

Роль гиперпролактинемии в генезе стресс-индуцированного бесплодия и возможности ее коррекции

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

Репродуктивна ендокринологія. – №5(31). – Листопад 2016

Была проведена оценка эффективности лечения первичного стресс-индуцированного бесплодия с применением 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). 30 здоровых женщин составили контрольную группу. До лечения исследования гормонального гомеостаза показали снижение среднего уровня гипоталамических гормонов, достаточно низкие средние концентрации эстрадиола и прогестерона, умеренно повышенный уровень пролактина и сниженные показатели толщины эндометрия у всех пациенток. Повышенный уровень личностной и реактивной тревожности также отмечался у большинства женщин. Помимо антистрессорной терапии с применением фенибута и мебекара, пациентки основной группы получали мягкий дофаминомиметик Циклодинон®, который способствует угнетению секреции пролактина и нормализации функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Пациентки группы сравнения получали только антистрессорную терапию. Уже через 3 месяца после начала комплексной антистрессорной терапии в обеих группах снизился уровень реактивной тревожности, и в меньшей степени – личностной тревожности. Динамика восстановления гормонального гомеостаза в группах значительно отличалась. Так, более существенное снижение средней концентрации пролактина и повышение синтеза фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови отмечалось в основной группе. В ней же отмечалось увеличение толщины эндометрия. В группе сравнения, где применялась только антистрессорная терапия, наблюдалась только тенденция без полной нормализации. 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®.

Бесплодие является одной из важнейших медицинских, социальных и государственных проблем, которая из года в год приобретает все большую актуальность. В настоящее время в Украине насчитывается около 20% бесплодных пар [1]. Такую ситуацию можно считать чрезвычайной не только с внутрисемейной, но и с социальной точки

зрения, поскольку она ведет к снижению репродуктивного потенциала и ухудшению демографических показателей страны [1]. Среди причин бесплодия можно выделить как органические, так и функциональные, а также комбинацию факторов.

Наиболее частыми из них являются трубный, перитонеальный, эндокринный, маточный, шеечный факторы, а также иммунологические нарушения.

Среди всех причин бесплодия значительное место занимает так называемое идиопатическое бесплодие, и несмотря на развитие диагностических возможностей, его частота растет. 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 одной из разновидностей идиопатической формы 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, 9, 10].

Термин «стресс» впервые был введен английским ученым Робертом Гуком в XVII в. Изначально он был использован для характеристики сопротивления технических объектов испытываемой нагрузке. В современной физиологии и медицине (основываясь на клинических исследованиях Г. Селье) стресс 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 болезни. 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].

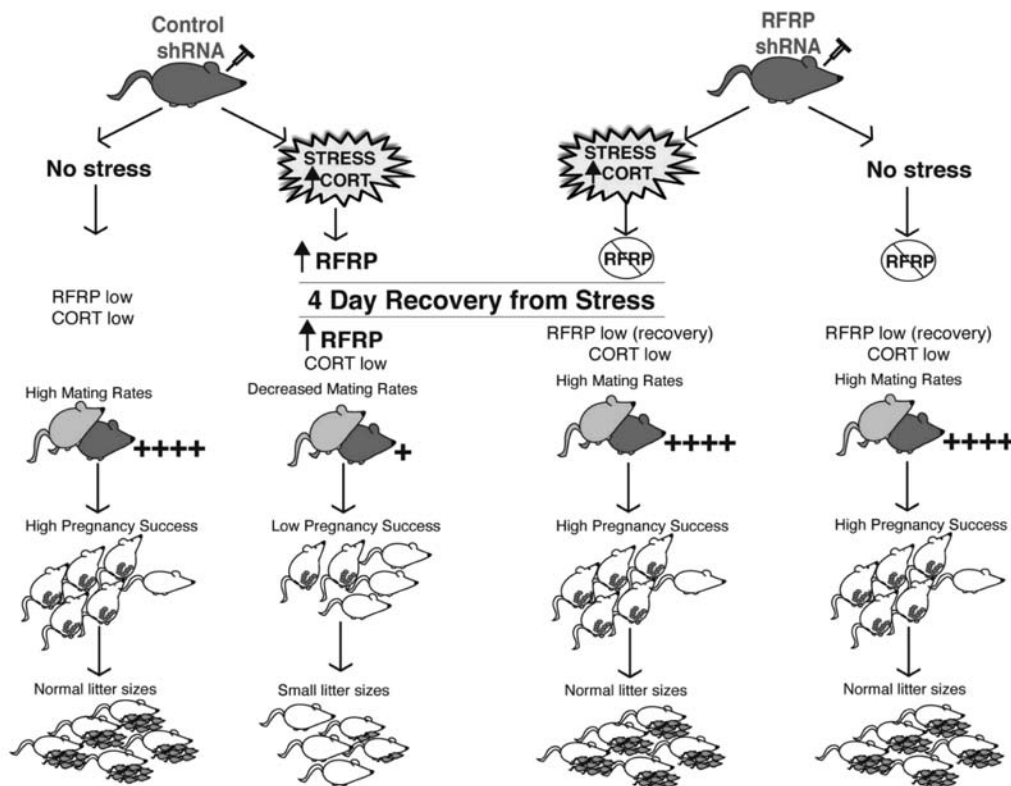


Рис. 1. Участие RFRP3 в механизме возникновения проблем с фертильностью у самок крыс [7]

Основным нейроэндокринным ответом на действие стрессоров и главным механизмом поддержания гомеостаза в условиях воздействия стресса является активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с последующей секрецией адренкортикотропного 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 длительным. 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-рилизинг-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 энтерохромаффин-

ных клетках ЖКТ. Кроме прямого влияния на овуляцию путем ингибирования ГнРг повышенный уровень серотонина стимулирует образование пролактина, который наряду 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 (RFamiderelated 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, 33, 34]. А.С. Geraghty и коллеги [7] экспериментальным путем доказали участие RFRP в механизме возникновения проблем с фертильностью у самок крыс. Исследователи подвергали животных стрессу путем ограничения движения самок ежедневно в течение 3 часов на протяжении 18 дней, что привело к повышению 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 уро-

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	

вень стрессовых гормонов нормализуется, уровень RFRP в головном мозге остается высоким. Даже после периода 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 данного исследования свидетельствуют о том, что стрессовое повышение уровня RFRP может приводить к снижению 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 значительное влияние оказывает повышение 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 (гирсутизм 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 миоэпителий [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 пролактин-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 гиперпролак-

тинемии у пациенток с первичным стресс-индуцированным бесплодием.

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 $2,7 \pm 0,5$ года. Были исключены все другие возможные причины неспособности к оплодотворению, и таким образом бесплодие у наблюдаемых было отнесено к идиопатическому. Диагноз был установлен 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 – $31,7 \pm 2,4$ года, в группе II – $30,6 \pm 2,9$ года), индексу массы тела (средний показатель в группе I – $22 \pm 3,6$, в группе II – $24 \pm 2,7$) и длительности бесплодия, которая в среднем составила $2,7 \pm 0,5$ года у женщин основной группы и $3,2 \pm 0,7$ 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 вазовегетатив-

ными симптомами, такими, как головная боль, нарушения сна, частые смены настроения, головокружение. В отличие от транквилизаторов, не ухудшает внимания, памяти и скорости психических реакций.

Мибикар – синтетическое соединение, производное бициклических 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 (стандартизированный 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, пациенткам 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 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 экстремальную 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 трансдьюсера.

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%) женщина основной и 21 (61,8%) женщина 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 – 26 (68,4%) женщин ($p < 0,05$). Во II группе удельный вес пациенток с высоким уровнем РТ также снизился и составил

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

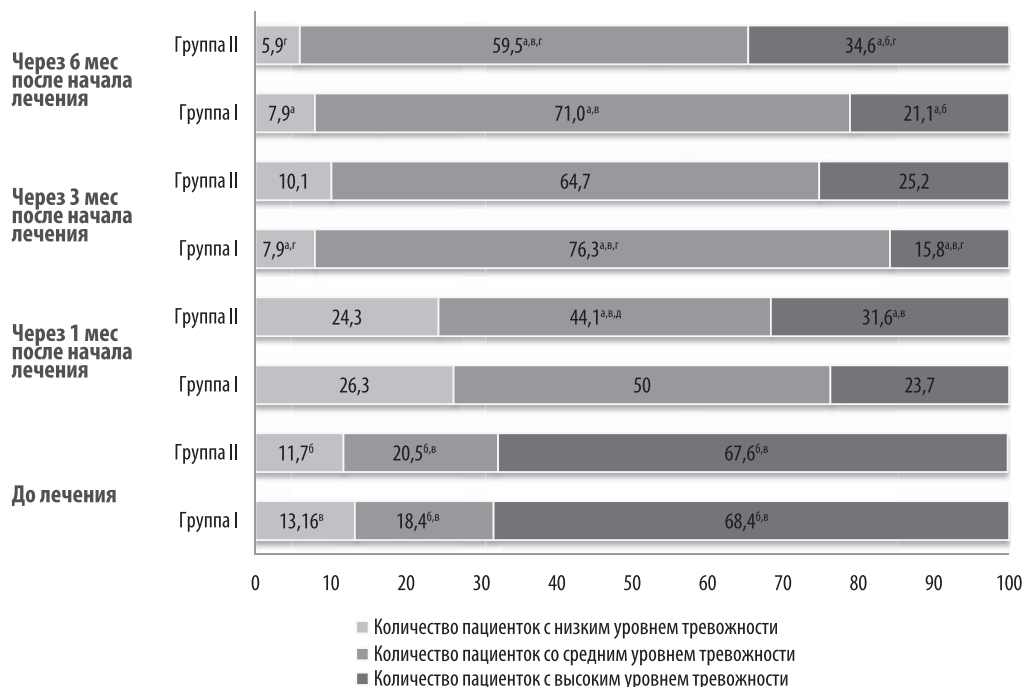


Рис. 2. Показатели оценки уровня РТ в обследованных группах женщин в динамике лечения, %

- 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 ^{а,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, $p < 0,05$.

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).

В то 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 основной группе, в то время как в группе сравнения, где применялась только антистрессорная терапия, подобная

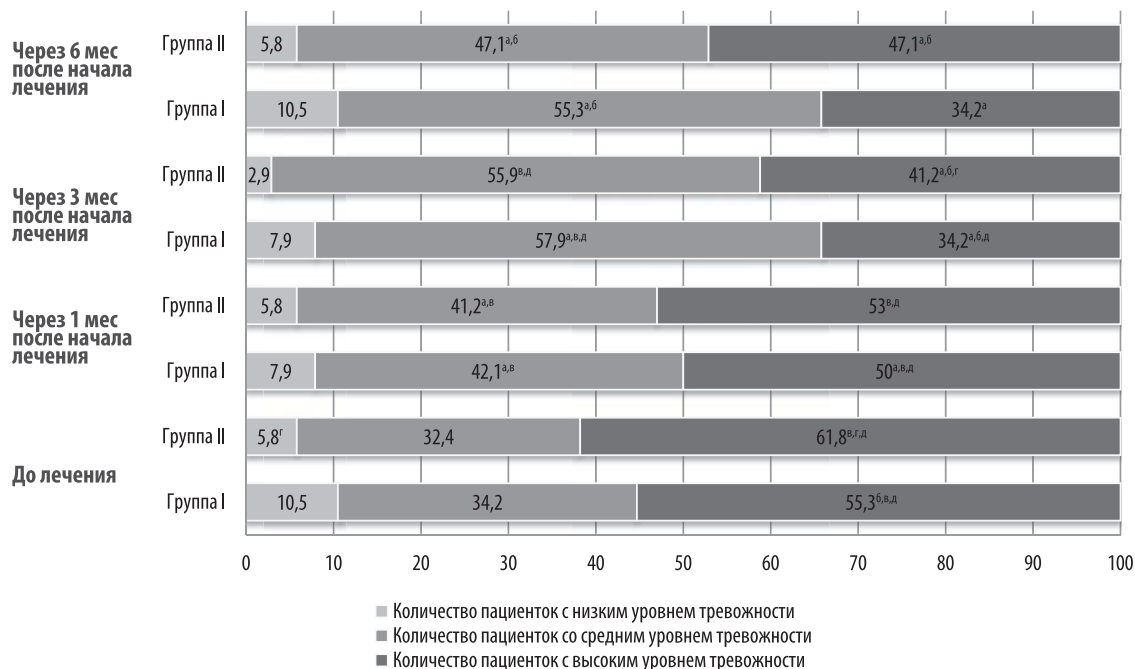


Рис. 3. Показатели оценки уровня ЛТ в обследованных группах женщин в динамике лечения, %

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, $p < 0,05$.

тенденция наблюдалась, однако полной нормализации не происходило.

Так, у женщин основной группы уже через 3 месяца лечения средняя концентрация пролактина составила $20,59 \pm 1,97$ нг/мл, что было существенно ниже показателя до лечения – $34,47 \pm 2,84$ нг/мл ($p < 0,05$), и находилась в пределах референтных значений, а по окончании шестимесячного курса лечения снизилась еще больше – до $11,48 \pm 0,94$ 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, выразившейся в увеличении средней концентрации эстрадиола с $57,61 \pm 1,26$ пг/мл перед началом терапии до $93,92 \pm 3,64$ пг/мл через 3 месяца и $121,42 \pm 8,39$ пг/мл через 6 месяцев терапии ($p_{1-2; 2-3} < 0,05$), а также росте среднего уровня прогестерона – с $7,52 \pm 0,42$ нг/мл перед началом терапии до $12,73 \pm 0,95$ нг/мл через 3 и $19,32 \pm 1,61$ нг/мл через 6 месяцев после начала лечения соответственно ($p_{4-5; 4-6} < 0,05$). Че-

рез 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 сыроворотке крови (эстрадиола – с $57,61 \pm 1,26$ пг/мл перед лечением до $90,52 \pm 7,56$ пг/мл через 6 месяцев терапии, прогестерона – с $9,13 \pm 0,51$ нг/мл до $10,64 \pm 1,34$ 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 [35]. Проведенные сонографические исследования отображали показатели толщины эндометрия в основной группе и

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,б}	12,73±0,95 ^{а,б}	19,32±1,61 ^{а,б}
	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 ^{б,в}	93,92±3,64 ^{а,б}	121,42±8,39 ^{а,б}
	Группа сравнения	34	65,78±1,13 ^{б,в,г}	86,41±3,19 ^{а,б}	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 ^{б,в}	20,59±1,97 ^{а,б}	11,48±0,94 ^{а,б}
	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 ^{б,в}	6,11±0,62 ^а	8,26±0,74 ^{а,б}
	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,б}
	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 ^б
	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.

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 терапию: через 6 месяцев лечения средняя толщина эндомет-

рия 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 ^{б,в}	8,12±0,31 ^а	9,24±0,8 ^а
	Группа сравнения (II)	34	4,25±0,29 ^{б,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

На основании результатов данного исследования можно сделать вывод, что антистрессорная терапия, стабилизируя психоэмоциональное состояние женщины, создает условия для восстановления гормонального гомеостаза, а также функционального и морфологического состояния эндометрия, которые влияют на шансы имплантации плодного яйца, однако не приводит к быстрому и полному восстановлению упомянутых показателей. По этой причине антистрессорная терапия не может рассматриваться в качестве самостоятельного средства лечения данной категории пациентов.

Наиболее полное и быстрое восстановление психоэмоционального состояния, гормонального гомеостаза и морфо-

функционального состояния эндометрия отмечается при сочетании антистрессорной терапии с мягким допаминомиметиком Циклодинон®.

Сочетанное применение антистрессорной терапии и Циклодинона, также способствует существенному повышению вероятности наступления беременности на протяжении 3 лет наблюдения.

С учетом всего вышеперечисленного 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.

Роль гіперпролактинемії в генезі стрес-індукованого безпліддя і можливості її корекції

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

Була проведена оцінка ефективності лікування первинного стрес-індукованого безпліддя із застосуванням комплексної терапії, спрямованої на корекцію психоемоційного стану та вторинної гіперпролактинемії у 72 пацієнток у віці від 24 до 40 років з репродуктивними планами (38 жінок основної групи і 34 – групи порівняння). 30 здорових жінок склали контрольну групу. До лікування дослідження гормонального гомеостазу показали зниження середнього рівня гіпофізарних гормонів, досить низькі середні концентрації естрадіолу і прогестерону, помірно підвищений рівень пролактину і знижені показники товщини ендометрія у всіх пацієнток. Підвищений рівень особистісної та реактивної тривожності також відзначався у більшості жінок. Крім антистрессорної терапії із застосуванням фенібуту і мебекару, пацієнтки основної групи отримували м'який дофаміноміметик Циклодинон®, який сприяє пригніченню секреції пролактину і нормалізації функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи. Пацієнтки групи порівняння отримували тільки антистрессорну терапію. Уже через 3 місяці після початку комплексної антистрессорної терапії в обох групах знизився рівень реактивної тривожності, і меншою мірою – особистісної тривожності. Динаміка відновлення гормонального гомеостазу в групах значно відрізнялася. Так, найбільш значне зниження середньої концентрації пролактину та підвищення синтезу фолікулоstimулюючого, лютенізуючого гормонів, естрадіолу і прогестерону в сироватці крові відзначалося в основній групі. У ній же відзначено збільшення товщини ендометрія. У групі порівняння, де застосовувалася тільки антистрессорна терапія, спостерігалася лише тенденція без повної нормалізації. Протягом трьох років після курсу лікування вагітність настала у 32 (94,11%) пацієнток основної групи, і лише у 17 (50%) – групи порівняння. З результатів дослідження можна зробити висновок про високу ефективність комбінації антистрессорної і дофамінергічної терапії. Отже, можна рекомендувати призначення дофамінергічних фитопрепаратів, 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®.

The role of hyperprolactinaemia in the genesis of stress-induced infertility and the possibility of its correction

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

An evaluation of the effectiveness of primary stress-induced infertility treatment was carried out using complex therapy aimed at correcting the psychoemotional state and secondary hyperprolactinemia in 72 patients aged 24 to 40 with reproductive plans (38 women in the main group and 34 in the comparison group). 30 healthy – the control group. Before treatment, studies of hormonal homeostasis showed a decrease in the average level of pituitary hormones, rather low average concentrations of estradiol and progesterone, a moderately elevated level of prolactin and reduced endometrial thickness in all patients. An increased level of personal and reactive anxiety was also noted in most women. In addition to anti-stress therapy with the use of phenibut and mebekar, the patients of the main group received mild dopaminomimetic Cyclodion, which promotes oppression of prolactin secretion and normalization of the function of the hypothalamic-pituitary-ovarian system. Patients of the comparison group received only anti-stress therapy. Already 3 months after the start of complex anti-stress therapy in both groups, the level of reactive anxiety decreased, and to a lesser extent – personal anxiety. The dynamics of restoration of hormonal homeostasis in the groups was significantly different. Thus, a more significant decrease in the average concentration of prolactin and an increase in the synthesis of follicle-stimulating, luteinizing hormones, estradiol and progesterone in the blood serum was noted in the main group. In her, an increase in the thickness of the endometrium was noted. In the comparison group, where only anti-stress therapy was used, only a trend was observed without complete normalization. Within three years after the course of treatment, 32 (94.11%) patients of the main group had pregnancy, and only 17 (50%) had a comparison group. From the results of the study, it can be concluded that the combination of antistress and dopaminergic therapy is highly effective. Therefore, it is possible to recommend the prescription of dopaminergic phytopreparations, in particular Cyclodion, against the background of antistress therapy for patients with stress induced infertility in order to correct psychosomatic disorders and increase the clinical frequency of pregnancy.

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

Сведения об авторах

Татарчук Т.Ф. – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8
Косей Н.В. – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-87, (050) 443-04-58. E-mail: nataly.kosey@gmail.com
Регада С.И. – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8
Яроцька Н.В. – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8
Горохова А.А. – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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.
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 L[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., Schrodt 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 premenstrual 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 гипоталамо-адренкортикальной 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.