

Гиперпролактинемия в генезе стресс-индуцированного бесплодия. Возможности фитотерапии

Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, С.И. Регеда, Н.В. Яроцкая, А.А. Горохова

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Репродуктивная эндокринология. – №5(31). – Листопад 2016

С целью оптимизации лечения первичного стресс-индуцированного бесплодия авторы статьи провели оценку эффективности комплексной терапии, направленной на коррекцию психоэмоционального состояния и вторичной гиперпролактинемии у 72 пациенток в возрасте от 24 до 40 лет с репродуктивными планами (38 женщин основной группы и 34 – группы сравнения). Контрольную группу составили 30 здоровых женщин.

Исследования гормонального гомеостаза пациенток до лечения показали снижение среднего уровня гипофизарных гормонов, достаточно низкие средние концентрации эстрадиола и прогестерона, умеренно повышенный уровень пролактина и сниженные показатели толщины эндометрия. Превалирующее большинство женщин находилось в состоянии повышенной реактивной и личностной тревожности.

Всем участницам исследования назначалась антистрессорная терапия (фенибут + мебикар). Кроме того, пациентки основной группы на фоне антистрессорного лечения получали препарат Циклодинон®, который обладает мягким дофаминергическим действием, способствуя угнетению секреции пролактина и нормализации функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Уже через 3 месяца после начала комплексной антистрессорной терапии в обеих группах снизился уровень реактивной тревожности и в меньшей степени – личностной тревожности. Динамический контроль содержания гормонов показал существенное снижение средней концентрации пролактина и повышение синтеза фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови женщин группы приема Циклодинона, где также достоверно снизилась средняя концентрация пролактина и увеличилась толщина эндометрия. В группе сравнения, где применялась только антистрессорная терапия, подобная тенденция наблюдалась, однако полной нормализации не произошло.

В течение трех лет после курса лечения беременность наступила у 32 (94,11%) пациенток основной группы и лишь у 17 (50%) – группы сравнения.

Из результатов исследования можно сделать вывод о высокой эффективности комбинации антистрессорной и дофаминергической терапии. Следовательно, можно рекомендовать назначение дофаминергических фитопрепаратов, в частности Циклодинона, на фоне антистрессорной терапии пациенткам со стресс-индуцированным бесплодием с целью коррекции психосоматических нарушений и повышения клинической частоты беременности.

Ключевые слова: стресс, бесплодие, тревожность, Циклодинон®.

Несмотря на значительные достижения науки и практического здравоохранения, бесплодие остается одной из важнейших медицинских, социальных и государственных проблем: по данным ВОЗ, с ней сталкивается 15% супружеских пар репродуктивного возраста во всем мире. В частности, в Украине насчитывается около 20% бесплодных пар, т.е.

каждая пятая семья в стране [1]. Такую ситуацию можно считать чрезвычайной, ведь бесплодие – это не только внутрисемейная проблема, но в первую очередь социальная, ведущая к снижению репродуктивного потенциала и ухудшению демографических показателей страны [1].

Как ни парадоксально, но значительное место среди причин бесплодия занимает так называемое идиопатическое бесплодие, и несмотря на развитие диагностических возможностей его частота растет.

Анализ литературных данных и постановка задачи исследования

В медицинской практике принято выделять отдельную морфологическую единицу – стресс-индуцированное бесплодие, которое на протяжении последних лет приобретает все большую актуальность. На данном этапе его можно отнести к идиопатической форме бесплодия.

Следует также отметить, что способность женщины к зачатию связана не только с состоянием ее репродуктивной системы, но и с ее психоэмоциональным состоянием. В исследованиях, опубликованных журналом *Fertility and Sterility* в 2005 году, специалисты Калифорнийского Университета в Сан-Диего докладывали о том, что стресс может оказывать негативное влияние даже на результаты репродуктивных технологий, включая экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Однако вопрос стресс-индуцированного бесплодия требует дополнительного изучения с целью выявления перспектив терапии данной патологии для повышения репродуктивных возможностей супружеских пар [8–10].

Стресс в современной физиологии и медицине (основываясь на клинических исследованиях Г. Селье) рассматривается как состояние изменения гомеостаза, вызванное внешними или внутренними раздражителями (стрессорами), и проявляется сложной системой физиологических и поведенческих реакций, направленных на поддержание или восстановление оптимального равновесия в организме [11]. В соответствии с этими представлениями стресс рассматривается как физиологический синдром, который состоит из совокупности неспецифически вызванных изменений и является неспецифической реакцией организма на предъявляемые к нему требования [18].

Адаптационная реакция каждого человека на стресс определяется множеством факторов, и изменения в способности эффективно реагировать на раздражители (при чрезмерном и/или длительном воздействии) могут привести к болезням. Кроме того, весьма мощные и/или хронические стрессовые факторы могут оказывать вредное воздействие на различные физиологические функции, в том числе на репродуктивную функцию, метаболизм, состояние иммунной системы, а также на поведение и развитие личности [11].

Основным нейроэндокринным ответом на действие стрессорных агентов и важнейшим механизмом поддержания гомеостаза в организме при стрессе является активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с по-

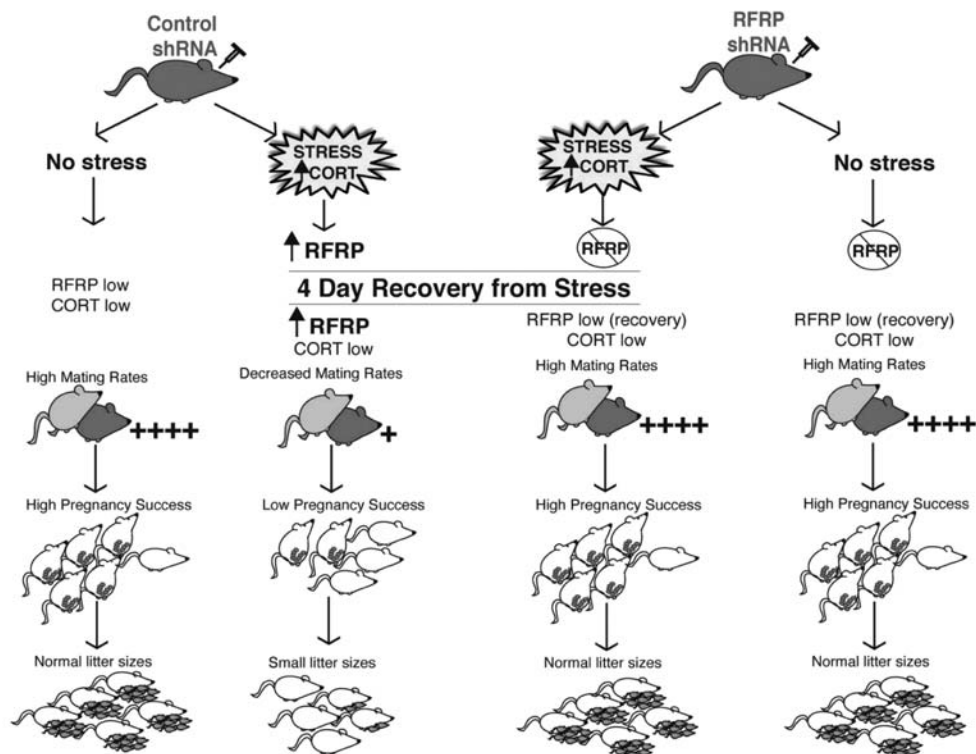


Рис. 1. Участие RFRP3 в механизме возникновения проблем с фертильностью у самок крыс [7]

следующей секрецией адренокортикотропного гормона (АКТГ). На повышение уровня АКТГ наиболее быстро реагирует мозговой слой надпочечников, усиливая синтез и выброс катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин). Адреналин и другие катехоламины оказывают быстрые и мощные эффекты на все сферы жизнедеятельности организма при развитии острой стрессовой реакции. Перестройка базируется на регуляторном изменении функционирования имеющихся внутренних ресурсов [12, 19].

Кроме того, АКТГ стимулирует секрецию глюкокортикоидов, повышение уровня которых становится более плавным и растянутым во времени. Кортизол не только обеспечивает адекватную реакцию органов и тканей на хронический стресс, но и адаптирует ткани организма к действию катехоламинов и защищает органы и ткани от воздействия адреналина. Высокий уровень кортизола способствует снижению гонадотропин-релизинг-гормона (ГнРГ). Параллельно со снижением секреции ГнРГ на фоне влияния глюкокортикоидов происходит повышение уровня гонадотропин-ингибирующего гормона (ГнИГ), что приводит к еще большему снижению секреции ГнРГ, который, как известно, стимулирует синтез, секрецию и высвобождение фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов. Снижение секреции ФСГ и ЛГ, в свою очередь, может быть причиной нарушения процессов созревания фолликулов, ановуляции, недостаточности лютеиновой фазы, ее укорочения, тем самым уменьшая вероятность успешной имплантации плодного яйца [12, 19].

Под действием стрессора также выделяются нейромедиаторы и гормоны: серотонин и мелатонин. Серотонин относится к биогенным аминам и образуется в серотонинергических нейронах, эпифизе, а также энтерохромаффинных клетках ЖКТ. Кроме прямого влияния на овуляцию путем ингибирования ГнРг, повышенный уровень серотонина стимулирует образование пролактина, который наря-

ду с надпочечниковыми гормонами является одним из наиболее активных участников энергетического и пластического обеспечения стресс-реакции: он способен повышать содержание ДНК и РНК, ускорять синтез белка в клетке, повышать активность фосфатаз, увеличивать количество гликогена в клетках, уменьшать потребление глюкозы и кислорода, что обеспечивает адаптацию организма к условиям стресса [12, 18, 24].

Интересен факт открытия гонадотропин-ингибирующего гормона (ГнИГ), обнаруженного впервые 15 лет назад у японской перепелки, который вырабатывается под воздействием стресса и является сильнейшим супрессором фертильности. Его аналог RFRP (RFamide-related peptide), обнаруженный у млекопитающих, а точнее у крыс, мышей и приматов, а также выделенный у людей в 2009 году Джорджем Бэнтли, синтезируется в гипоталамусе и снижает синтез и высвобождение гипофизом гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) [2, 34].

В частности, у самок крыс RFRP подавляет уровень предовуляционного ЛГ путем ингибирования активации ГнРГ, тогда как у самцов экспрессия RFRP повышается через 24 часа после длительного воздействия стрессора, что позволяет сделать предположение об опосредованном длительном изменении репродуктивной функции [32–34].

А.С. Geraghty и коллеги [7] экспериментальным путем доказали участие RFRP в механизме возникновения проблем с фертильностью у самок крыс. Исследователи подвергли их стрессу, ограничивая движения самок ежедневно в течение 3 часов на протяжении 18 дней, что спровоцировало повышение у животных уровня гормонов стресса. Далее крысам позволили восстановиться в течение 4 дней (т.е. одного репродуктивного цикла, эквивалентного менструальному циклу у женщин) и обнаружили, что в то время как уровень стрессовых гормонов нормализуется, уровень RFRP в головном мозге остается высоким. Даже после пе-

Вещества, регулирующие секрецию пролактина

Стимулирующие	Ингибирующие
Тиролиберин	Дофамин
Серотонин	Ацетилхолин
Вазоактивный интерстициальный пептид (ВИП)	ГАМК
Гонадолиберин	Гастрин-релизинг пептид
Эстрогены	Лей-энкефалин
Прогестерон	Соматостатин
Опиоидные пептиды	
Окситоцин	
Ангиотензин II	

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 72 пациентки в возрасте от 24 до 40 лет с репродуктивными планами и первичным стресс-индуцированным бесплодием. В среднем длительность бесплодия у женщин составила 2,7±0,5 года. Были исключены все другие возможные причины неспособности к оплодотворению, и таким образом бесплодие у наблюдаемых было отнесено к идиопатическому. Диагноз поставлен на основании сбора анамнеза, жалоб, оценки клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, а также результатов психологических тестов. Большинство обследованных пациенток в той или иной степени периодически подвергались стрессу: занимали руководящие должности – 60% (43 пациентки), имели тяжелую психологическую обстановку на работе – 78% (56 пациенток) или дома – 24% (17 пациенток).

Критериями исключения были: тяжелая экстрагенитальная патология, наличие анатомических изменений генитального тракта (лейомиома матки, кисты яичников, полипы эндометрия).

Всем пациенткам назначалась антистрессорная терапия, в состав которой вошли препараты Ноофен (действующее вещество фенибут) и Адаптол (действующее вещество мебикар). Методом рандомизации пациентки были разделены на две группы – основную (I) и группу сравнения (II). В группу I вошли 38 пациенток, которые на фоне антистрессорного лечения получали препарат Циклодинон® (специальный экстракт *Vitex agnus castus* BNO 1095). Группу II составили 34 пациентки, которым была назначена только антистрессорная терапия.

Группы были сопоставимы по возрасту (средний возраст в группе I – 31,7±2,4 года, в группе II – 30,6±2,9 года), индексу массы тела (средний показатель в группе I – 22±3,6, в группе II – 24 ± 2,7) и длительности бесплодия, которая в среднем составила 2,7 ± 0,5 года у женщин основной группы и 3,2±0,7 года у женщин группы сравнения (во всех случаях p>0,05).

Комплекс терапии был подобран с учетом характеристик и механизма действия препаратов.

Фенибут – производная ГАМК и фенилэтиламина, применяющаяся в качестве антигипоксанта и антиамнезического средства. Препарат имеет свойства транквилизатора, уменьшает выраженность когнитивных расстройств, проявлений тревожности и страха, нормализует сон, улучшает физическую и умственную работоспособность, имеет свойства антиконвульсанта. У больных с астенией препарат улучшает показатели работоспособности, не вызывая таких побочных эффектов, как возбуждение или раздражительность. Эффективен для лечения больных с вазовегетативными симптомами, такими, как головная боль, нарушения сна, частые смены настроения, головокружение. В от-

риода восстановления эти самки были менее склонны к спариванию. Интересен тот факт, что у самок, которые были готовы к спариванию, было меньше шансов забеременеть, а те, которым забеременеть удалось, имели больше шансов на потерю эмбрионов. В целом уровень успеха размножения у этих крыс составил только 21% по сравнению с 76% в контрольной группе животных, не подвергавшихся воздействию стресса [7].

Далее исследователи вводили в мозг крысам генетически сконструированный вирус, чтобы «выключить» ген, способствующий выработке RFRP в период стресса. Это привело к снижению уровня белка RFRP, и способность спариваться, шансы забеременеть и выживаемость эмбрионов восстановились до нормальных уровней – таких же, как и у крыс, не подвергшихся стрессу. Схематическое изображение экспериментов представлено на рис. 1.

Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что повышение уровня RFRP во время стресса может иметь серьезные негативные последствия в виде снижения фертильности. В перспективе разработка методов лечения, снижающих уровень RFRP, может способствовать повышению стрессоустойчивости и восстановлению фертильности у женщин со стрессорным бесплодием [32, 34].

Среди причин снижения фертильности значительным оказывается влияние повышенного уровня пролактина. Гиперпролактинемия приводит к ингибированию пульсирующей секреции ГнРГ и снижению частоты импульсов ЛГ, блокаде рецепторов ЛГ в яичниках, угнетает стимулирующее влияние эстрогенов на секрецию гонадотропинов. Вследствие высокого уровня пролактина происходит ингибирование ФСГ-зависимой овариальной ароматазы, результатом чего становится снижение продукции эстрогенов и ингибирование синтеза прогестерона в клетках гранулезы. Все вышеуказанные процессы приводят к ановуляторному бесплодию [21]. Кроме того, пролактин может быть дополнительным фактором, регулирующим секрецию надпочечниковых андрогенов, поскольку у 40% больных с гиперпролактинемией имеется нарушение секреции и метаболизма андрогенов – повышение уровней дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерона сульфата, что приводит к клиническим проявлениям гиперандрогении (гирсутизму и акне) [20, 21].

Молекула пролактина представляет собой полипептид, состоящий из 198 аминокислот. Его синтез и секреция в основном осуществляются лактотрофами, которые составляют от 20 до 50% всех клеток передней доли гипофиза. Небольшое количество гормона могут секретировать другие отделы мозга, а также молочные железы, Т-лимфоциты, децидуальная оболочка матки и миометрий [19]. Регуляция синтеза и секреции пролактина существенно отличается от других тропных гормонов аденогипофиза и находится под строгим двойным контролем, обуславливающим как стимуляцию, так и подавление (со стороны гипоталамуса посредством нейроэндокринной, аутокринной и паракринной систем) (табл. 1). В настоящее время окончательно установлено, что роль пролактина существенно отличается от других факторов ингибирующего фактора выполняет дофамин, синтезирующийся в гипоталамическом тубероинфундибулярном дофаминергическом тракте, нейроны которого расположены в области дугообразного и перивентрикулярного ядер медиобазальной области гипоталамуса. Таким образом, наиболее эффективными в лечении гиперпролактинемии являются агонисты дофамина [21].

С целью оптимизации лечения первичного стресс-индуцированного бесплодия была проведена оценка эффективности комплексной терапии, направленной на коррекцию психоэмоционального состояния и вторичной гиперпролактинемии у пациенток с первичным стресс-индуцированным бесплодием.

личие от транквилизаторов, не ухудшает внимания, памяти и скорости психических реакций.

Мибикар – синтетическое соединение, производное бидрицических бисмочевин. Препарат обладает транквилизирующим (анксиолитическим) действием, способствует снижению чувства тревоги, беспокойства, уменьшает раздражительность, обладает мягким седативным действием. Он относится к группе дневных транквилизаторов и не имеет снотворного действия, но потенцирует эффекты препаратов для лечения нарушений сна. Является мембраностабилизатором, церебропротектором и адаптогеном благодаря антиоксидантному эффекту (особенно при стрессе различного генеза, который сопровождается оксидантными явлениями). Имеет свойства антагониста-агониста адренергической системы. Как нейромедиатор он действует дофаминпозитивно, за счет чего наблюдается нормостенический эффект. При длительном его применении отмечается улучшение и нормализация структуры ночного сна, облегчение засыпания, снижение частоты ночных кошмаров. Кроме того, препарат оказывает выраженное ноотропное действие, способствует стабилизации нервной системы при стрессах и умственных нагрузках.

Особого внимания заслуживает фитопрепарат Циклодинон®, содержащий специальный экстракт *Vitex agnus castus* BNO 1095 (стандартизованный по содержанию циклических дитерпенов), который обладает мягким дофаминергическим действием и способствует угнетению секреции пролактина и нормализации функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [14, 15]. Помимо устранения гиперпролактинемии, терапия Циклодиноном приводит к устранению эстроген-прогестеронового равновесия за счет повышения продукции прогестерона во вторую фазу, нормализации циклической секреции гонадотропинов. Кроме того, для данного препарата характерно выраженное антистрессовое действие за счет стимуляции эндорфиновых рецепторов, что особенно ценно для лечения данной категории пациентов. Учитывая, что подавляющее большинство случаев гиперпролактинемии на фоне стресса характеризуются небольшим уровнем повышения концентрации пролактина, чаще функционального характера, именно лекарственные средства мягкого действия являются наиболее оптимальными и в большинстве случаев эффективными [16, 17].

Таким образом, пациентам основной группы были назначены: Ноофен 250 мг 3 раза в сутки на протяжении 1 месяца, Адаптол 300 мг 3 раза в сутки на протяжении 2 месяцев и Циклодинон® по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 6 месяцев. Участницы группы сравнения пациенток получали только Ноофен и Адаптол по аналогичной схеме.

Психометрические, клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования, а также исследование гормонального гомеостаза проводили до лечения, через 1, 3 и 6 месяцев после начала терапии.

В обеих группах также было проведено тестирование по шкале самооценки уровня тревожности Спилбергера–Ханина до начала терапии, через 1, 3 и 6 месяцев после ее начала. Предлагаемый тест является надежным и информативным способом самооценки уровня тревожности в настоящий момент (реактивной тревожности как состояния) и личностной тревожности (как устойчивой характеристики человека). Метод разработан Ч.Д. Спилбергером (США) и адаптирован Ю.Л. Ханиным (Россия) [10]. Реактивная (ситуативная) тревожность (РТ) позволяет оценить состояние человека в текущий момент времени, которое характеризуется субъективно переживаемыми эмоциями: напряжением, беспокойством, озабоченностью, нервозностью в данной конкретной обстановке. Это состояние возникает как эмоциональная реакция на экстраемальную или стрессовую

ситуацию, может быть разным по интенсивности и динамичным во времени. Личностная тревожность (ЛТ) дает представление о подверженности личности воздействию тех или иных стрессоров вследствие индивидуальных особенностей [8, 10].

Тестирование по методике Спилбергера–Ханина проводится с применением двух бланков, отдельно оценивающих РТ и ЛТ (по 20 высказываний в каждом случае) [10]. При интерпретации результат можно оценить следующим образом: до 30 баллов – низкая тревожность; 31–45 – умеренная тревожность; 46 и более баллов – высокая тревожность [10].

Очень высокая тревожность (свыше 46 баллов) может быть прямо связана с наличием невротического конфликта, эмоциональными срывами и психосоматическими заболеваниями. Очень низкая тревожность (менее 12 баллов), наоборот, характеризует состояние как депрессивное, с низким уровнем мотивации. Иногда очень низкая тревожность в показателях теста является результатом активного вытеснения личностью высокой тревоги с целью показать себя «в лучшем свете» [10].

С целью изучения влияния антистрессорной терапии на гормональный гомеостаз нами были изучены концентрации ЛГ, ФСГ, эстрадиола, прогестерона, тестостерона и пролактина в сыворотке крови кубитальной вены до начала лечения, через 1 и 3 месяца после начала антистрессорной терапии. Во избежание колебаний концентрации гормонов в зависимости от фазы менструального цикла (МЦ) у всех пациенток забор крови для определения концентрации ЛГ, ФСГ, эстрадиола, тестостерона и пролактина в плазме крови проводили в первую фазу МЦ на 5–7-й его день, а концентрацию прогестерона в плазме крови – на 19–21-й день. Анализы проводились в медицинской лаборатории «Синэво».

Кроме того, проводилось УЗИ органов малого таза на 7–10-й день МЦ в динамике до лечения, через 3 и 6 месяцев после начала терапии на аппарате Siemens с использованием вагинального трансдюсера.

Все показатели сравнивали с соответствующими данными контрольной группы, состоящей из 30 здоровых женщин репродуктивного возраста (средний возраст – 32,2±2,3 года).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов показал, что преобладающее большинство женщин до лечения находились в состоянии повышенной РТ, что указывает на выраженное действие сильного психоэмоционального стресса у 26 (68,4%) женщин основной группы и 23 (67,6%) женщин группы сравнения соответственно (рис. 2).

При оценке ЛТ было выявлено, что 21 (55,3%) женщины основной и 21 (61,8%) женщины группы сравнения также имели высокий уровень личностной тревожности. Это можно объяснить особенностью тревожного психотипа обследуемых женщин, что в свою очередь может способствовать возникновению и прогрессированию стресс-индуцированных соматических заболеваний. Выявленные особенности указывают на то, что именно женщины с эмоционально неустойчивым темпераментом, обусловленным генетической предрасположенностью, в большей степени будут составлять процент пациентов со стресс-индуцированным бесплодием.

Уже через 3 месяца после начала комплексной антистрессорной терапии уровень РТ и в меньшей степени – ЛТ снизился в обеих группах. Так, при проведении тестирования через 1 месяц после начала лечения в I группе в состоянии высокой РТ находилось 9 (23,7%) женщин, а через 3 месяца их число составило всего 6 (15,8%), что было достоверно меньше по сравнению с показателями до лечения –

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

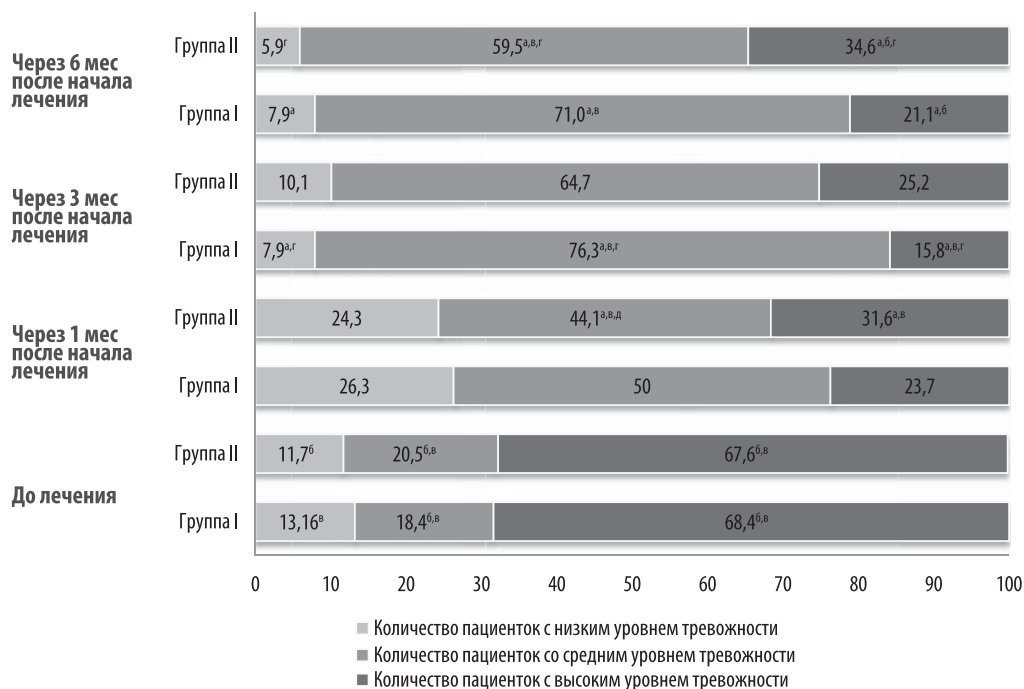


Рис. 2. Показатели оценки уровня РТ в обследованных группах женщин в динамике лечения, %

- а – разница достоверна относительно показателя до лечения в пределах группы, $p < 0,05$;
- б – разница достоверна относительно показателя через 1 мес после начала лечения в пределах группы, $p < 0,05$;
- в – разница достоверна относительно показателя через 3 мес после начала лечения в пределах группы, $p < 0,05$;
- г – разница достоверна относительно показателя в I группе, $p < 0,05$

Таблица 2

Средние показатели РТ в обследуемых группах женщин, баллы

Группы обследуемых	n	До лечения	Через 1 мес после начала лечения	Через 3 мес после начала лечения	Через 6 мес после начала лечения
Основная группа	338	50,25±4,11 ^{б,в}	38,35±2,69 ^{а,в,г}	28,14±1,88 ^{а,б}	29,38±1,54 ^{а,б}
Группа сравнения	334	49,92±3,56 ^{б,в}	39,6±3,17 ^{а,б}	31,27±2,56 ^{а,б}	35,59±1,92 ^а

- Примечания:**
- а – разница достоверна относительно показателя до лечения в пределах группы, $p < 0,05$;
 - б – разница достоверна относительно показателя через 1 мес после начала лечения в пределах группы, $p < 0,05$;
 - в – разница достоверна относительно показателя через 3 мес после начала лечения в пределах группы, $p < 0,05$;
 - г – разница достоверна относительно показателя в I группе, $p < 0,05$.

26 (68,4%) женщин ($p < 0,05$). Во II группе удельный вес пациенток с высоким уровнем РТ также снизился и составил 17 (31,6%) женщин через 1 месяц и 9 (26,5%) женщин через 3 месяца после начала лечения по сравнению с показателем до начала терапии – 23 (67,6%) женщины.

Средний показатель РТ в основной группе снизился до 38,35 ± 2,69 балла через 1 месяц и до 28,14 ± 1,88 балла через 3 месяца по сравнению с 50,25 ± 4,11 балла до лечения ($p_{1-3, 2-3} < 0,05$) (табл. 2).

Обращает на себя внимание тот факт, что и через 6 месяцев после начала лечения в основной группе сохранились достигнутые уровни РТ, в то время как во второй группе наблюдалась тенденция к их увеличению.

Показатели ЛТ изменялись в меньшей степени, однако их снижение на фоне проводимого лечения также имело место (рис. 3, табл. 3)

Для женщин, страдающих стресс-индуцированным бесплодием, характерны изменения гормонального гомеостаза, происходящие под влиянием стрессоров и, как следствие, усиливающие эмоциональные расстройства. Таким образом, формируется «порочный круг» стресс-индуцированных нарушений гормонального фона.

Исследования гормонального гомеостаза у женщин со стресс-индуцированным бесплодием показали снижение среднего уровня гипофизарных гормонов (ЛГ и ФСГ) и достаточно низкие средние концентрации (нижние границы нормы) эстрадиола и прогестерона, что подтверждает нарушение гормонального гомеостаза в виде гипофункции центрального генеза (табл. 4).

Во же время уровень пролактина был умеренно повышен у женщин в обеих исследуемых группах при средних показателях его концентрации 34,47±2,84 и 30,94±2,47 нг/мл в основной и группе сравнения соответственно. Следует отметить, что у большинства женщин с гиперпролактинемией уровень пролактина был повышен незначительно – до 24–35 нг/мл, и лишь в единичных случаях цифры были выше. Такой уровень гиперпролактинемии указывает на функциональный характер нарушений, в частности, на фоне стресса, физического переутомления, нарушения режима сна и бодрствования.

Динамический контроль содержания гормонов в сыворотке крови показал существенное снижение средней концентрации пролактина и повышение синтеза ФСГ, ЛГ, эстрадиола и прогестерона на фоне комплексного лечения в ос-

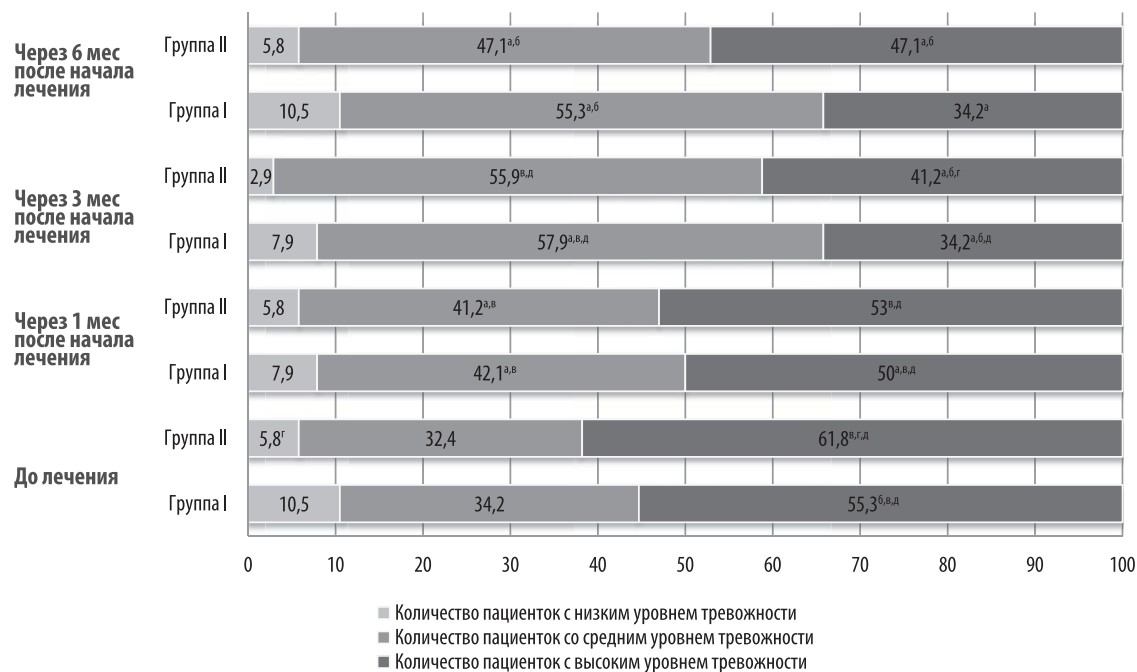


Рис. 3. Показатели оценки уровня ЛТ в обследованных группах женщин в динамике лечения, %

а – разница достоверна относительно показателя до лечения в пределах группы, $p < 0,05$;
 б – разница достоверна относительно показателя через 3 мес после начала лечения в пределах группы, $p < 0,05$;
 в – разница достоверна относительно показателя через 6 мес после начала лечения в пределах группы, $p < 0,05$;
 г – разница достоверна относительно показателя в I группе, $p < 0,05$.

Таблица 3

Средние показатели ЛТ в обследуемых группах женщин, баллы

Группы обследуемых	n	До лечения	Через 1 мес после начала лечения	Через 3 мес после начала лечения	Через 6 мес после начала лечения
Основная группа (I)	338	48,45±2,13 ^а	47,48±2,38 ^б	43,1±1,73 ^а	38,83±2,87 ^в
Группа сравнения (II)	334	49,62±2,93	46,5±2,81	42,25±3,19	40,11±3,1

Примечание: а – разница достоверна относительно показателя до лечения в пределах группы, $p < 0,05$;
 б – разница достоверна относительно показателя через 1 мес после начала лечения в пределах группы, $p < 0,05$;
 в – разница достоверна относительно показателя через 3 мес после начала лечения в пределах группы, $p < 0,05$;
 г – разница достоверна относительно показателя группы сравнения, $p < 0,05$.

новой группе, в то время как в группе сравнения, где применялась только антистрессорная терапия, подобная тенденция наблюдалась, однако полной нормализации не происходило.

Так, у женщин основной группы уже через 3 месяца лечения средняя концентрация пролактина составила 20,59±1,97 нг/мл, что было существенно ниже показателя до лечения – 34,47±2,84 нг/мл ($p < 0,05$), и находилась в пределах референтных значений, а по окончании шестимесячного курса лечения снизилась еще больше – до 11,48±0,94 нг/мл, что соответствовало рекомендуемому средним значениям. Следует отметить, что ни у одной женщины не было отмечено снижения концентрации пролактина до очень низких (ниже 10 нг/мл) показателей, что бывает при применении сильных препаратов синтетического происхождения. Снижение содержания пролактина сопровождалось постепенной нормализацией стероидопродуцирующей функции яичников, выражавшейся в увеличении средней концентрации эстрадиола с 57,61±1,26 пг/мл перед началом терапии до 93,92±3,64 пг/мл через 3 месяца и 121,42±8,39 пг/мл через 6 месяцев терапии ($p_{1-2, 2-3} < 0,05$), а также росте среднего уровня прогестерона – с 7,52±0,42 нг/мл перед началом терапии

до 12,73±0,95 нг/мл через 3 и 19,32±1,61 нг/мл через 6 месяцев после начала лечения соответственно ($p_{4-5, 4-6} < 0,05$). Через полгода лечения уровни этих гормонов уже практически не отличались от показателей у здоровых женщин.

В группе сравнения также наблюдалось снижение показателя средней концентрации пролактина, однако и через 3, и через 6 месяцев после начала терапии его средняя концентрация оставалась на верхней границе нормы. Несмотря на некоторое увеличение продукции эстрадиола и прогестерона, которая выражалась в повышении их концентрации в сыворотке крови (эстрадиола – с 57,61±1,26 пг/мл перед лечением до 90,52±7,56 пг/мл через 6 месяцев терапии, прогестерона – с 9,13±0,51 нг/мл до 10,64±1,34 нг/мл соответственно), уровень стероидных гормонов у женщин группы сравнения все же полностью не восстанавливался и был значительно ниже, чем у здоровых женщин.

В соответствии с изменением баланса гормонального гомеостаза у женщин, страдающих бесплодием, происходят изменения в показателях толщины эндометрия, являющегося мишенью для стероидных гормонов. Нарушения морфофункционального состояния эндометрия наблюдаются у 85% женщин с гормональной недостаточностью яичников

Средние концентрации гормонов в динамике лечения, М±m

Исследуемый гормон		n	Средний показатель концентрации до терапии	Средний показатель концентрации через 3 мес	Средний показатель концентрации через 6 мес
Прогестерон, нг/мл	Основная группа	38	7,52±0,42 ^{а,в}	12,73±0,95 ^{а,в}	19,32±1,61 ^{а,в}
	Группа сравнения	34	9,13±0,51 ^{б,г}	11,38±0,82 ^а	10,64±1,34 ^{а,г}
	Группа здоровых женщин	30	18,29±1,91		
Эстрадиол, пг/мл	Основная группа	38	57,61±1,26 ^{а,в}	93,92±3,64 ^{а,в}	121,42±8,39 ^{а,в}
	Группа сравнения	34	65,78±1,13 ^{б,г}	86,41±3,19 ^{а,в}	90,52±7,56 ^{а,б,г}
	Группа здоровых женщин	30	125,61±9,3		
Пролактин, нг/мл	Основная группа	38	34,47±2,84 ^{а,в}	20,59±1,97 ^{а,в}	11,48±0,94 ^{а,в}
	Группа сравнения	34	30,94±2,47 ^а	25,53±2,06	23,34±1,62 ^{а,г}
	Группа здоровых женщин	30	10,72±1,02		
ЛГ, мМО/мл	Основная группа	38	4,33±0,68 ^{а,в}	6,11±0,62 ^а	8,26±0,74 ^{а,в}
	Группа сравнения	34	3,82±0,72	4,93±0,78	5,11±0,91 ^г
	Группа здоровых женщин	30	7,72±0,65		
ФСГ, мМО/мл	Основная группа	38	3,53±0,34 ^а	5,30±0,92 ^а	7,94±0,64 ^{а,в}
	Группа сравнения	34	4,14±0,31	5,22±0,52	4,82±0,47 ^г
	Группа здоровых женщин	30	9,72±0,61		
Тестостерон общий, нмоль/л	Основная группа	38	0,85±0,04	0,81±0,03 ^а	0,64±0,03 ^в
	Группа сравнения	34	0,88±0,04 ^а	0,78±0,04	0,71±0,04 ^а
	Группа здоровых женщин	30	0,58±0,02		

Примечания:

- а – разница достоверна относительно показателя до лечения в пределах группы, p<0,05;
- б – разница достоверна относительно показателя через 3 мес после начала лечения в пределах группы, p<0,05;
- в – разница достоверна относительно показателя через 6 мес после начала лечения в пределах группы, p<0,05;
- г – разница достоверна относительно показателя основной группы, p<0,05.

[35]. Проведенные сонографические исследования отображали показатели толщины эндометрия в основной группе и группе сравнения, которые были существенно меньше таковых у здоровых женщин (табл. 5). При этом они были тем меньшими, чем дольше у женщины не наступала беременность. Была выявлена корреляция (r=0,68) между длительностью стресс-индуцированного бесплодия и толщиной эндометрия. Возможно, это объясняется снижением уровня половых гормонов у женщин, страдающих стресс-индуцированным бесплодием, и как следствие – нарушением циклической трансформации эндометрия, что приводит к нарушению процессов имплантации плодного яйца.

После проведенной терапии показатели толщины эндометрия увеличились в обеих группах обследуемых женщин. При этом наблюдалось достоверное увеличение ее средних показателей у пациенток, получавших комбинированную те-

рапию: через 6 месяцев лечения средняя толщина эндометрия у них не отличалась от таковой у здоровых женщин. В группе пациенток, получавших лишь антистрессорную терапию, также отмечалось некоторое увеличение средней толщины эндометрия, однако достоверного увеличения отмечено не было, и данный показатель оставался меньшим, чем у здоровых женщин.

Трехлетнее наблюдение за пациентками после курса лечения показало, что в течение первого года беременность наступила у 17 пациенток (44,7%) в основной группе, а в течение последующих 3 лет – еще у 15 женщин (39,4%), то есть всего забеременели 32 (94,11%) пациентки основной группы. Среди пациенток группы сравнения беременность в течение первого года наступила лишь у 9 женщин (26,5%), а в течение трех лет – еще у 8 (23,5%), то есть всего в этой группе смогли забеременеть 17 женщин (50%).

Таблица 5

Средние показатели толщины эндометрия, М±m

Исследуемый показатель	Группы обследуемых женщин	n	Средний показатель до начала лечения	Средний показатель через 3 мес после начала лечения	Средний показатель через 6 мес после начала лечения
Толщина эндометрия, мм	Основная группа (I)	38	4,74±0,63 ^{а,в}	8,12±0,31 ^а	9,24±0,8 ^а
	Группа сравнения (II)	34	4,25±0,29 ^{а,в}	6,7±0,3 ^{а,г}	6,92±0,55 ^{а,г}
	Группа здоровых женщин	30	9,51±0,68		

Примечания:

- а – разница достоверна относительно показателя до лечения в пределах группы, p<0,05;
- б – разница достоверна относительно показателя через 3 мес после начала лечения в пределах группы, p<0,05;
- в – разница достоверна относительно показателя через 6 мес после начала лечения в пределах группы, p<0,05;
- г – разница достоверна относительно показателя основной группы, p<0,05.

Выводы

Учитывая все полученные данные, можно сделать вывод, что комплексная антистрессорная терапия, стабилизируя психоэмоциональное состояние женщины, способствует восстановлению гормонального гомеостаза и функционального состояния толщины эндометрия, которые влияют на шансы имплантации плодного яйца.

Проведенные исследования показали высокую эффективность комбинации антистрессорной и дофаминергической терапии в лечении стресс-индуцированного бесплодия. Стабилизация психоэмоционального состояния и снижение уровня тревожности способствуют нормализации гормо-

Стресове безпліддя

Н.В. Косей, С.І. Регада, Н.В. Яроцька, Г.О. Горохова

З метою оптимізації лікування первинного стрес-індукованого безпліддя автори статті провели оцінку ефективності комплексної терапії, спрямованої на корекцію психоемоційного стану та вторинної гіперпролактинемії у 72 пацієнток віком від 24 до 40 років з репродуктивними планами (38 жінок основної групи і 34 – групи порівняння). Контрольну групу склали 30 здорових жінок.

Дослідження гормонального гомеостазу пацієнток до лікування показали зниження середнього рівня гіпофізарних гормонів, досить низькі середні концентрації естрадіолу і прогестерону, помірно підвищений рівень пролактину і знижені показники товщини ендометрія. Переважна більшість жінок перебувала в стані підвищеної реактивної й особистісної тривожності.

Усім учасницям дослідження призначалася антистрессорна терапія (фенібут + мебікар). Крім того, пацієнтки основної групи на тлі антистрессорного лікування отримували препарат Циклодинон®, який має м'яку дофамінергічну дію, сприяючи пригніченню секреції пролактину і нормалізації функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. Уже через 3 місяці після початку комплексної антистрессорної терапії в обох групах знизився рівень реактивної тривожності і меншою мірою – особистісної тривожності. Динамічний контроль вмісту гормонів показав істотне зниження середньої концентрації пролактину та підвищення синтезу фолікулоstimулюючого, лютеїнізуючого гормонів, естрадіолу і прогестерону в сироватці крові жінок групи прийому Циклодинону, де також достовірно знизилася середня концентрація пролактину і збільшилася товщина ендометрія. У групі порівняння, де застосовувалася тільки антистрессорна терапія, подібна тенденція спостерігалася, однак повної нормалізації не відбулося.

Протягом трьох років після курсу лікування вагітність настала у 32 (94,11%) пацієнток основної групи і лише у 17 (50%) – групи порівняння.

Із результатів дослідження можна зробити висновок про високу ефективність комбінації антистрессорної та дофамінергічної терапії. Отже, можна рекомендувати призначення дофамінергічних фітопрепаратів, зокрема Циклодинону, на тлі антистрессорної терапії пацієнткам зі стрес-індукованим безпліддям з метою корекції психосоматичних порушень і підвищення клінічної частоти вагітності.

Ключові слова: стрес, безпліддя, тривожність, Циклодинон®.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Паращук Ю.С. Безплідність у шлюбі : навч. посібник / Ю.С. Паращук, О.І. Каліновська, М.Г. Грищенко, В.Ю. Паращук. – Харків: ХНМУ. – 2014. – 124 с.
2. Louis, G.M., Lum, K.J., Sundaram, R., et al. «Stress reduces conception probabilities across the fertile window: evidence in support of relaxation». *Fertil Steril* 95 (2011): 2184–9.
3. Piekarski, D.J., Zhao, S., Jennings, K.J., et al. «Gonadotropin-inhibitory hormone reduces sexual motivation but not lordosis behavior in female Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*)». *Hormones and Behavior* 64 (2013): 501–10.
4. Sanders, R. «Blocking hormone could eliminate stress-induced infertility». *Berkeley news online*, Jan 12, 2015. Available from: [http://news.berkeley.edu/2015/01/12/blocking-hormone-could-eliminate-stress-induced-infertility/], last accessed Nov 15, 2016.
5. Sato, Y., Suzuki, N., Horita, H., et al. «Effects of long-term psychological stress on sexual behavior and brain catecholamine levels». *Journal of Andrology* 17 (1996): 83–90.

нального гомеостаза (умеренному зниженню рівня пролактину і активізації гіпофізозависимої стероїдпродуруючої функції яєчників), а також удосконаленню функціонального стану ендометрія, зависячого від впливу естрогенів і прогестерону і впливаючого на ймовірність імплантантації плодного яйця.

С урахуванням усього вищеперечисленого можна рекомендувати призначення дофамінергічних фітопрепаратів, в частині Циклодинона, на фоні антистрессорної терапії пацієнткам зі стрес-індукованим бесплодієм з метою корекції психосоматических порушень і підвищення клінічної частоти беремності.

Stress infertility

N.V. Kosei, S.I. Reheda, N.V. Iarotska, G.O. Gorokhova,

In order to optimize the treatment of the primary stress-induced infertility the authors evaluated the effectiveness of complex therapy aimed at correcting the mental and emotional state, and the secondary hyperprolactinemia in 72 patients aged 24 to 40 years old with reproductive plans (38 women from the main group and 34 - the comparison group). The control group consisted of 30 healthy women.

Research of hormonal homeostasis of patients before treatment showed a decrease in the average level of the pituitary hormones, low average concentrations of estradiol and progesterone, moderately elevated level of prolactin, and reduced indicators of endometrial thickness. The vast majority of women were in a heightened state of reactive and personal anxiety.

All of study participants received anti-stress therapy (phenibut + mebicar). In addition, the main group on the background of anti-stress treatment received the drug Cycloodynon®, which has a mild dopaminergic action, contributing to inhibition of prolactin secretion and normalize the function of the hypothalamic-pituitary-ovarian system.

Within 3 months after the start of a complex anti-stress therapy in both groups the level of reactive anxiety was reduced, and the level of personal anxiety was reduced a lesser extent. Dynamic control of hormones showed a significant decrease in the average concentrations of prolactin and increase of the synthesis of follicle-stimulating, luteinizing hormone, estradiol and progesterone in the blood serum of a group of women receiving Cycloodynon®. In that group also was observed a significantly reduction the average concentration of prolactin and increased endometrial thickness. In the comparison group, which applied only anti-stress therapy, a similar trend was observed, but the full normalization not happened. Within three years after treatment the pregnancy occurred in 32 (94.11%) women of the main group, and only 17 (50%) - of the comparison group.

The conclusion of research results: the combination of anti-stress and dopaminergic therapies is very effective. Consequently, it is possible to recommend assignment dopaminergic phyto-drugs (in particular Cycloodynon®) on background of anti-stress therapy for patients with stress-induced infertility with a view to correction of psychosomatic disorders and improvement of clinical pregnancy rates.

Key words: stress, infertility, anxiety, Cycloodynon®.

6. Son, Y.L., Ubuka, T., Millar, R.P., et al. «Gonadotropin-inhibitory hormone inhibits GnRH-induced gonadotropin subunit gene transcriptions by inhibiting AC/cAMP/PKA-dependent ERK Pathway in [beta]T2 cells». *Endocrinology* 153 (2012): 2332–43.
7. Anna C. Geraghty, Sandra E. Muroy, Sheng Zhao, et al. Knockdown of hypothalamic RFRP3 prevents chronic stress-induced infertility and embryo resorption. University of California. Berkeley, United States. Canadian Institute for Advanced Research, Canada.
8. Батаршев А.В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности: Практическое руководство по психологической диагностике. – СПб.: Издательство «Речь», 2005. – С. 44–49.
9. Диагностики эмоционально-нравственного развития /Ред. и сост. И.Б. Дерманова. – СПб.: Издательство «Речь», 2002. – С. 124?126.
10. Практикум по психологии состояний: Учебное пособие / Под ред. проф. О.А. Прохорова. ? СПб: Издательство «Речь», 2004. – С. 121–122.

11. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме. — М.: Медгиз, 1960.
12. Морозов В.Н. К современной трактовке механизмов стресса / В.Н. Морозов, А.А. Хадарцев // ВНМТ. — 2010. — № 1.
13. Paton, A., Harley, R., Harvey, T. «Editorial». *Vitex: A Newsletter for Lamiaceae & Verbenaceae Research* 1 (2000), available from: [<http://www.kew.org/data/vitex/jan00.pdf>], last accessed Nov 15, 2016.
14. Merz, P.G., Gorkow, C., Schrodter, A., et al. «The effects of a special *Agnus castus* extract (BP1095E1) on prolactin secretion in healthy male subjects». *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 104.6 (1996): 447–53.
15. Berger, D., Schaffner, W., Schrader, E., et al. «Efficacy of *Vitex agnus castus* L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS)». *Arch Gynecol Obstet* 264.3 (2000): 150–3.
16. Schellenberg, R. «Treatment for the premenstrual syndrome with *agnus castus* fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study». *British Medical Journal* 322.7279 (2001): 134–7.
17. Milewicz, A., Gejdel, E., Sworen, H., et al. «*Vitex agnus castus* extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study». *Arzneimittelforschung* 43.7 (1993): 752–6.
18. Дмитриева Т.Б., Дроздов А.З., Коган Б.М. Основные неспецифические системы, адаптирующие организм к острому и хроническому стрессу. Психиатрия чрезвычайных ситуаций. Руководство. — М., 2004. — С. 8–41.
19. Балаболкин М. И. Эндокринология / М.И. Балаболкин. — М.: Медицина, 1989. — 416 с.
20. Вакс В.В. Гиперпролактинемия: причины, клиника, диагностика и лечение / В.В. Вакс // *Consilium medicum*. — 2001. — Т. 3, № 11. — С. 516–525.
21. Дзеранова Л.К. Макропролактинемия / Л.К. Дзеранова, К.И. Табеева, Н.П. Гончаров и др. // *Проблемы репродукции*. — 2005. — № 11(2). — С. 60–65.
22. Colao, A., di Sarno, A., Pivonello, R., et al. «Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas». *Expert Opin Investig Drugs* 11.6 (2002): 787–800.
23. Delitala, G. Hyperprolactinaemia: causes, biochemical diagnosis and tests of prolactin secretion. *Clinical Endocrinology* ed. by A. Grossman. Oxford (1992): 123–47.
24. Molitch, M.E. «Disorders of prolactin secretion». *Endocrinol Metab Clin North Am* 30.3 (2001): 585–610.
25. Olukoga, A.O. «Macroprolactinaemia is clinically important». *J Clin Endocrinol Metab* 87.10 (2002): 4833–4.
26. Schlechte, J.A. «Editorial: the macroprolactin problem». *J Clin Endocrinol Metab* 87.12 (2002): 5408–9.
27. Toldy, E., Zoltan, L., Szabolcs, I. «Hyperprolactinemia». *Endocrine* 22.3 (2003): 267–73.
28. Акмаев И.Г. Нейроиммуэндокринология: истоки и перспективы развития / И.Г. Акмаев // *Усп. физиол. наук*. — 2003. — Т. 34, № 4. — С. 4–15.
29. Шалапина В.Г. Реактивность гипофизарно-адренокортикальной системы на стресс у крыс с активной и пассивной стратегиями поведения / В.Г. Шалапина, В.В. Ракицкая // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. — 2003. — Т. 89, № 5. — С. 585–590.
30. Aguilera, G., Kiss, A., Liu, Y., Kamitakahara, A. *Stress* 10.2 (2007): P. 153–61.
31. Ben-Jonathan, N., Liby, K., McFarland, M., Zinger, M. «Prolactin as an autocrine/paracrine growth factor in human cancer». *Trends Endocrinol Metab* 13.6 (2002): 245–50.
32. Hinuma, S., Shintani, Y., Fukusumi, S., et al. «New neuropeptides containing carboxy-terminal RFamide and their receptor in mammals». *Nat Cell Biol* 2.10 (2000): 703–8.
33. Tsutsui, K., Saigoh, E., Ukena, K., et al. «A novel avian hypothalamic peptide inhibiting gonadotropin release». *Biochem Biophys Res Commun* 275.2 (2000): 661–7.
34. Yin, H., Ukena, K., Ubuka, T., Tsutsui, K. «A novel G protein-coupled receptor for gonadotropin-inhibitory hormone in the Japanese quail (*Coturnix japonica*): identification, expression and binding activity». *J Endocrinol* 184.1 (2005): 257–66.
35. Серов В.Н. Диагностика гинекологических заболеваний с курсом патологической анатомии / В.Н. Серов, И.Н. Звенигородский. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. — 2003. — 139 с.