и аденогипо-

физа) приводит к увеличению нейросекреции адренокортикотропного, соматотропного и меланоцитостимулирующего гормонов, ФСГ. Тропные гормоны гипофиза активируют работу эндокринных желез, а активация подкорковых центров регуляции восстанавливает вегетативную регуляцию функций внутренних органов и повышает уровень резерва адаптации. Обедняя поток восходящей импульсации в кору головного мозга, импульсные токи уравнивают возбуждение и стабилизируют тормозные процессы в коре головного мозга, компенсируют процессы перевозбуждения и аффектации [26].

Поскольку так или иначе основой нарушения менструального цикла у подростков становится стресс, данные методики являются патогенетическим способом лечения. После проведения курса терапии у 87,3% девочек улучшилась менструальная функция и нормализовался уровень кисспептина. Подобные курсы проводились повторно с интервалом 3 месяца.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования свидетельствуют, что показатели кисспептина зависят от физического развития девочек-подростков. Значительное снижение массы тела, а также ожирение приводят к угнетению кисспептиновых механизмов системы репродукции, что сопровождается различными нарушениями менструальной функции. Высокий уровень кисспептина, по всей вероятности, способствует формированию синдрома поликистозных яичников. Транскраниальная терапия улучшает клинический статус пациенток, способствует восстановлению менструального цикла за счет регулирующего влияния на кисспептинергическую систему.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Борисенко М.Ю., Уварова Е.В., Батырова З.К. Клинико-патогенетические особенности вторичной аменореи у девочек-подростков при нормогонадотропинемии (аналитический обзор). *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2014; 3: 23–34. [Borisenko M.Yu., Uvarova E.V., Batyrova Z.K. The clinical and pathogenic features of secondary amenorrhea in adolescent girls with normal blood gonadotropic hormone levels: an analytical review. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2014; 3: 23–34. (in Russian)]
2. Борисенко М.Ю., Уварова Е.В. Современные представления об этиологии и патогенезе вторичной аменореи у девочек-подростков (аналитический обзор). *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2016; 4: 27–47. [Borisenko M.Yu., Uvarova E.V. The current understanding of the etiology and pathogenesis of secondary amenorrhea in adolescent girls: an analytical review. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2016; 4: 27–47. (in Russian)]
3. Касян В.Н., Адамян Л.В. Патофизиология приливов жара. Фокус на нейрогормональную регуляцию. *Пробл. репродукции*. 2017; 1: 115–21. [Kasyan V.N., Adamyan L.V. The pathophysiology of hot flashes. *Neurohormonal regulation in focus. Reproductive Problems*. 2017; 1: 115–21. (in Russian)]
4. Дедов И.И., Петеркова В.А., ред. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. М.: Практика; 2014: 311–33. [Dedov I.I., Peterkova V.A., eds. *Federal clinical guidelines (protocols) for management of children with endocrine pathology*. М.: Praktika; 2014: 311–33. (in Russian)]
5. Никитина И.Л., Байрамов А.А., Ходулева Ю.Н., Шабанов П.Д. Кисспептины в физиологии и патологии полового развития — новые диагностические и терапевтические возможности. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2014; 12(4): 3–12. [Nikitina I.L., Bairamov A.A., Khoduleva Yu.N., Shabanov P.D. The role of kisspeptins in normal and abnormal sexual development: new diagnostic and therapeutic options. *Reviews of Clinical Pharmacology and Medication Therapy*. 2014; 12(4): 3–12. (in Russian)]
6. Никитина И.Л. Старт пубертата — известное и новое. *Артериальная гипертензия*. 2013; 19(3): 227–36. [Nikitina I.L. The timing of puberty: well-known and new issues. *Arterial Hypertension*. 2013; 19(3): 227–36. (in Russian)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2013-19-3-227-236
7. Панков Ю.А. Кисспептин и лептин в регуляции фертильности. *Молекулярная биология*. 2015; 49(5): 707–15. [Pankov Yu.A. The role of kisspeptin and leptin in the regulation of fertility. *Molecular Biology*. 2015; 49(5): 707–15. (in Russian)]
8. Ярмолинская М.И., Ганбарли Н.Ф., Айламазян Э.К. Значение кисспептина в регуляции функции репродуктивной системы. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2016; 65(6): 4–18. [Yarmolinskaya M.I., Ganbarli N.F., Aylamazyan E.K. Role of kisspeptin in regulation of reproductive function. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016; 65(6): 4–18. (in Russian)]. DOI: 10.17816/JOWD6564-18
9. Ганбарли Н.Ф. Роль кисспептина как эндогенного биорегулятора в патогенезе наружного генитального эндометриоза и «классического фенотипа» синдрома поликистозных яичников: Дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2018. 133 с. [Ganbarli N.F. The role of kisspeptin as an endogenous bioregulator in the pathogenesis of external genital endometriosis and the “classical phenotype” of polycystic ovary syndrome: a PhD thesis in Medicine. SPb.; 2018. 133 p. (in Russian)]
10. Чернуха Г.Е., Табеева Г.И., Гусев Д.В., Шмаков Р.Г. Кисспептин и репродуктивная система. *Доктор.Ру*. 2017; 3(132): 73–7. [Chernukha G. Ye., Tabeeva G. I., Gusev D. V., Shmakov R. G. Kisspeptin and reproductive system. *Doctor.Ru*. 2017; 3(132): 73–78. (in Russian)]
11. Rhie V.J. Kisspeptin/G protein coupled receptor-54 system as an essential gatekeeper of pubertal development. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2013; 18(2): 55–9. DOI: 10.6065/apem.2013.18.2.55
12. Smith J.T. Sex steroid regulation of kisspeptin circuits. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 784: 275–95. DOI: 10.1007/978-1-4614-6199-9\_13
13. Аполухина И.А., Болотова Н.В., Райгородский Ю.М., Тимофеева С.В., Басова Т.А. Немедикаментозная регуляция менструального цикла у девушек-подростков. *Consilium Medicum*. 2018; 20(6): 60–5. [Apolihina I.A., Bolotova N.V., Raygorodskiy Yu.M.,

- Timofeeva S.V., Basova T.A. Non-pharmacological regulation of the menstrual cycle in adolescent girls. *Consilium Medicum*. 2018; 20(6): 60–5. (in Russian). DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.6.60-65
14. Болотова Н.В., Тимофеева С.В., Райгородский Ю.М., Великоцкая О.А., Пальцева Ю.В., Поляков В.К. и др. Транскраниальные методы физиотерапевтического воздействия в лечении девочек с синдромом поликистозных яичников. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2018; 14(3): 22–33. [Bolotova N.V., Timofeeva S.V., Raigorodskiy Yu.M., Velikotskaya O.A., Paltseva Yu.V., Polyakov V.K. et al. Transcranial stimulation and magnetic therapy in treatment of adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2018; 14(3): 22–33. (in Russian)]. DOI: 10.24411/1816-2134-2018-13002
  15. Салов И.А., Болотова Н.В., Лазебникова С.В., Чичева Г.В., Райгородский Ю.М. Транскраниальные физические методы в коррекции нарушений репродуктивной системы у девочек-подростков с ожирением. *Акушерство и гинекология*. 2010; 5: 111–15. [Salov I.A., Bolotova N.V., Labeznikova S.V., Chicheva G.V., Raigorodskiy Yu.M. Transcranial physical methods in the treatment of reproductive system disorders in adolescent girls with obesity. *Obstetrics and Gynecology*. 2010; 5: 111–15. (in Russian)]
  16. American Congress of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. 2015. URL: <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Adolescent-Health-Care/Menstruation-in-Girls-and-Adolescents-Using-the-Menstrual-Cycle-as-a-Vital-Sign?IsMobileSet=false> (дата обращения — 14.01.2020).
  17. Hu K.L., Zhao H., Chang H.M., Yu Y., Qiao J. Kisspeptin/kisspeptin receptor system in the ovary. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2017; 8: 365. DOI: 10.3389/fendo.2017.00365
  18. Литвицкий П.Ф. Патология эндокринной системы. Этиология и патогенез эндокринопатий: нарушения функций надпочечников. *Вопр. современной педиатрии*. 2011; 10(5): 63–73. [Litvitsky P.F. Disorders of the endocrine system. The etiology and pathogenesis of endocrine diseases: adrenal gland dysfunction. *Current Pediatrics*. 2011; 10(5): 63–73. (in Russian)]
  19. Адамян Л.В., Макиян З.Н., Глыбина Т.М., Сибирская Е.В., Плошкина А.А. Особенности диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков (аналитический обзор). *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2014; 3: 16–22. [Adamyan L.V., Makiyan Z.N., Glybina T.M., Sibirskaia E.V., Ploshkina A.A. Issues in diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in adolescent girls: an analytical review. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2014; 3: 16–22. (in Russian)]
  20. Горбатенко Н.В., Беженарь В.Ф., Фишман М.Б. Влияние ожирения на развитие нарушения репродуктивной функции у женщин. *Ожирение и метаболизм*. 2017; 14(1): 3–8. [Gorbatenko N.V., Bezhenar V.F., Fishman M.B. The role of obesity in the development of reproductive disorders in women. *Obesity and Metabolism*. 2017; 14(1): 3–8. (in Russian)]. DOI: 10.14341/OMET201713-8
  21. Сергиенко М.Ю., Яковлева Э.Б., Мироненко Д.М. Диагностика и лечение синдрома поликистозных яичников в детской гинекологии. *Международ. эндокринолог. журн.* 2015; 2(66): 59–60. [Sergienko M.Yu., Yakovleva E.B., Mironenko D.M. The diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in pediatric gynecology. *International Journal of Endocrinology*. 2015; 2(66): 59–60. (in Russian)]
  22. Хащенко Е.П., Уварова Е.В., Мамедова Ф.Ш. Фенотипические особенности синдрома поликистозных яичников у девочек подросткового возраста. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2017; 1: 37–50. [Khashchenko E.P., Uvarova E.V., Mamedova F.Sh. Phenotypic features of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2017; 1: 37–50. (in Russian)]
  23. Fauser B.C., Tarlatzis B.C., Rebar R.W., Legro R.S., Balen A.H., Lobo R. et al. Consensus on women's health aspect of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil. Steril.* 2012; 97(1): 28–38.e25. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024
  24. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов-на-Дону; 1990. 126 с. [Garkavi L.Kh., Kvakina E.B., Ukolova M.A. Adaptive reactions and body resistance. *Rostov-on-Don*; 1990. 126 p. (in Russian)]
  25. Лебедев В.П., Сергиенко В.И. Разработка и обоснование лечебного эффекта ТЭС защитных механизмов мозга с использованием принципов доказательной медицины (результаты двадцатилетних исследований). В кн.: Лебедев В.П., ред. Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования. Т. 2. СПб.; 2005. 528 с. [Lebedev V.P., Sergienko V.I. An evidence-based approach to developing and validating the therapeutic effect of transcranial electrical stimulation of the brain's protection mechanisms. In: Lebedev V.P., ed. *Transcranial electrostimulation: experimental and clinical studies*. Vol. 2. SPb.; 2005. 528 p. (in Russian)]
  26. Пономаренко Г.Н., Болотова Н.В., Райгородский Ю.М. Транскраниальная магнитотерапия. СПб.; 2016. 152 с. [Ponomarenko G.N., Bolotova N.V., Raigorodskiy Yu.M. *Transcranial magnetic therapy*. SPb.; 2016. 152 p. (in Russian)] 

Поступила / Received: 29.05.2019

Принята к публикации / Accepted: 15.07.2019