

Климактерический синдром: ИННОВАЦИИ В МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Профессор В.Н. Прилепская

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ,
Москва

РЕЗЮМЕ

Климактерический синдром (КС) – это комплекс вегетососудистых, психических и обменно-эндокринологических нарушений, значительно снижающий качество жизни женщин и требующий тщательного подбора адекватной терапии.

В статье представлен обзор российских и зарубежных источников, посвященных клинике, диагностике и лечению КС, уделено внимание менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Вследствие некоторого количества нежелательных явлений на фоне приема МГТ необходимы тщательное наблюдение за переносимостью пациентками препаратов, выявление возможных осложнений и побочных эффектов.

В статье приведены результаты мультицентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования лекарственного препарата Пинеамин, полученного путем синтеза комплекса PPG (Polypeptides of Pineal Gland). Преимуществами данного препарата являются быстрое купирование нейровегетативных симптомов КС, а также отсутствие токсичности. Пинеамин® можно использовать в сочетании с другими методами МГТ, а также для лечения других соматических и функциональных нарушений, т. к. не установлено его отрицательного взаимодействия с какими-либо лекарственными средствами.

Создание нового препарата на основе полипептидов эпифиза – это новые возможности терапии КС.

Ключевые слова: климактерический синдром, Пинеамин®, менопаузальная гормональная терапия, комплекс полипептидов эпифиза.

Для цитирования: Прилепская В.Н. Климактерический синдром: инновации в менопаузальной терапии // PMJ. 2017. № 5. С. 1–1.

ABSTRACT

Climacteric syndrome: novel modalities for menopausal therapy

Prilepskaya V.N.

V.I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Climacteric syndrome is a complex of vegetative, vascular, psychic, metabolic, and endocrinological disturbances which significantly reduce the quality of life and require careful treatment selection.

The paper reviews Russian and international published data on clinical manifestations, diagnosis, and treatment of climacteric syndrome. Menopausal hormone therapy (HT) is of special importance. Considering adverse reactions associated with menopausal HT, careful follow-up on drug tolerability as well as complications and side effects is required.

The paper also discusses the results of multicenter double-blind placebo-controlled randomized clinical trials of Pineamin®. The synthesis of polypeptides of pineal gland complex was realized via the development of novel original medicine, Pineamin®. The results of several studies demonstrate that this nontoxic agent rapidly reduces neurological and vegetative signs of climacteric syndrome. Pineamin® can be combined with other methods of menopausal HT. In addition, this agent can be used for other somatic and functional conditions since no negative drug interactions were recognized.

Pineal gland polypeptide complex is a novel treatment modality for climacteric syndrome.

Key words: climacteric syndrome, Pineamin®, menopausal hormone therapy, Pineal gland polypeptide complex.

For citation: Prilepskaya V.N. Climacteric syndrome: novel modalities for menopausal therapy // RMJ. 2017. № 5. P. 1–1.

Климактерический период (КП) – физиологический период в жизни женщины, в течение которого на фоне возрастных изменений происходят постепенное снижение и выключение функции яичников и прекращение выработки эстрогенов [1–3]. В этот период сложной возрастной перестройки организма, связанной с угасанием репродуктивной системы, значительно изменяет качество жизни [4]. КП характерен как для женщин, так и для мужчин, но у последних он наступает позже и развивается медленнее.

КП часто называют менопаузальным «переходом». У женщин он возникает в возрасте от 45 до 55 лет, время возникновения КП зависит в основном от генетических особенностей организма [5]. Установлено, что у многих курящих женщин менопауза наступает на 1–2 года раньше,

т. к. продукты курения разрушают фолликулярный аппарат яичников [6].

Выделяют 3 фазы КП: пременопаузу, менопаузу, постменопаузу [1, 7]. Пременопауза начинается после 45 лет и длится от 2 до 6 лет. Постменопауза – это временной промежуток от менопаузы до стойкого прекращения гормональной функции яичников. Перименопаузой называют период от появления нарушений менструального цикла и вегетососудистых симптомов до 2 лет после прекращения последней менструации, называемой менопаузой. Менопауза определяется ретроспективно – через 12 мес. после последней менструации. В перименопаузе постепенно прогрессирует снижение иммунной защиты, повышается неинфекционная заболеваемость, возрастает метеочувствительность, развивается остеопороз, прогрессируют дегенера-

тивные изменения в сердечно-сосудистой системе, возникают метаболические нарушения, возрастает масса тела за счет гиперплазии адипоцитов [8]. Установлено, что процесс апоптоза фолликулов значительно ускоряется после 37 лет. Причиной этого считают снижение синтеза ингибина в гранулезных клетках фолликулов, который является основным регулятором синтеза фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в гипофизе. Повышение уровня ФСГ отмечают задолго до перименопаузы при неизменившихся уровнях лютеинизирующего гормона (ЛГ) и гормона Е2 в крови [9–11].

КП нередко осложняется климактерическим синдромом (КС). КС – это комплекс вегетососудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания гормональной функции яичников и общей возрастной инволюции организма. Наиболее распространены ранние проявления КС – вегетососудистые, которые встречаются у 40–80% женщин в КП [12].

При КС выделяют 3 типа нарушений:

– вегето-сосудистые: гипергидроз, головные боли, приливы, озноб, головокружения, тахикардия, симпатoadrenalовые и вагоинсулярные кризы;

– эмоционально-психические: раздражительность, сонливость, тревога, депрессия, снижение настроения, внимания, ухудшение памяти;

Обменно-эндокринные: средневременные (урогенитальные симптомы, изменения кожи и ее придатков) и поздние (сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз).

Средняя продолжительность вегетососудистых нарушений составляет 7,4 года, что значительно отражается на здоровье женщин, повышая риск сердечно-сосудистых заболеваний, а также обменно-эндокринных нарушений [13].

Наиболее частым симптомом КС являются приливы – их частота составляет около 75%. Ночная потливость также является часто встречающимся симптомом с частотой до 67%. К другим основным и нередко встречающимся симптомам относятся: бессонница, увеличение веса, перепады настроения, повышенная утомляемость, атрофический вагинит, боли в суставах, головные боли [12, 14]. Основной причиной КС является дефицит эстрогенов, который впоследствии приводит к нарушению функции гипоталамо-гипофизарной системы.

Менопаузальная гормональная терапия

В лечении КС значительную роль играет менопаузальная гормональная терапия (МГТ). МГТ улучшает качество жизни женщины, способствуя профилактике целого ряда осложнений со стороны различных органов и систем, фармакологически заменяя гормональную функцию яичников у женщин с дефицитом половых гормонов.

Показаниями к назначению МГТ являются: наличие вазомоторных и психовегетативных климактерических расстройств, связанных с дефицитом эстрогенов, генитоуринарные расстройства, связанные с атрофическими процессами в нижних отделах мочеполовых путей, профилактика остеопороза и переломов, преждевременная, ранняя и истинная менопауза [15].

Существуют абсолютные и относительные противопоказания к применению МГТ. К абсолютным относят: кровотечение из половых путей неясного генеза, рак молочной железы и эндометрия, острый гепатит, острый тромбоз глубоких вен, острая тромбоэмболия, аллергия к компонентам препарата, кожная порфирия. К относительным

противопоказаниям относятся: миома матки, эндометриоз, венозный тромбоз и эмболия, семейная гипертриглицеридемия, желчнокаменная болезнь, эпилепсия, рак яичников в анамнезе [15].

Современные методы лечения КС принято делить на гормональные (системная терапия и местная) и негормональные методы.

Среди гормональных средств выделяют пероральные эстрогены, гестагены, трансдермальные эстрогены, комбинированные препараты (эстрогены + прогестагены). Предпочтение отдается низко- и микродозированным гормональным контрацептивам, особенно у женщин в менопаузе.

Перед назначением МГТ необходимо провести обследование: исследование уровня гормонов крови (ФСГ, ЛГ, пролактин, тиреотропный гормон (ТТГ)), обследование состояния шейки матки и молочных желез (цитологический скрининг, маммография), УЗИ органов малого таза и другие методы в соответствии с показаниями. Существуют также альтернативные (негормональные) методы лечения КС: назначение фитопрепаратов, дегидроэпиандростерона, пищевых добавок, препарата Клималанин, аминокислот, транквилизаторов, гомеопатических препаратов как в отдельности, так и в различных сочетаниях.

К числу основных типов препаратов для МГТ относятся препараты, содержащие эстрогены. Преимуществами оральных эстрогенов является то, что они удобны в применении, оказывают положительный эффект при различных климактерических расстройствах, дислипотеинемии. Следует иметь в виду, что при применении МГТ возможны осложнения и неблагоприятные эффекты. Например, при заболеваниях ЖКТ возможно неполное всасывание препарата, требуются большие дозы для достижения эффекта. Оральные эстрогены подвергаются активному метаболизму в печени, а повышение концентрации эстрогенов в печени может стимулировать синтез различных биологических активных веществ (факторов свертывания крови, ангиотензина, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ)).

Пациентки иногда могут не отвечать на пероральную МГТ. Прием пероральных эстрогенов предрасполагает к образованию камней в желчном пузыре.

Побочные эффекты различных видов МГТ представлены в таблице 1.

Ввиду этого на фоне МГТ необходимы динамическое наблюдение, контроль за АД, переносимостью препаратов,

Таблица 1. Побочные эффекты МГТ

Эстрогены	Прогестагены	
	Производные прогестерона	Производные 19-норстероидов
Тошнота Пастозность Увеличение массы тела Задержка жидкости Головная боль, мигрени Спазмы в мышцах ног и отечность Холестаз и холелитиаз Обильное выделение цервикальной слизи	Нагрубание молочных желез Сухость во влагалище Гипоменорея Снижение либидо Дисфория Слабость, утомляемость	Себорея Снижение тембра голоса Повышение аппетита Увеличение массы тела Снижение ХС ЛПВП

**ПЕРВЫЙ ИНЪЕКЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО
СИНДРОМА С ИНОВАЦИОННЫМ
PPG¹ КЛАСС-ЭФФЕКТОМ
И ANTI-AGE ЭФФЕКТОМ**

выявление возможных осложнений и побочных эффектов. Методы лечения КС в основном направлены на восполнение дефицита эстрогенов, нормализацию функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и чаще всего применяются длительно – как правило, от 2 до 10 лет. Многие ученые уже давно задумывались о возможности создания препарата, который бы воздействовал на различные звенья репродуктивной системы и был бы более безопасным, чем МГТ, чтобы применение его было значительно более краткосрочным, но не менее эффективным.

Основываясь на значительной роли эндогенного мелатонина в регуляции функции репродуктивной системы, ученые выдвинули идею о создании препарата на основе полипептидов эпифиза, восстанавливающих функциональную плотность пинеалоцитов – секретирующих клеток эпифиза [16]. Как известно, эпифиз, расположенный сопряженно с гипоталамусом в головном мозге, является главным источником эндогенного мелатонина. Роль эндогенного мелатонина в регуляции репродуктивной системы заключается в активации гонадоингибирующих нейронов, также расположенных в гипоталамусе. Гонадоингибин (GnIH) был впервые описан Tsutsui K et al. в 2000 г. [17]. Гонадоингибин ингибирует секрецию гонадолиберина в гипоталамусе и оказывает тормозящее действие на синтез ксипептина в одноименных нейронах гипоталамуса [18, 19].

Учеными из Санкт-Петербурга был синтезирован комплекс низкомолекулярных водорастворимых полипептидных фракций PPG (Polypeptides of Pineal Gland), выделенных из эпифиза крупного рогатого скота [20, 21]. Было установлено влияние полученного комплекса на репродуктивную систему женщин, выражающееся в снижении психоэмоционального напряжения и вегетососудистых нарушений, что особенно значимо для женщин с КС [22].

Новый оригинальный препарат Пинеамин® был создан путем синтеза комплекса полипептидов эпифиза. Результаты многочисленных исследований показали, что преимуществом данного препарата является быстрое купирование нейровегетативных симптомов КС и отсутствие токсичности [23]. При его использовании не было выявлено негативного влияния на нервную, кровяную, сердечно-сосудистую систему и обмен веществ. Одной из особенностей Пинеамина является отсутствие пролиферативного действия на органы-мишени (шейку матки, эндометрий) даже при длительном применении [24]. В дальнейшем в крупных центрах России было проведено большое клиническое исследование по изучению эффективности препарата, результатами которого было выявление его высокой эффективности и безопасности при применении у пациенток с КС, преимущественно при вегетососудистых и психоневрологических нарушениях [23].

Была проведена оценка пролиферативного эффекта препарата. После детального обследования отобрали 120 пациенток разделили их на 3 равные по количеству группы: 1-й – пациентки, принимающие плацебо, 2-я – Пинеамин (1 курс), 3-я – Пинеамин (2 курса). Всем пациенткам проводилась оценка толщины эндометрия по УЗИ до лечения, через 90 и 180 дней применения. Толщина эндометрия статистически значимо не увеличивалась в 3-х группах – в группе плацебо и группах, получавших Пинеамин ($p < 0,05$). Клинически значимых отклонений в состоянии эндометрия по данным исследования мазков из эпителия шейки матки по Папаниколу не выявлено ни у одной



- **ВЫСОКАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**
- **ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ**
- **ДЛИТЕЛЬНОЕ УДЕРЖАНИЕ ЭФФЕКТА**
- **КОРОТКИЕ ИНЪЕКЦИОННЫЕ КУРСЫ**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПИНЕАМИН®

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Пинеамин®. Регистрационное удостоверение: ЛП-003202 от 16.09.2015. Торговое наименование: Пинеамин®. Группировочное название: полипептиды эпифиза [шишковидной железы] крупного рогатого скота. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. Фармакотерапевтическая группа: противоклимактерическое средство. Фармакодинамика: препарат оптимизирует эпифизарно-гипоталамические взаимоотношения, нормализует функцию передней доли гипофиза и баланс гонадотропных гормонов. В исследовании препарата в популяции женщин в периоде постменопаузы было установлено достоверное уменьшение выраженности климактерических расстройств по данным индекса Куппермана за счет позитивного влияния препарата на нейровегетативные проявления климактерического синдрома. Показания к применению: нейровегетативные расстройства при климактерическом синдроме у женщин при наличии противопоказаний к проведению заместительной гормональной терапии (ЗГТ) или отказе от ее проведения. Противопоказания: повышенная чувствительность или непереносимость любого из компонентов препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания, метроррагия (кровянистые выделения из половых путей неясного генеза), гиперэстрогения. Нельзя применять у пациенток с эстрогензависимыми опухолями. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: препарат не предназначен для применения при беременности и в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы: препарат вводят внутримышечно. Содержимое флакона перед инъекцией растворяют в 1-2 мл 0,5 % раствора прокаина (новокаина), воды для инъекций или 0,9 % раствора натрия хлорида и вводят однократно ежедневно в дозе 10 мг в течение 10 дней. При необходимости проводят повторный курс через 3-6 месяцев. Побочное действие: редко: инфильтрат в месте внутримышечного введения препарата. Нечасто: кровянистые выделения из влагалища, повышение концентрации эстрадиола крови. Возможны аллергические реакции в случае индивидуальной гиперчувствительности к компонентам препарата. Передозировка: случаи передозировки не выявлены. Возможными симптомами передозировки препарата являются кровянистые выделения из влагалища, повышение концентрации эстрадиола крови. В этих случаях необходима отмена препарата, проведение симптоматической терапии. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: лекарственное взаимодействие с другими лекарственными средствами в настоящее время не выявлено. Несовместимость: раствор препарата Пинеамин® не рекомендуется смешивать с другими растворами. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту.

1. Polypeptides of Pineal Gland – полипептиды эпифиза (пинеальной железы). 2. Прилепская В.Н. с соавт. Пинеамин® – новое в профилактике и терапии климактерического синдрома. // Гинекология. 2016, т. 18, №1. 3. РКИ N2409 от 11.08.2010. Мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование терапевтической эффективности и безопасности препарата Пинеамин® (лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 10 мг) при нейровегетативных и психоэмоциональных проявлениях климактерического синдрома у женщин. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Рег. номер ЛП-003202 от 16.09.2015 г.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «ГЕРОФАРМ», Россия
191144, г. Санкт-Петербург, Дегтярный пер., д. 11, лит. Б
Телефон: (812) 703-79-75 (многоканальный)
Факс: (812) 703-79-76

Телефон горячей линии: 8-800-333-4376
(звонок по России бесплатный)
www.geropharm.ru

Дополнительная информация на сайте: www.klimax-lux.ru


ГЕРОФАРМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

На правах рекламы

из пациенток.

В ходе исследования проводилась оценка показателей системы свертываемости крови (фибриноген, ПТИ, АТЧВ и МНО). По результатам исследования препарат Пинеамин® не оказывал воздействия на ее показатели, и их уровень находился в пределах нормы и соответствовал уровню на момент включения пациенток в исследование. Таким образом, Пинеамин® можно считать безопасным в отношении влияния на свертывающую систему крови.

Исследовались показатели липидного профиля крови в динамике. Исходные показатели липидного обмена достоверно не отличались от таковых через 180 дней приема Пинеамина ($p < 0,04$). Это позволило сделать вывод, что Пинеамин не влияет на липидный профиль, нет необходимости в дополнительном лабораторном контроле.

При оценке безопасности применения препарата Пинеамин® в ходе исследования в обеих группах (плацебо и Пинеамин®) выявлено 22 случая нежелательных явлений (НЯ). Статистически значимой разницы в частоте развития НЯ по группам не выявлено. Практически все случаи НЯ [22] были расценены как несерьезные и полностью обратимые (ОРВИ, глоссит, менструальноподобная реакция, преходящее повышение эстрадиола, инфульзат в месте инъекции). Одно серьезное НЯ в виде острого коронарного синдрома отмечено в группе плацебо через 3 мес. после окончания инъекций. Каких-либо статистических закономерностей, связанных с получением курса инъекций Пинеамина, не выявлено.

Пинеамин® можно использовать в сочетании с МГТ, а также для лечения других соматических и функциональных нарушений, т. к. не установлено его отрицательного взаимодействия с какими-либо лекарственными средствами.

Заключение

Симптомы, возникающие у женщин в КП, значительно влияют на качество жизни. В современной медицине является чрезвычайно актуальным выбор метода терапии для пациенток с КС. Препарат Пинеамин® отличается малым числом побочных эффектов и минимальным влиянием на органы. Применение его в качестве самостоятельной терапии или в сочетании с другими методами лечения открывает новые возможности для врачей при лечении такого сложного патологического состояния, как КС.

Предварительный анализ практического опыта применения препарата у 450 женщин с КС в различных городах России выявил его эффективность, снижение выраженных нейровегетативных и психоэмоциональных симптомов при хорошей переносимости.

Таким образом, в арсенале врачей появилось средство нового класса с уникальными возможностями для лечения больных с КС. Исследования продолжаются.

Литература

1. Сметник В.П., Кулаков В.И. Руководство по климактерию. М.: МИА, 2001. 120 с. [Smetnik V.P., Kulakov V.I. Rukovodstvo po klimakteriju. M.: MIA, 2001. 120 s. (in Russian)].
2. Крымская М.Л. Климактерический период. М.: Медицина, 1989. 270 с. [Krymskaja M.L. Klimaktericheskij period. M.: Medicina, 1989. 270 s. (in Russian)].
3. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.Н. Руководство по гинекологической эндокринологии. М.: Медпресс-информ, 2008. 528 с. [Serov V.N., Prilepskaja V.N., Ovsjannikova T.N. Rukovodstvo po ginekologicheskoj jendokrinologiiu. M.: Medpress-inform, 2008. 528 s. (in Russian)].
4. Meczekalski B., Katulski K., Podfigurna-Stopa A. et al. Spontaneous endogenous pulsatile release of kisspeptin is temporally coupled with luteinizing hormone in healthy women // Fertil Steril. 2016. Vol. 105(5). P. 1345–1350.
5. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология: Руководство. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 532 с. [Serov V.N., Prilepskaja V.N., Ovs-

6. Сметник В.П. Медицина климактерия. Ярославль: Литера, 2006. 848 с. [Smetnik V.P. Medicina klimakterija. Jaroslavl: Litera, 2006. 848 s. (in Russian)].
7. Кулаков В.И., Вихляева Е.М. Менопаузальный синдром. М., 1996. 66 с. [Kulakov V.I., Vihljaeva E.M. Menopauzal'nyj sindrom. M., 1996. 66 s. (in Russian)].
8. Руководство по эндокринологической гинекологии / под ред. Вихляевой Е.М. М.: МИА, 2006. С. 96–203 [Rukovodstvo po jendokrinologicheskoj ginekologii / pod red. Vihljaevoj E.M. M.: MIA. 2006. S. 96–203 (in Russian)].
9. Gougeon A. et al. Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women // Biol. Reprod. 1994. Vol. 50(3). P. 653–663.
10. Welt C. et al. Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. // J Clin Endocrinol Metab. 1999. Vol. 84(1). P. 105–111.
11. Ericson G. In Perimenopause. Serono Symposia, USA. Rogerio A. Lobo. Springer, 1997. P. 101–118.
12. Al-Safi Z.A., Santoro N. MHT and menopausal symptoms // Fertil Steril 2014. Vol. 101(4). P. 905–915
13. Юренева С.В., Дубровина А.В. Применение ультранизких доз препаратов при проведении менопаузальной гормональной терапии // Проблемы репродукции. 2015. № 3. С. 122–126 [Jureneva S.V., Dubrovina A.V. Primenenie ul'tranizkikh doz preparatov pri provedenii menopauzal'noj gormonal'noj terapii // Problemy reprodukcii. 2015. № 3. S. 122–126 (in Russian)].
14. Santoro N. et al. Menopausal symptoms and their management // Endocrinol Metab Clin North Am. 2015. Vol. 44(3). P. 497–515.
15. Baber R.J. et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // Climacteric. 2016. Vol. 19(2). P. 109–150.
16. Jan J., Reiter R.J., Wong P.K. et al. Melatonin has membrane receptor-independent hypnotic action on neurons: an hypothesis // J Pineal Res. 2011. Vol. 50(3). P. 233–240.
17. Tsutsui K. et al. A novel avian hypothalamic peptide inhibiting gonadotropin release // Biochem Biophys Res Commun. 2000. Vol. 275. P. 661–667.
18. Ubuka T. et al. Gonadotropin-inhibitory hormone neurons interact directly with gonadotropin-releasing hormone-1 and II neurons in European starling brain // Endocrinology. 2008. Vol. 149(1). P. 268–278.
19. Wahab F., Shahab M., Behr R. The involvement of gonadotropin inhibitory hormone and kisspeptin in the metabolic regulation of reproduction // J. Endocrinol. 2015. Vol. 225(2). P. 49–66.
20. Долгов Г.В., Цвелев Ю.В., Малинин В.В. Биорегулирующая терапия в акушерстве и гинекологии. СПб.: Фолиант, 2004. 144 с. [Dolgov G.V., Cvelev Ju.V., Malinin V.V. Bioregulirujushhaja terapija v akusherstve i ginekologii. SPb.: Foliant, 2004. 144 s. (in Russian)].
21. Линькова Н.С. Пептидергическая регуляция экспрессии сигнальных молекул в пинеальной железе и тимусе при старении. /СПб., 2014. 489 с. [Lin'kova N.S. Peptidergicheskaja regulacija jekspressii signal'nyh molekul v pineal'noj zheleze i timuse pri starenii. // SPb., 2014. 489 s. (in Russian)].
22. Блазл Л. Эндогенный мелатонин и полипептиды эпифиза (PPG): что мы знаем и не знаем об этом: Тезисы научно-практической конференции «Амбулаторно-поликлиническая практика: диагностика, лечение, профилактика» XXII Всероссийский конгресс с международным участием. М., 2015 [Blazl L. Jendogennyj melatonin i polipeptidy jepifiza (PPG). Chto my znaem i ne znaem ob jetom: Tezisy nauchno-prakticheskoi konferencii «Ambulatorno-poliklinicheskaja praktika: diagnostika, lechenie, profilaktika». XXII Vserossijskij kongress s mezhduнародным uchastiem. M., 2015 (in Russian)].
23. Прилепская В.Н., Радзинский В.Е., Богатова Н.К. Новое в профилактике и терапии климактерического синдрома // Гинекология 2016. № 1. С. 1–7 [V.N. Prilepskaja, V.E. Radzinskij, N.K. Bogatova. Novoe v profilaktike i terapii klimaktericheskogo sindroma // Ginekologija 2016. № 1. S. 1–7 (in Russian)].
24. Касян В.Н. Климактерический синдром с позиций нейрогуморальной регуляции: только о новом // Status Praesens. 2016. № 5(34). С. 65–71 [Kasjan V.N. Klimaktericheskij sindrom s pozicii nejrogumoral'noj regulacii: tol'ko o novom // Status Praesens. 2016. № 5(34). S. 65–71 (in Russian)].