doi: 10.17116/repro2017231115-121

Патофизиология приливов жара. Фокус на нейрогормональную регуляцию (обзор литературы)

К.м.н., доц. В.Н. КАСЯН*, акад. РАН, д.м.н., проф. Л.В. АДАМЯН

Кафедра репродуктивной медицины и хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия, 127473

Представлены возможные механизмы возникновения вазомоторных симптомов при эстрогенодефиците. Уточнена роль гиперактивации KNDy-нейронов в передаче возбуждения на рядом расположенные центры терморегуляции в генезе приливов жара. Представлены альтернативные пути коррекции вазомоторных проявлений посредством активации нейронов, синтезирующих гонадотропин-ингибирующий гормон, при стимуляции синтеза эндогенного мелатонина.

Ключевые слова: климакс, приливы жара, кисспептин, гонадотропин-ингибирующий гормон, мелатонин.

Pathophysiology of hot flashes with focus on neurohormonal regulation (a review)

V.N. KASYAN, L.V. ADAMYAN

Department of reproductive medicine and surgery, faculty of additional professional education, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia, 127473

In this review the authors presented the possible mechanisms of hot flashes due to estrogen deficiency. Hyperactivation of KNDy-neurons and transfer of excitation in neighbouring thermoregulatory centers is discussed. Alternative ways of hot flashes correction by gonadotropin-inhibitory hormone-secreting neurons and role of endogenous melatonin are presented.

Keywords: climacterium, hot flashes, kisspeptin, gonadotropin-inhibitory hormone, melatonin.

Климактерический период (климакс, климактерий) — физиологический период жизни женщины, в течение которого на фоне возрастных изменений организма доминируют инволюционные процессы в репродуктивной системе. Он характеризуется постепенным снижением и «выключением» функции яичников в связи с истощением запаса яйцеклеток и развитием симптомов эстрогенодефицита. До 60—80% женщин в пери- или постменопаузе беспокоят вазомоторные симптомы, возникновение которых начинается в переходном периоде и достигает своего пика примерно через год после наступления менопаузы [1, 2].

Внезапное ощущение жара в верхней части тела, особенно на коже лица, шеи и груди, называют приливами. Эти эпизоды длятся примерно от 1 до 5 мин и характеризуются потливостью, гиперемией, ознобом, ощущением липкости, тревожностью и иногда учащенным сердцебиением. Вазомоторные симптомы также могут нарушать сон и являться причиной хронической бессонницы у некоторых женщин [2, 3]. Приливы отличаются по частоте и продолжительности: исследования показывают, что у 87% женщин приливы случаются ежедневно, примерно 33% из них ощущают приливы 10 раз в день и более [1]. Эти симптомы значимо снижают качество жизни женщин и заставляют их обращаться за медицинской помощью.

Патофизиология приливов жара до настоящего времени полностью не раскрыта. Известно, что приливы есть у женщин, принимающих тамоксифен по поводу рака молочной железы, после овариэктомии, а также при гипогонадизме у мужчин, на фоне андрогенблокирующей терапии по поводу рака предстательной железы [4, 5]. Понятно, что изменения уровня половых гормонов играют основную роль и являются причиной возникновения вазомоторных симптомов, что подтверждается их исчезновением при приеме эстрогенов. Однако снижение уровня эстрогенов и закономерное повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) по механизмам обратной связи сами по себе не могут объяснить возникновение приливов, а также разнообразие тяжести и частоты симптомов, поскольку они не кор-

© В.Н. Касян, Л.В. Адамян, 2017

*e-mail: victoria.kasyan@gmail.com

релируют с уровнем половых гормонов. Кроме того, несмотря на низкий уровень эстрогенов в постменопаузе, у некоторых женщин симптомы присутствуют, а у других отсутствуют. В основном обсуждается нарушение процессов терморегуляции в гипоталамусе в связи с дефицитом эстрогенов, что приводит к сужению терморегуляторной зоны и увеличению ее чувствительности к небольшим изменениям в температуре тела.

При этом еще в 1979 г. в экспериментах [6, 7] было показано, что приливы жара тесно приурочены к импульсам активности лютеинизирующего гормона (ЛГ). Поэтому исследования последних десятилетий были сфокусированы именно на центральных механизмах регуляции репродуктивной функции. Впервые квинтэссенция накопленных знаний по природе приливов жара с акцентом на центральные регулирующие механизмы была доложена на XV Международном конгрессе по менопаузе в Праге, когда данная статья уже была принята в печать.

В 1977 г. группы Schally и Guillemin были удостоены Нобелевской премии за открытие гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). В 1978 г. E. Knobil [8] была продемонстрирована важность пульсаторной секреции ГнРГ для адекватной активации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси (ГГЯ-оси) при половом созревании и ее циклической функции в репродуктивном возрасте. Высвобождение ГнРГ носит пульсативный характер, при этом оно четко коррелирует с импульсами активности ЛГ в периферической крови [9, 10].

Механизмы обратной связи продолжают действовать и в постменопаузе, поэтому закономерно в ответ на снижение синтеза эстрогенов яичниками повышается уровень гонадотропинов. Несмотря на четко определенную роль ГнРГ в период полового созревания и поддержания репродуктивной функции у взрослых, мало известно о том, как изменяется высвобождение ГнРГ в процессе старения и играет ли это роль в инволюции репродуктивной системы женщины [11].

Известно, что высвобождение ГнРГ у стареющих приматов и женщин не контролируется напрямую уровнем гонадотропинов [12—14]. Так, в исследовании M. Woller и соавт. [14] у самок обезьян было показано увеличение пульсативной активности ЛГ по мере старения. У женщин уровень гонадотропинов был выше в ранней постменопаузе в сравнении с пременопаузой [15—17]. Кроме того, гипофиз сам по себе может претерпевать процессы старения, к примеру, изменяя чувствительность к гонадолиберину, что влияет и на синтез гонадотропинов. Поэтому важно напрямую изучить процессы пульсативной активности ГнРГ по мере старения. В связи с недоступностью терминалей ГнРГ-нейронов и невозможностью обнаружения пептида ГнРГ в периферической крови провести такое исследование у женщин не представлялось возможным. В экспериментах на макаках показано, что пульсативная секреция ГнРГ сохранялась в различных возрастных группах, однако для особей в постменопаузе характерно значимое повышение концентрации ГнРГ и наличие импульсов крайне большой амплитуды, при этом частота импульсов оставалась прежней. В ходе эксперимента на одной обезьяне назначение эстрогенов приводило к снижению амплитуды пульсативного высвобождения ГнРГ [11].

В экспериментах на самках обезьян также показано, что применение заместительной терапии эстрогенами снижало высвобождение ГнРГ [18] и экспрессию гена ГнРГ [19, 20]. Назначение эстрогенов женщинам в постменопаузе приводит к снижению уровня ЛГ и ФСГ, при этом ответ женщин в поздней постменопаузе был бóльшим в сравнении с ранней постменопаузой. Это еще раз доказывает, что отрицательная обратная связь между эстрогенами и центральными регулирующими механизмами не только сохраняется, но даже укрепляется по мере старения [12, 21].

Однако временна́я связь между приливами и пиками секреции ГнРГ/ЛГ не является причинно-следственной. При назначении эстрогенов и их последующей отмене приливы жара у женщин сохранялись даже после хирургического удаления гипофиза [6] или на фоне агонистов ГнРГ, вызывающих подавление секреции ЛГ [22, 23]. Сам по себе ГнРГ также не является причиной вазомоторных жалоб, поскольку приливы жара продолжают иметь место у пациенток с синдромом Кальмана, несмотря на отсутствие ГнРГ-нейронов [24]. Поскольку доказано, что импульсы ЛГ обусловлены импульсами ГнРГ, а приливы жара приурочены к импульсам ЛГ, становится понятным, что механизм возникновения приливов жара тесно связан с гипоталамическим контролем секреции ГнРГ.

Исследования начала 2000-х годов позволили доказать, что пульсативная секреция ГнРГ модулируется субпопуляцией нейронов аркуатного ядра, экспрессирующих альфа-эстрогеновый рецептор (ERα), рецептор к нейрокинину-3, кисспептин, нейрокинин В и динорфин — так называемые KNDy-нейроны [25]. Одним из ярких открытий XXI века в области нейроэндокринологии было доказательство участия кисспептина и его рецептора в инициации пубертата и поддержании репродуктивной функции [26, 27]. Кисспептин является основным стимулятором синтеза гонадолиберина, его секреция также носит пульсативный характер и четко коррелирует с пульсами секреции ГнРГ/ЛГ: после каждого пульса секреции кисспептина происходит пульс секреции гонадолиберина [26, 28]. Нейрокинин вместе с кисспептином оказывает стимулирующее действие на секрецию ГнРГ [26]. Динорфин — эндогенный опиоидный пептид, являющийся медиатором в отрица-

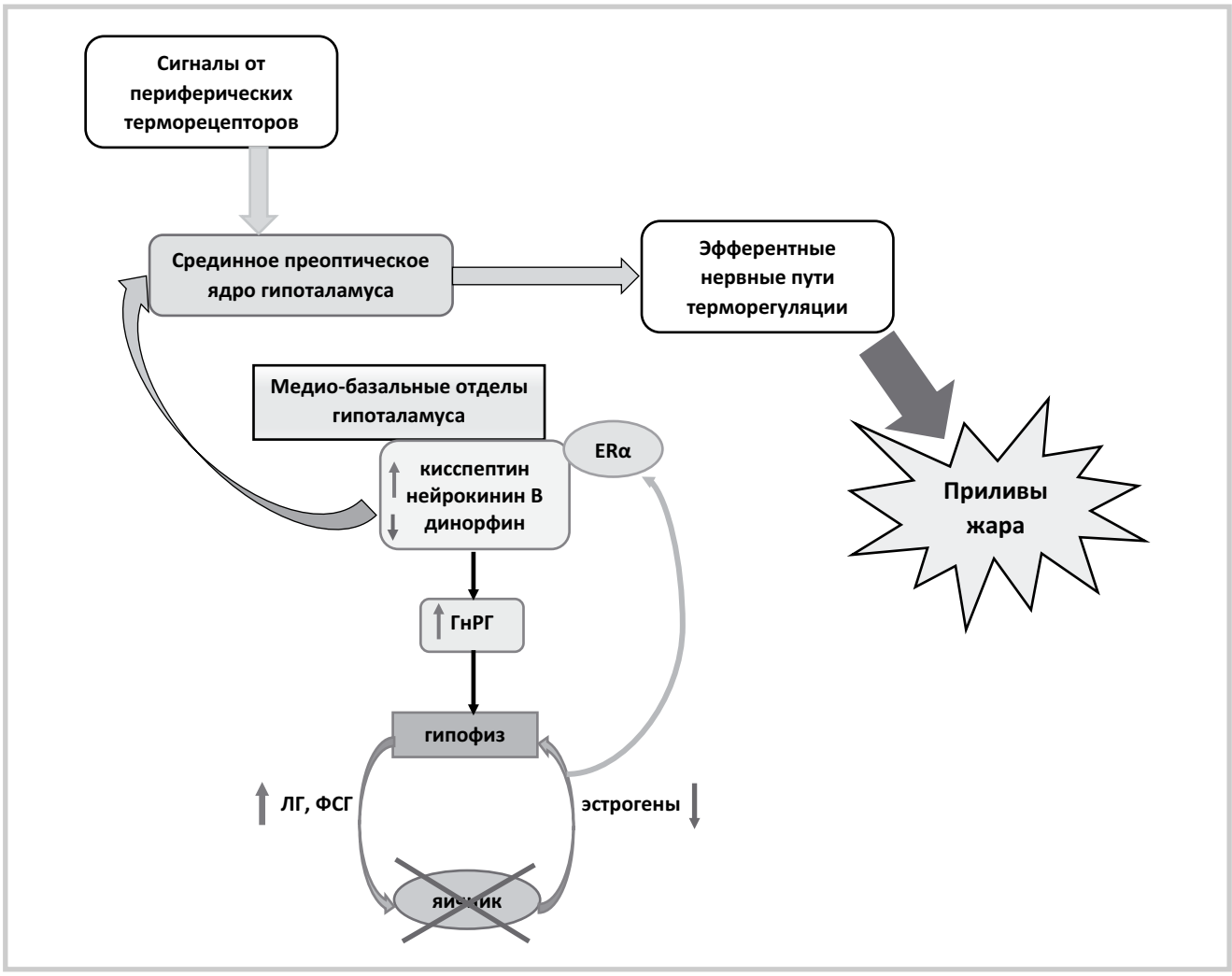

Рис. 1. **Механизм обратной связи в постменопаузе при выключении функции яичников и возможные пути генерации приливов жара [3].**

тельной обратной связи между эстрогенами и ГнРГ [29].

Kiss1-нейроны аркуатного ядра инфундибулярной области (группа KNDy-нейронов) участвуют в отрицательной обратной связи между половыми стероидами и гонадотропинами, обеспечивая тоническую секрецию ГнРГ, с участием динорфина (супрессора синтеза ГнРГ) и нейрокинина В (стимулятора синтеза ГнРГ). Они формируют аутосинаптическую петлю обратной связи и модулируют пульсативную секрецию ГнРГ и соответственно синтез ЛГ и ФСГ [30]. Kiss1-нейроны ростральной части поля III желудочка играют ключевую роль в передаче положительной обратной связи эстрадиола на гонадотропины, в первую очередь регулируя пульсативную активность гонадолиберина, в присутствии активированных рецепторов прогестерона, что инициирует преовуляторный пик ГнРГ [3, 25, 31] **(рис. 1)**.

В постменопаузе KNDy-нейроны претерпевают необычную соматическую гипертрофию и экспрессируют в повышенном количестве транкскрипты генов кисспептина и нейрокинина В [3, 25, 32], увеличивается экспрессия гена Kiss1 в инфундибулярном ядре, что повышает секрецию ГнРГ, ЛГ [32—34]. По данным экспериментов на животных, изменения в KNDy-нейронах в постменопаузе являются вторичными по отношению к эстрогенодефициту, а не к старению *Per se* [3, 32].

При выполнении аблации KNDy-нейронов в эксперименте закономерно нарушалась секреция ЛГ. У крыс группы контроля овариэктомия закономерно приводила к повышению уровня ЛГ, а назначение эстрогенов нормализовало его. В основной группе (абляция KNDy-нейронов) после овариэктомии не происходило значимого повышения уровня ЛГ, при этом он был ниже независимо от назначения

эстрогенов. Кроме того, при аблации KNDy-нейронов крысы лучше поддерживали внутреннюю температуру тела [3, 25].

Известно, что KNDy-нейроны соседствуют со структурами, отвечающими за регуляцию температуры тела [3, 35—37], в том числе со срединным преоптическим ядром, важным компонентом термосенсорного пути защиты от перегрева. Таким образом, связи KNDy-нейронов как с преоптическими структурами, отвечающими на терморегуляцию, так и с ГнРГ-нейронами объясняют временну́ю связь между приливами и пульсами секреции ЛГ у женщин в постменопаузе. На основании приведенных экспериментов можно утверждать, что именно KNDy-нейроны играют важную роль в возникновении приливов жара [3, 25].

Известно, что «золотой стандарт» купирования вазомоторных симптомов — менопаузальная гормонотерапия (МГТ), эффективность которой достигает 90—95% [38, 39]. В течение первых 2—3 нед приема МГТ приливы жара купируются практически полностью. По механизмам обратной связи повышение уровня эстрадиола в крови способствует уменьшению гиперактивации KNDy-нейронов, снижению амплитуды пульсовой секреции ГнРГ и уровня гонадотропинов. Прекращается передача гипервозбуждения соседним гипоталамическим структурам, ответственным за температурные и вазомоторные проявления.

Следует помнить, что у МГТ, как у любой медикаментозной терапии, есть свои показания и противопоказания. Так, МГТ противопоказана женщинам с перенесенным ранее инфарктом или инсультом, венозным тромбозом. Кроме того, с позиции баланса положительных эффектов и профиля риска мировое сообщество рекомендует впервые назначать гормонотерапию женщинам не старше 60 лет или при длительности менопаузы не более 10 лет [38, 39]. Однако по данным метаанализа [40] 6 исследований по оценке естественного развития вазомоторных симптомов, было продемонстрировано сохранение приливов жара у 50% женщин через 4 года после менопаузы, а у 10% — даже через 10 лет. Как же можно помочь пациенткам с вазомоторными жалобами, которым противопоказана МГТ или которым уже поздно ее начинать, с учетом того, что эффективность фитопрепаратов в среднем составляет около 30%, а эффективность ингибиторов обратного захвата серотонина — 50%? Существуют ли иные механизмы для устранения гиперактивации KNDy-нейронов?

Двухтысячный год ознаменовался знаковым событием в области нейроэндокринологии — открыт гонадотропинингибирующий гормон (ГнИГ) [41]. У млекопитающих тела ГнИГ-синтезирующих нейронов располагаются в дорсомедиальной области гипоталамуса, а их аксоны подходят к срединному возвышению и к ГнРГ1-нейронам в преоптическом ядре. Гонадоингибин тормозит синтез и высвобождение гонадотропинов за счет прямого действия на гонадотрофы гипофиза и вызывает ингибирование активности ГнРГ-нейронов через свой рецептор, а также нарушает пульсативную секрецию ГнРГ в гипоталамусе [42, 43] **(рис. 2)**. Кроме того, аксоны ГнИГ-нейронов подходят к кисс-нейронам и снижают их активность. Таким образом, уровень и пульсативный ритм секреции гонадолиберина, ФСГ, ЛГ зависят от периодичности воздействия кисспептина и гонадоингибина [44].

По данным экспериментов на овариэктомированных мышах [45], при внутривенном введении ГнИГ происходило значительное снижение плазменного уровня ЛГ, а внутримозговое введение не влияло ни на средний уровень ЛГ, ни на частоту пульсативной секреции. В исследовании [46] на культуре клеток применение ГнИГ не влияло на базальную секрецию, но снижало ГнРГ-стимулированную секрецию ЛГ в среднем на 25%. В исследованиях было замечено, по данным некоторых авторов, что имеет значение именно длительное применение ГнИГ, поскольку единичная инъекция не давала никакого эффекта.

По данным современных исследований [47], деятельность ГнИГ-нейронов модулируется как факторами внешней среды, так и внутренними факторами. Одним из таких факторов является эндогенный мелатонин. В эксперименте у птиц применение мелатонина повышает экспрессиию мРНК гонадоингибина и высвобождение самого ГнИГ в мозге. На ГнИГ-нейронах перепелов есть подтип рецепторов к мелатонину Mel_{1c}. Таким образом, мелатонин напрямую воздействует на ГнИГ-нейроны, повышая секрецию и высвобождение гонадоингибина. Высвобождение ГнИГ повышается в периоды коротких световых дней, когда возрастает ночная продукция мелатонина [48] **(см. рис. 2)**. Основной объем мелатонина образуется в секретирующих клетках эпифиза — пинеалоцитах.

В 2015 г. в России зарегистрирован препарат Пинеамин (ООО «ГЕРОФАРМ»). Действующим веществом Пинеамина являются полипептиды эпифиза PPG (Polypeptides of Pineal Gland), восстанавливающие нормальную функциональную плотность пинеалоцитов и стимулирующие синтез эндогенного мелатонина. После внутримышечного введения препарата полипептиды PPG попадают в нижнюю полую вену, минуя портальную систему, попадают в правое сердце и далее в артериальный круг по ветвям средней и задней мозговых артерий, минуя гематоэнцефалический барьер, сразу попадают внутрь пинеалоцитов через аксовазальные синапсы, где активируют синтез мелатонина и серотонина. Как обсуждалось выше, мелатонин стимулирует активность ГнИГ-нейронов и синтез ГнИГ,

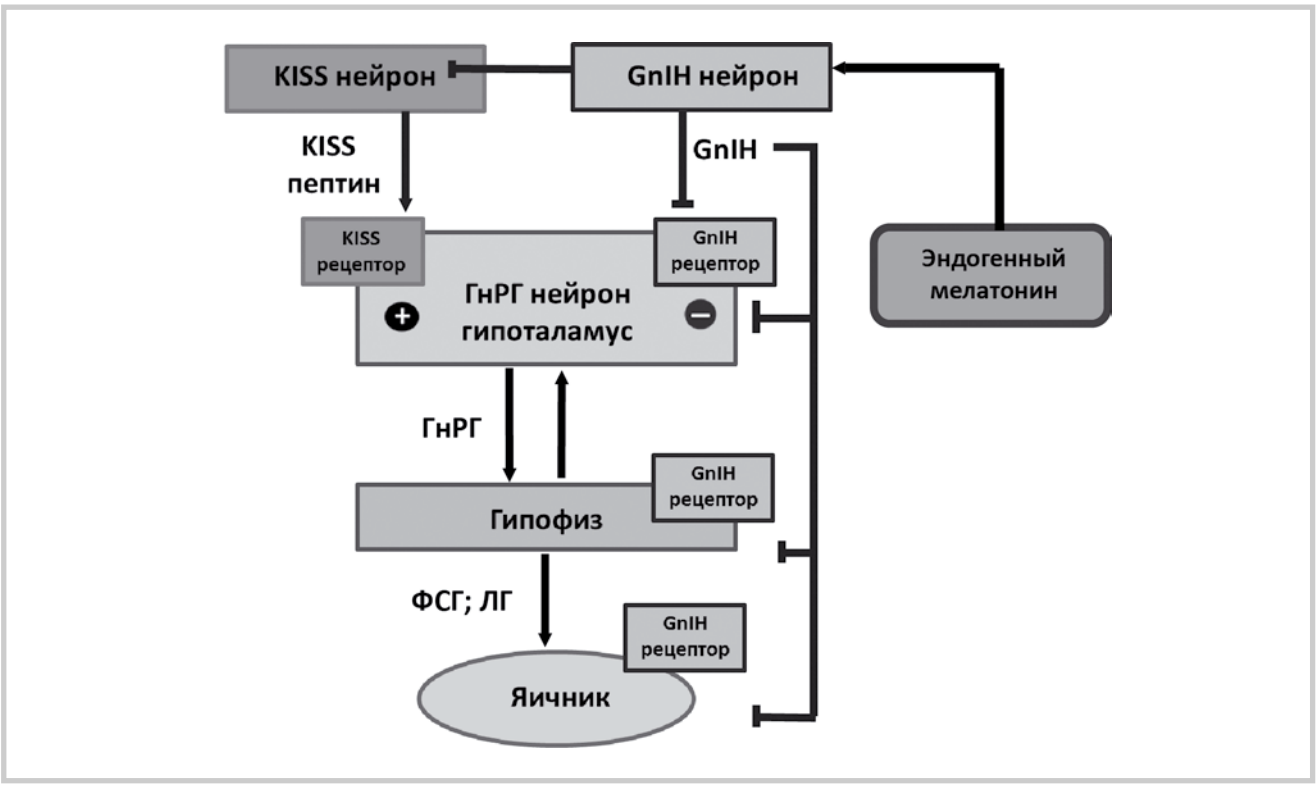

Рис. 2. **Центральные отделы регуляции репродуктивной функции. Роль мелатонина.**

что в свою очередь способствует устранению избыточной гиперактивации KNDy-нейронов, ГнРГ-нейронов и расположенных рядом отделов срединного преоптического ядра. Соответственно нейровегетативные проявления климактерического синдрома купируются.

Эффективность Пинеамина изучалась в многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании под руководством В.Н. Прилепской и соавт. [49] с участием 120 женщин: группа Пинеамин 2 курса — 60 пациенток, группа Пинеамин 1 курс — 30, группа плацебо — 30. В результате исследования продемонстрирована статистически значимое снижение проявлений климактерических жалоб по шкале модифицированного менопаузального индекса Куппермана в сравнении с группой плацебо. При этом было показано, что инъекционная форма Пинеамина обладает высокой способностью удержания эффекта, что позволяет проводить повторные курсы не чаще чем 2—3 раза в год.

Статистически значимой разницы в частоте развития нежелательных явлений по группам (Пинеамин; плацебо) не выявлено: толщина эндометрия по данным ультразвукового исследования, состояние шейки матки не менялись.

Также статистической разницы между группами Пинеамин и плацебо достоверно не отмечалось при измерениях уровня женских половых гормонов: эстрадиола, ФСГ, ЛГ, пролактина.

При оценке параметров системы свертываемости крови (фибриноген, протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время и МНО) установлено, что исследуемый препарат Пинеамин не оказывал на них воздействия и их уровень находился в пределах нормы.

При оценке биохимических параметров крови выявлено отсутствие воздействия и на показатели липидного спектра, а также такие показатели метаболизма, как глюкоза, креатинин, аланин-, аспартатинотрансфераза и билирубин.

Таким образом, несмотря на то что новые звенья центральных отделов регуляции функции репродуктивной системы и основные патогенетические этапы возникновения вазомоторных жалоб были открыты в последние два десятилетия, уже сегодня в арсенале врача есть препарат с инновационным механизмом, позволяющий купировать приливы жара при благоприятном профиле безопасности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2014;123(1):202-216.
   doi: 10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78
2. Kronenberg F. Hot flashes: Epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;592:52-86.
3. Rance NE, Dacks AP, Mittelman-Smith MA, Romanovsky A, Krajewsky-Hall SA. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: A novel hypothesis on the mechanism of hot flushes. *Front Neuroendocrinol*. 2013;34(3):211-227.
   doi:10.1016/j.yfrne.2013.07.003
4. Santoro N. Symptoms of menopause: Hot flushes. *Clin Obstet Gynecol*. 2008;51(3):539-548.
   doi: 10.1097/GRF.0b013e31818093f6
5. Stearns V, Ullmer L, López JF, Smith Y, Isaacs C, Hayes D. Hot flushes. *Lancet*. 2002;360(9348):1851-1861.
6. Casper RF, Yen SSC. Neuroendocrinology of menopausal flushes: an hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol (Oxford)*. 1985;22:293-312.
7. Tataryn IV, Meldrum DR, Lu KH, Frumar AM, Judd HL. LH, FSH and skin temperature during the menopausal hot flash. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;49:152-154.
   doi: 10.1210/jcem-49-1-152
8. Knobil E. Patterns of Hypophysiotropic Signals and Gonadotropin Secretion in the Rhesus Monkey. *Biol Reprod*. 1981;24(1):44-49.
9. Glanowska KM, Burger LL, Moenter SM. Development of gonadotropin-releasing hormone secretion and piyuitary response. *J Neurosci*. 2014;34(45):15060-15069.
   doi: 10.1523/JNEUROSCI.2200-14.2014
10. Moenter SM, Brand RM, Midqley AR, Karsch FJ. Dynamics of gonadotropin-releasing hormone release during a pulse. *Endocrinology*. 1992;130:503-510.
    doi: 10.1210/endo.130.1.1727719
11. Gore AC, Windsor-Engnell BM, Terasawa E. Menopausal Increases in Pulsatile Gonadotropin-Releasing Hormone Release in a Nonhuman Primate (Macaca mulatta). *Endocrinology*. 2004;145(10):4653-4659.
    doi: 10.1210/en.2004-0379
12. Gill S, Sharpless JL, Rado K, Hall JE. Evidence that GnRH decreases with gonadal steroid feedback but increases with age in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2290-2296.
    doi: 10.1210/jcem.87.5.8508
13. Hall JE, Lavoie HB, Marsh EE, Martin KA. Decrease in gonadotropin-releasing hormone (GnRH) pulse frequency with aging in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1794-1800.
    doi: 10.1210/jcem.85.5.6612
14. Woller MJ, verson-Binotto G, Nichols E, Acheson A, Keen KL, Bowers CY, Terasawa E. Aging-related changes in release of growth hormone and luteinizing hormone in female rhesus monkeys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5160-5167.
    doi: 1210/jc.2002-020659
15. Chakravarti S, Collins WP, Forecast JD, Newton JR, Oram DH, Studd JW. Hormonal profiles after the menopause. *Br Med J*. 1976;2:781-786.
16. Reame NE, Kelche RP, Beitins IZ, Yu MY, Zawacki CM, Padmanabhan V. Age effects on follicle-stimulating hormone and pulsatile luteinizing hormone secretion across the menstrual cycle of premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1512-1518.
    doi: 10.1210/jcem.81.4.8636360
17. Schmidt PJ, Gindoff PR, Baron DA, Rubinow DR. Basal and stimulated gonadotropin levels in the perimenopause. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175:643-650.
18. Chongthammakun S, Terasawa E. Negative feedback effects of estrogen on luteinizing hormone-releasing hormone release occur in pubertal, but not prepubertal, ovariectomized female rhesus monkeys. *Endocrinology*. 1993;132:735-743.
    doi: 10.1210/endo.132.2.8425492
19. El Majdoubi M, Sahu A, Plant TM. Effect of estrogen on hypothalamic transforming growth factor and gonadotropin-releasing hormone gene expression in the female rhesus monkey. *Neuroendocrinology*. 1998;67:228-235.
20. Krajewski SJ, Abel TW, Voytko ML, Rance NE. Ovarian steroids differentially modulate the gene expression of gonadotropin-releasing hormone neuronal subtypes in the ovariectomized cynomolgus monkey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:655-662.
    doi: 10.1210/jc.2002-020887
21. Gill S, Lavoie HB, Bo-Abbas Y, Hall JE. Negative feedback effects of gonadal steroids are preserved with aging in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2297-2302.
    doi: 10.1210/jcem.87.5.8510
22. Casper RF, Yen SSC. Menopausal flushes: effect of pituitary gonadotropin desensitization by a potent luteinizing hormone-releasing factor agonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;53:1056-1058.
    doi: 10.1210/jcem-53-5-1056
23. De Fazio J, Meldrum DR, Laufer L, Vale W, Rivier J, Lu JK, Judd HL. Induction of hot flashes in premenopausal women treated with a long-acting GnRH agonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56:445-448.
    doi: 10.1210/jcem-56-3-445
24. Gambone J, Meldrum DR, Laufer L, Chang RJ, Lu JK, Judd HL. Further delineation of hypothalamic dysfunction responsible for menopausal hot flashes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;59:1097-1102.
    doi: 10.1210/jcem-59-6-1097
25. Mittelman-Smith M, Williams H, Krajewski-Hall SJ, McMullen NT, Rance NE. Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons in cutaneous vasodilatation and the estrogen modulation of body temperature. *PNAS*. 2012;109(48):19846-19851.
    doi: 10.1073/pnas.1211517109
26. Navarro VM. Interactions between kisspeptines and neurokinin B. *Adv Exp Med Biol*. 2013;784:325-347.
    doi: 10.1152/ajpendo.00517.2010
27. Seminara SB, Kaiser UB. New gatekeepers of reproduction: GPR54 and its cognate ligand, KiSS-1. *Endocrinology*. 2005;146:1686-1688.
    doi: 10.1210/en.2005-0070
28. Guerriero KA, Keen KL, Terasawa E. Developmental increase in kisspeptin-54 release in vivo is independent of the pubertal increase in estradiol in female rhesus monkeys (Macaca mulatta). *Endocrinology*. 2012;153(4):1887-1897.
    doi: 10.1210/en.2011-1701
29. Goodman RL, Coolen LM, Anderson GM, Hardy SL, Valent M, Connors JM, Fitzgerald ME, Lehman MN. Evidence that dynorphin plays a major role in mediating progesterone negative feedback on gonadotropin-releasing hormone neurons in sheep. *Endocrinology*. 2004;145:2959-2967.
    doi: 10.1210/en.2003-1305
30. Hu G, Lin C, He M, Wong AO. Neurokinin B and reproductive functions: KNDy neuron" model in mammals and the emerging story in fish. *Gen Comp Endocrinol*. 2014;1:208:94-108.
    doi: 10.1016/j.ygcen.2014.08.009

31. Smith JT, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of the neuroendocrine reproductive axis by kisspeptin-GPR54 signaling. *Reproduction*. 2006;131(4):623-630.

    doi: 10.1530/rep.1.00368

32. Rometo AM, Krajewski SJ, Voytko ML, Rance NE. Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2744-2750.

    doi: 10.1210/jc.2007-0553

33. Alcin E, Sahu A, Ramaswamy S, Hutz ED, Keen KL, Terasawa E, Bethea CL, Plant TM. Ovarian regulation of kisspeptin neurones in the arcuate nucleus of the rhesus monkey (Macaca mulatta). *J Neuroendocrinol*. 2013;25:488-496.

    doi: 10.1111/jne.12025

34. Franceschini I, Desroziers E. Development and aging of the kisspeptin-GPR54 system in the mammalian brain: what are the impacts on female reproductive function? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;28(4):22.

    doi: 10.3389/fendo.2013.00022

35. Nakamura K, Morrison SF. A thermosensory pathway mediating heat-defense responses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(19):8848-8853.

    doi: 10.1073/pnas.0913358107

36. Oakley AE, Steiner RA, Chavkin C, Clifton DK, Ferrara LK, Reed SD. Agonists as a novel therapy for menopausal hot flashes. *Menopause*. 2015;22(12):1328-1334.

    doi: 10.1097/GME.0000000000000476

37. Yeo S-H, Herbison AE. Projections of arcuate nucleus and rostral periventricular kisspeptin neurons in the adult female mouse brain. Endocrinology. 2012; 152 (6): 2387–2399.

    doi: 10.1210/en.2011-0164

38. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. *Клинические рекомендации (протоколы)*. 2015;49. Menopausal hormone therapy and preservation of midlife womens' health. *Clinical guidelines*. 2015;49.

39. Barber RJ, Panay N, Fenton A. IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on womens midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19:109-150.

    doi: 10.3109/13697137.2015.1129166

40. Politi C, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a metaanalysis. *J Gen Intern Med*. 2008;23:1507-1513.

41. Tsutsui K, Saigoh E, Ukena K, Teranishi H, Fujisawa Y, Kikuchi M, Ishii S, Sharp PJ. A novel avian hypothalamic peptide inhibiting gonadotropin release. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;275:661-667.

    doi: 10.1006/bbrc.2000.3350

42. Ubuka T, Bentley GE, Ukena K, Wingfield JC, Tsutsui K. Melatonin induces the expression of gonadotropin-inhibitory hormone in the avian brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:3052-3057.

    doi: 10.1073/pnas.0403840102

43. Ubuka T, Kim S, Huang YC, Reid J, Jiang J, Osugi T, Chowdhury VS, Tsutsui K, Bentley GE. Gonadotropin-inhibitory hormone neurons interact directly with gonadotropin-releasing hormone-I and -II neurons in European starling brain. *Endocrinology*. 2008;149:268-278.

    doi: 10.1210/en.2007-0983

44. Wahab F, Shahab M, Behr R. The involvement of gonadotropin inhibitory hormone and kisspeptin in the metabolic regulation of reproduction. *J Endocrinol*. 2015;225(2):49-66.

    doi: 10.1530/JOE-14-0688

45. Murakami M, Matsuzaki T, Iwasa T, Yasui T, Irahara M, Osugi T, Tsutsui K. Hypophysiotropic role of RFamide-related peptide-3 in the inhibition of LH secretion in female rats. *J Endocrinol*. 2008;199:105-112.

    doi: 10.1677/JOE-08-0197

46. Rizwan MZ, Porteous R, Herbison AE, Anderson GM. Cells expressing RFamide-related peptide-1/3, the mammalian gonadotropin-inhibitory hormone orthologs, are not hypophysiotropic neuroendocrine neurons in the rat. *Endocrinology*. 2009;150:1413-1420.

    doi: 10.1210/en.2008-1287

47. Ubuka T, Morgan K, Pawson AJ, Osugi T, Chowdhury VS, Minakata H, Tsutsui K, Millar RP, Bentley GE. Identification of human GnIH homologs, RFRP-1 and RFRP-3, and the cognate receptor, GPR147 in the human hypothalamic-pituitary axis. *PLoS ONE*. 2009;4:8400.

    doi: 10.1371/journal.pone.0008400

48. Chowdhury VS, Yamamoto K, Ubuka T, Bentley GE, Hattori A, Tsutsui K. Melatonin stimulates the release of gonadotropin-inhibitory hormone by the avian hypothalamus. *Endocrinology*. 2010;151:271-280.

    doi: 10.1210/en.2009-0908

49. Прилепская В.Н., Богатова И.К., Радзинский В.Е. Новое в профилактике и терапии климактерического синдрома. *Гинекология*. 2016;1:7-12. Prilepskaya VN, Bogatova IK, Radzinsky VE. New in prophylaxis and treatment of climacteric syndrome. *Gynecologiya*. 2016;1:7-12.