

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© С.В. Юренева, З.Х. Эбзиева, 2017

С.В. ЮРЕНЕВА, З.Х. ЭБЗИЕВА

## РОЛЬ ГИПОТАЛАМИЧЕСКИХ (ТРИГГЕРОВ) НЕЙРОПЕПТИДОВ В ГЕНЕЗЕ ПРИЛИВОВ ЖАРА. ПЕРСПЕКТИВЫ НОВЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ ВАЗОМОТОРНЫХ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

**Цель исследования.** Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о влиянии нейропептидной регуляции на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, лежащую совместно с эстрогенодефицитом в основе развития вазомоторных проявлений климактерического синдрома. С учетом полученных данных проведенных исследований определить вектор новых фармакологических подходов в терапии климактерических расстройств.

**Материал и методы.** В обзор включены данные отечественных и зарубежных статей, найденных в Medscape, Pubmed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет.

**Результаты.** Описаны возможные механизмы участия гипоталамических нейрональных триггеров в патогенезе приливов жара, а также различное влияние фармакологических агентов на снижение выраженности вазомоторных симптомов. Представлены новые патогенетически обоснованные подходы к терапии вазомоторных симптомов в лечении климактерического синдрома.

**Заключение.** Необходимо проведение дальнейших исследований в направлении влияния на нейрональные вазомоторные триггеры в рамках оптимальных схем терапии климактерических расстройств.

**Ключевые слова:** KNDy, нейропептиды, вазомоторные триггеры, кисспептин, нейрокинин В, динорфин, приливы, климактерический синдром.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Юренева С.В., Эбзиева З.Х. Роль гипоталамических (триггеров) нейропептидов в генезе приливов жара. Перспективы новых терапевтических подходов к лечению вазомоторных климактерических симптомов. Акушерство и гинекология. 2017; 8: <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.8>.

S.V. YURENEVA, Z.Kh. EBZIEVA

## THE ROLE OF HYPOTHALAMIC (TRIGGERS) NEUROPEPTIDES IN THE GENESIS OF HOT FLUSHES. PROSPECTS FOR NEW THERAPEUTIC APPROACHES TO THE TREATMENT OF VASOMOTOR CLIMACTERIC SYMPTOMS

FGBU Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology. Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of Russia

**Purpose of the study.** To carry out a systematic analysis of the data available in the modern literature on the effect of neuropeptide regulation on the hypothalamic-pituitary-ovarian system lying in conjunction with estrogen deficiency in the basis of the development of vasomotor manifestations of the climacteric syndrome. Taking into account the obtained data of the conducted studies, to determine the vector of new pharmacological approaches in the therapy of climacteric disorders.

**Material and methods.** The review includes data from domestic and foreign articles found in Medscape, Pubmed on this topic, published over the past 10 years.

**Results.** Possible mechanisms of participation of hypothalamic neuronal triggers in the pathogenesis of hot flushes, as well as the various effects of pharmacological agents on the reduction of vasomotor symptoms, are described. New pathogenetically grounded approaches to the therapy of vasomotor symptoms in the treatment of climacteric syndrome are presented.

**Conclusion.** It is necessary to carry out further research in the direction of influence on neuronal vasomotor triggers within the framework of optimal therapy for climacteric disorders.

**Key words:** KNDy, neuropeptides, vasomotor triggers, cisspeptine, neurokinin B, dinorphine, hot flushes, climacteric syndrome.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citations: Yureneva S.V., Ebzieva Z.Kh. The role of hypothalamic (triggers) neuropeptides in the genesis of hot flushes. Prospects for new therapeutic approaches to the treatment of vasomotor climacteric symptoms. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2017; (8): (in Russian) <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.8>.

Вазомоторные симптомы являются самыми распространенными проявлениями климактерического синдрома и встречаются у 50–82% женщин в пери- и постменопаузе, существенно снижая качество жизни [1]. Известно, что приливы – это своеобразная «абстиненция» эстрогенчувствительных нейрональных систем, ранее находившихся в условиях оптимального уровня половых гормонов в условиях наступившего дефицита эстрогенов.

Приходится признать, что патогенез климактерического синдрома у женщин, несмотря на большое количество исследований, до конца не изучен. Исследования, проведенные в конце 70-х гг. XX в., показали, что возникновение очередного прилива совпадает по времени с импульсной секрецией лютеинизирующего гормона (ЛГ). Было высказано предположение, что к возникновению приливов и эпизодической секреции ЛГ приводит один и тот же механизм [2]. Импульсом к секреции ЛГ гипофизом является его периодическая стимуляция гонадотропин-рилизинг гормоном (ГнРГ) [3, 4].

Тем не менее, приливы, очевидно, совпадают с пиками ЛГ, но не зависят напрямую от импульсной секреции ЛГ, поскольку они возникают даже в ее отсутствие [5]. По-видимому, последние связаны скорее с теми же входящими афферентными сигналами, но более высокого иерархического уровня, которые приводят к активации ГнРГ нейронов.

Согласно последним научным исследованиям, импульсная секреция ГнРГ регулируется сетью эстроген-чувствительных нейронов гипоталамического инфундибулярного ядра (группа нейронов KNDy), контролирующая синтез и секрецию нейропептидов (киспептин, нейрокин В (НКВ) и динорфин [6–8]). На поверхности этих нейронов также обнаружены эстрогеновые рецепторы  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) [9].

В постменопаузе KNDy-нейроны претерпевают выраженную гипертрофию. Так, в исследовании N.E. Rance, изучавшей аутопсийные образцы мозга у женщин в постменопаузе, была обнаружена гипертрофия KNDy-нейронов в сравнении с женщинами в пременопаузе [9, 10].

Дальнейшие исследования показали, что в этих гипертрофированных нейронах отмечается драматическое повышение экспрессии генов НКВ и синтеза м-РНК НКВ. Подобные морфологические и функциональные изменения обнаружены и для KISS-нейронов [7, 10, 11].

Важно отметить, что гипертрофия KNDy-нейронов не является компенсаторной реакцией на биологическое старение, а обусловлена снижением уровня эстрогенов как в постменопаузе, так и после овариэктомии [11].

Можно предположить, что если всплески секреторной активности KNDy-нейронов приводят к импульсному высвобождению ГнРГ и ЛГ, то они, вероятно, могут также вызывать приливы.

Доказательства взаимосвязи между менопаузальными приливами и НКВ были продемонстрированы при его внутривенном введении молодым, здоровым женщинам, у которых сразу возникали приливы, напоминающие таковые у менопаузальных женщин [12]. В этом рандомизированном,

двойном слепом, плацебо-контролируемом, перекрестном исследовании 10 здоровым женщинам-добровольцам в течение 30 минут в/в инфузионно попеременно вводили НКВ. В исследовании проводили сравнительную оценку частоты сердечных сокращений, артериального давления, потоотделения и температуры кожи в группах НКВ и контроля. Восемь из десяти участниц испытывали приливы во время инфузии НКВ. При этом в контрольной группе приливов жара не было отмечено. При объективном инструментальном контроле эпизоды приливов сопровождались статистически значимым повышением частоты сердечных сокращений и температуры кожи. Результаты, полученные в данном исследовании, убедительно доказывают, что введение НКВ вызывает приливы жара у женщин, что свидетельствует о ключевой роли НКВ как триггера в патогенезе климактерических симптомов.

Пулсаторная активность KNDy-нейронов контролируется взаимосвязью НКВ и динорфина (основным эндогенным гипоталамическим  $\kappa$ -агонистом), находящихся в реципрокном взаимодействии, что приводит к формированию импульсов секреции ГнРГ и ЛГ, где НКВ является стимулирующим, а динорфин – тормозящим агентом [13–16].

В последнее время некоторые исследования поддерживают эту модель. Во-первых, НКВ обеспечивает стимулирующую, регенерирующую обратную связь через NK3R (рецептор НКВ), находящийся на KNDy-нейронах, что способствует быстрой активации ГнРГ и ЛГ [14]. Во-вторых,  $\kappa$ -агонисты связываются с рецептором динорфина (также относящемуся к  $\kappa$ -опиоидным рецепторам – KOR) и подавляют импульсы ЛГ, предположительно влияя на сигнальный путь киспептина и ГнРГ [13].

В-третьих, антагонисты KOR стимулируют частоту импульсов ЛГ, скорее всего, опосредованно через увеличение высвобождения киспептина и ГнРГ [16–18].

Важно подчеркнуть, что группа KNDy-нейронов, регулирующих пулсаторную секрецию ГнРГ, локализована в гипоталамических областях, вовлеченных также и в контроль терморегуляции [9, 19]. Таким образом, можно предположить, что если нейроны KNDy находятся в состоянии суперактивации, как это происходит в период постменопаузы, они могут нарушать терморегуляцию и вызывать приливы жара [10, 19].

В исследованиях A.M. Rometo, N.E. Rance [20] на аутопсийном материале пре- и постменопаузальных женщин проводили гибридизацию *in situ* на участках гипоталамуса с использованием радиоактивно меченного кДНК-зонда, нацеленного на мРНК, продинорфина. Авторадиографию и компьютерную микроскопию использовали для сопоставления и подсчета меченых нейронов, измерения размера нейронов и сравнения экспрессии гена динорфина между пре- и постменопаузальными группами.

Нейроны инфундибулярного ядра и преоптической области гипоталамуса, экспрессирующие мРНК динорфина у женщин в постменопаузе, были морфологически гипертрофированными. Дополнительно в образцах тканей, принадлежащих

постменопаузальным женщинам, было обнаружено существенное снижение количества нейронов динорфина, экспрессирующих мРНК динорфина по сравнению с пременопаузальной группой. Однако в других участках гипоталамуса, где также расположены динорфиновые нейроны, каких-либо морфологических или функциональных изменений, связанных с экспрессией мРНК динорфина, не было выявлено. Также не обнаружено изменения количества нейронов динорфина. Полученные в данном исследовании результаты убедительно доказывают вторичность морфофункциональных изменений динорфиновых нейронов инфундулярного ядра и преоптической области по отношению к эстрогендефициту, а не к биологическому старению.

Установлено, что кисспептин и гонадотропин-ингибирующий гормон (ГНИГ) – гипоталамические нейропептиды, находящиеся в реципрокных отношениях. Они играют важную роль в репродукции. Кисспептин стимулирует репродуктивную функцию, а ГНИГ подавляет ее [21]. По данным Т. Ubuka, на активность ГНИГ-нейронов могут влиять различные факторы: как внешней среды, так и внутренние. Одним из внутренних факторов воздействия на ГНИГ является эндогенный мелатонин, главным источником секреции которого является эпифиз, расположенный в сопряженной с гипоталамусом области головного мозга [22]. Эндогенный мелатонин напрямую может воздействовать на ГНИГ-нейроны, повышая секрецию и высвобождение гонадоингибина. Дефицит эндогенного мелатонина в пери- и постменопаузе приводит к снижению синтеза ГНИГ, который теряет тормозящий контроль над кисс-нейронами, входящими в группу KNDy, вследствие чего возникают приливы.

В настоящее время создан первый инъекционный препарат для лечения климактерического синдрома с PPG (Polypeptides of Pineal Gland)-класс эффектом. В основе действия PPG пептидов лежит регуляция центрального звена гипоталамус – гипофиз в условиях возрастного дефицита эстрогенов. Полипептиды эпифиза PPG способны восстанавливать функциональную плотность пинеалоцитов эпифиза и таким образом способствовать восстановлению баланса взаимодействия KISS и ГНИГ нейронов. Данный механизм действия способствует восстановлению синхронизации пульсовой активности ЛГ.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании препарата PPG в популяции женщин в постменопаузе установлено статистически достоверное уменьшение выраженности климактерических расстройств по данным индекса Куппермана за счет позитивного влияния препарата на нейровегетативные проявления климактерического синдрома.

Ранее, в доклинических исследованиях на экспериментальных животных при длительном (30 и 90 дней) внутримышечном введении PPG не было выявлено его негативное воздействие на основные системы (нервную, сердечно-сосудистую, кровеносную, мочевыделительную и дыхательную), а

также на обмен веществ и общее состояние организма [23].

Также новым направлением терапевтического воздействия на приливы могло быть создание агонистов динорфина, учитывая его тормозящий биологический эффект на НКВ.

К сожалению, чистые  $\kappa$ -агонисты, вводимые людям внутривенно, вызывают дисфорию и тошноту, что делает их неоптимальным выбором для лечения приливов [24]. Тем не менее, для лечения периферических болевых расстройств разрабатывается новый класс  $\kappa$ -агонистов ограниченного периферического действия (peripherally restricted  $\kappa$ -agonists, PRKA), не проникающих через гематоэнцефалический барьер [25].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном пилотном исследовании изучали эффект  $\kappa$ -агониста на приливы жара у постменопаузальных женщин. В исследовании были включены двенадцать женщин в постменопаузе (в возрасте от 48–60 лет) с умеренными или тяжелыми приливами. В условиях стационара участницам вводили  $\kappa$ -агонист пентазоцин/наллоксон в низкой (25/0,25 мг) дозе, в стандартной дозе (50/0,5 мг) или плацебо. У 8 женщин с исходной частотой приливов, достаточной для статистического анализа, были проведены все три схемы лечения: плацебо, пентазоцин/наллоксон в стандартной дозе (50/0,5 мг) или пентазоцин/наллоксон в низкой дозе (25/0,25 мг). Обычные дозы для лечения составляли 1–2 таблетки (50/0,5 мг) каждые 3–4 часа. Прием пентазоцина/наллоксона значительно снижал частоту приливов приблизительно на один прилив в течение 5 часов (~20%), по сравнению с плацебо ( $P=0,025$ ), в течение 2–7 часов после приема исследуемых препаратов в низкой или стандартной дозе. Объединенный анализ всех женщин, принимавших пентазоцин/наллоксон, продемонстрировал снижение частоты приливов по сравнению с плацебо ( $P<0,05$ ). Пентазоцин/наллоксон не оказывал существенного влияния на интенсивность приливов и концентрацию ЛГ. Однако малый объем выборки не позволил сделать статистически достоверные выводы. При этом нежелательные эффекты пентазоцина/наллоксона возникли у шести участниц. У женщин с невысоким ИМТ наиболее частыми нежелательными эффектами были рвота и дисфория [26]. Недостаточная эффективность и неудовлетворительный профиль безопасности агонистов динорфина можно объяснить невозможностью селективного терапевтического воздействия на динорфиновые нейроны, локализованные исключительно в преоптической области и инфундулярном ядре гипоталамуса.

Учитывая, что сигнальный триггерный путь НКВ-НКВ3 R играет важную роль в возникновении приливов жара у женщин в период менопаузы, фармакологическая блокада NK3R антагонистом NK3R могла бы стать новой терапевтической мишенью и негормональной альтернативой МГТ.

Подтверждением данной гипотезы явились результаты исследования С. J. Crandall и соавт., показавших взаимосвязь приливов и генетических

вариаций одно-нуклеотидных полиморфизмов (ОНП) у 17 695 постменопаузальных женщин европеоидной расы, афроамериканок и латиноамериканок, жительниц США в возрасте 50–79 лет. В общей сложности было изучено более 11 млн генетических вариаций – однонуклеотидных полиморфизмов. У женщин европеоидной расы и латиноамериканок были обнаружены 14 (ОНП), связанные с приливами. Все они располагались на 4-й хромосоме в локусе тахикининового рецептора TACR 3 ( $p=5 \times 10^{-8}$ ). При этом только у афроамериканок были выявлены дополнительные ОНП, расположенные на 3-й и 11-й хромосомах [27].

Известно, что группа тахикининовых рецепторов включает в себя в том числе рецепторы к НКВ-3. Результаты данного исследования подтверждают гипотезу, что именно генетические варианты TACR3 связаны с риском возникновения приливов.

В настоящее время проводятся 2 исследования 2-й фазы, изучающие эффективность антагонистов нейрокина В (НКВ) для лечения приливов.

В апреле 2017 года в журнале *Lancet* впервые были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 2-й фазы по изучению антагониста NK3R (препарат MLE4901) в терапии приливов жара у женщин в постменопаузе [28]. В исследовании приняли участие 37 женщин в возрасте от 40 до 62 лет, у которых менструации отсутствовали не менее 12 месяцев и отмечались приливы умеренной и тяжелой степени. Пациентки получали в течение 4 недель перорально препарат MLE4901 в дозе 40 мг дважды в день или плацебо в том же режиме, за которым следовал 2-недельный «отмывочный период», после чего они переклужались на препарат MLE4901 или плацебо в течение 4 недель. По результатам исследования было получено субъективное снижение количества приливов на 45% ( $p<0,0001$ ) на фоне лечения препаратом MLE4901 в сравнении с плацебо, что было дополнительно подтверждено инструментальной объективизацией с использованием монитора кожной проводимости и температуры. Субъективное снижение степени тяжести приливов составило 41%. Также было получено статистически достоверное улучшение качества жизни.

Во втором двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании II фазы изучали влияние селективного антагониста тахикининового рецептора НКВ-3 (фезолинетант – ESN364) на приливы жара. Фезолинетант является молекулой, разработанной компанией Ogeda для перорального применения. Длительность наблюдения составила 12 недель с последующим 2-недельным активным контролем. 80 женщин в постменопаузе были рандомизированы на 2 группы. На фоне терапии препаратом ESN364 было установлено снижение количества приливов средней и тяжелой степени тяжести через 4 недели на 88% в группе лечения против 38% в группе плацебо ( $p<0,001$ ), а через 12 недель снижение составило 93% в группе лечения в сравнении с 54% в группе плацебо ( $p<0,001$ ). Снижение интенсивности приливов отмечено через 4 неде-

ли на 60% в группе лечения против 12% в группе плацебо ( $p<0,001$ ). Через 12 недель интенсивность приливов снизилась на 70% в группе лечения в сравнении 23% в группе плацебо ( $p<0,001$ ).

Предварительные результаты по изучению селективных антагонистов НКВ-3 свидетельствуют об их высокой эффективности в отношении приливов жара и при условии достаточной безопасности могут рассматриваться в качестве перспективной таргетной терапии у женщин с климактерическим синдромом.

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) на сегодняшний момент является наиболее эффективным методом лечения вазомоторных симптомов. Однако МГТ может быть противопоказана женщинам с различными заболеваниями, такими как эстроген-зависимые онкологические заболевания или тромбозы в анамнезе. До настоящего времени возможности для эффективного лечения вазомоторных симптомов с помощью негормональных препаратов остаются ограниченными. На сегодняшний день имеется крайняя необходимость в направлении усилий многих специалистов для разработки негормональных лекарственных средств для лечения менопаузальных симптомов. Таким образом, перед нами имеется очень хороший пример того, как результаты фундаментальных научных исследований преобразовываются со временем в потенциально новую терапию для решения распространенной клинической проблемы.

## Литература/References

1. Freeman E.WI, Sherif K. Prevalence of hot flushes and night sweats around the world: a systematic review. *Climacteric*. 2007 Jun;10(3):197-214 DOI:10.1080/13697130601181486
2. Tatarzyn I.V., Meldrum D.R, Lu K.H., Fruraar A.M, Judd H.L. LH, FSH and skin temperature during the menopausal hot flash. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1979;49:152-154.
3. Caraty A, Martin G.B, Montgomery G.A., New method for studying pituitary responsiveness in vivo using pulses of LH-RH analogue in ewes passively immunized against native LH-RH. *Reprod. Nutr. Dev* 1984;24: 439-448.
4. Clarke I.J, Cummins J.T. GnRH pulse frequency determines LH pulse amplitude by altering the amount of releasable LH in the pituitary glands of ewes. *J. Reprod. Fertil*. 1985;73:425-431
5. Gambone J, Meldrum D.R, Laufer L, Chang R.J, Lu J.K, Judd H.L. Further delineation of hypothalamic dysfunction responsible for menopausal hot flashes. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1984;59:1097-1102.
6. Xinhuai Liu, Allan E. Herbison. Kisspeptin regulation of neuronal activity throughout the central nervous system. *Endocrinol Metab* 2016;31:193-205
7. Hrabovszky E. Neuroanatomy of the human hypothalamic kisspeptin system. *Neuroendocrinology* 2014;99:33-48.
8. Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, Millar R.P, Tena-Sempere M. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiol Rev* 2012;92:1235-1316.
9. Rance NE, McMullen NT, Smialek JE, Price DL, Young WS III. Postmenopausal hypertrophy of neurons expressing the estrogen receptor gene in the human hypothalamus. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1990; 71:79–85.
10. Rance NE, Dacks AP, Mittelman-Smith MA, Romanovsky A, Krajewsky-Hall SA. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: A novel hypothesis on the mechanism of hot flushes. *Front Neuroendocrinol*. 2013;34(3):211-227. doi:10.1016/j.ynrne.2013.07.0033

**ПЕРВЫЙ ИНЪЕКЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО  
СИНДРОМА С ИННОВАЦИОННЫМ  
PPG<sup>1</sup> КЛАСС-ЭФФЕКТОМ  
И ANTIAGE-ЭФФЕКТОМ**



- **ВЫСОКАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ<sup>2</sup>**
- **ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ<sup>2</sup>**
- **ДЛИТЕЛЬНОЕ УДЕРЖАНИЕ ЭФФЕКТА<sup>3</sup>**
- **КОРОТКИЕ ИНЪЕКЦИОННЫЕ КУРСЫ<sup>4</sup>**

#### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПИНЕАМИН®

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

<sup>1</sup>Polypeptides of Pineal Gland — полипептиды эпифиза (пинеальной железы). <sup>2</sup>Прилепская В.Н. с соавт. Пинеамин® — новое в профилактике и терапии климактерического синдрома. // Гинекология. - 2016. - №1. - Т. 18. - С. 7-12. <sup>3</sup>РКИ N2409 от 11.08.2010. Мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование терапевтической эффективности и безопасности препарата Пинеамин® (лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, 10 мг) при нейровегетативных и психоэмоциональных проявлениях климактерического синдрома у женщин. <sup>4</sup>Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Рег. номер ЛП-003202 от 16.09.2015 г.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «ГЕРОФАРМ», Россия, 191144, г. Санкт-Петербург, Дегтярный пер., д. 11, лит. Б  
Телефон: (812) 703-79-75 (многоканальный)  
Факс: (812) 703-79-76  
Телефон горячей линии:  
8-800-333-4376 (звонок по России бесплатный)  
www.geropharm.ru

Дополнительная информация на сайте: [www.klimax-lux.ru](http://www.klimax-lux.ru)

\*Polypeptides of Pineal Gland — полипептиды эпифиза (пинеальной железы).

11. Rometo AM, Krajewski SJ, Voytko ML, Rance NE. Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(7):2744-2750. doi: 10.1210/jc.2007-0553
12. Jayasena C., Camninos A. N. Stefanopoulou E. Neurokinin B Administration Induces Hot Flashes in Women. [www.nature.com/scientificreports](http://www.nature.com/scientificreports) | 5 : 8466 | DOI: 10.1038/srep08466
13. Wakabayashi Y, Nakada T, Murata K, et al. Neurokinin B and dynorphin A in kisspeptin neurons of the arcuate nucleus participate in generation of periodic oscillation of neural activity driving pulsatile gonadotropin-releasing hormone secretion in the goat. *J. Neurosci.* 2010;30:3124- 3132.
14. Navarro VM, Castellano JM, McConkey SM, et al. Interactions between kisspeptin and neurokinin B in the control of GnRH secretion in the female rat. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2011;300:E202-E210.
15. Navarro VM. Interactions between kisspeptins and neurokinin B. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013;784:325-347.
16. Goodman RL, Maltby MJ, Millar RP, et al. Evidence that dopamine acts via kisspeptin to hold GnRH pulse frequency in check in anestrous ewes. *Endocrinology.* 2012;153:5918-5927
17. Mostari P, Ieda N, Deura C, et al. Dynorphin- $\kappa$  opioid receptor signaling partly mediates estrogen negative feedback effect on LH pulses in female rats. *J. Reprod. Dev.* 2013;59:266-272.
18. Nakahara T, Uenoyama Y, Iwase A, et al. Chronic peripheral administration of  $\kappa$ -opioid receptor antagonist advances puberty onset associated with acceleration of pulsatile luteinizing hormone secretion in female rats. *J. Reprod. Dev.* 2013;59:479-484.
19. Mittelman-Smith M, Williams H, Krajewski-Hall SJ, McMullen NT, Rance NE. Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons in cutaneous vasodilatation and the estrogen modulation of body temperature. *PNAS.* 2012;109(48):19846-19851.
20. Rometo A.M. and N.E. Rance. Changes in Prodynorphin Gene Expression and Neuronal Morphology in the Hypothalamus of Postmenopausal Women. *J Neuroendocrinol.* 2008 December ; 20(12): 1376–1381. doi:10.1111/j.1365-2826.2008.01796.x.
21. Wahab F., Shahab M., Behr R. The involvement of gonadotropin inhibitory hormone and kisspeptin in the metabolic regulation of reproduction. *J. of Endocrinology* (2015) 225, 49–66
22. Kazuyoshi T., Bentley G.E., Ubuka T. The general and comparative biology of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH). *Gen. Comp. Endocrinol.* (2007), Aug-Sep; 153(1-3):365-370.
23. Прилепская В.Н., Богатова И.К., Радзинский В.Е. Новое в профилактике и терапии климактерического синдрома. *Гинекология.* 2016;1:7-12 [Prilepskaya V.N., Bogatova I.K., Radzinsky V.E. New in the prevention and therapy of climacteric syndrome. *Ginekologiya.* 2016; 1: 7-12. (in Russian)]
24. Land BB, Bruchas MR, Lemos JC, Xu M, Melief EJ, Chavkin C. The dysphoric component of stress is encoded by activation of the dynorphin  $\kappa$ -opioid system. *J Neurosci* 2008;28:407-414
25. Chen X, McClatchy DB, Geller EB, Tallarida RJ, Adler MW. The dynamic relationship between  $m$  and  $\kappa$  opioid receptors in body temperature regulation. *Life Sci* 2005;78:329-333.
26. Oakley A.E, Steiner R.A., Chavkin C. Kappa agonists as a novel therapy for menopausal hot flashes. *Menopause.* 2015. 22(12): 1328-1334
27. Crandall C.J., Manson J.E., Hohensee C., et al. Association of genetic variation in the tachykinin receptor 3 locus with hot flashes and night sweats in the Women's health initiative study. *Menopause*, 2016, Vol. 24, No.3, pp. 252-261
28. Prague JK, Roberts RE, Comminos AN, et al. Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flashes: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10081): 1809-182

Поступила 16.06.2017

Принята в печать 23.06.2017

Received 16.06.2017

Accepted 23.06.2017

**Сведения об авторах:**

Юренина Светлана Владимировна, д.м.н., отделение гинекологической эндокринологии ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (916) 179-74-00. E-mail: syureneva@gmail.com  
Эбзиева Зухра Хусейевна, аспирант отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (925) 258-03-19. E-mail: zu87@list.ru

**About the authors:**

Yureneva Svetlana Vladimirovna, MD, Gynecological Endocrinology Department, Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +79161797400. E-mail: syureneva@gmail.com  
Ebzueva Zukhra Khuseyevna, postgraduate of gynecological endocrinology department, Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +79252580319. E-mail: zu87@list.ru