

<https://doi.org/10.17116/rosakush20181805143>

Вазомоторные симптомы в менопаузе: центральные триггеры, эффекторы и новые возможности патогенетической терапии

Д.м.н. С.В. ЮРЕНЕВА^{1*}, В.Г. АВЕРКОВА²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» (дир. — акад. РАН, проф. Г.Т. Сухих) Минздрава России, Москва, Россия; ²ГБУЗ Москвы «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого» Департамента здравоохранения Москвы (ГКБ №50), Москва, Россия

Настоящая статья представляет собой обзор современной литературы, в котором отражены данные о новых взглядах на механизмы регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и о генезе «приливов жара», в том числе центральном с участием вазомоторных триггеров и эффекторном с участием сосудистых факторов, а также о новых возможностях патогенетической терапии при них, которые могут стать альтернативой менопаузальной гормональной терапии. Описаны вероятные ассоциации приливов с полиморфизмом генов ферментов метаболизма эстрогенов, а также с заболеваниями, начало и развитие которых наблюдается в период менопаузального перехода и в постменопаузе. «Приливы жара» могут иметь единые звенья патогенеза и связь с различными соматическими заболеваниями и неблагоприятными событиями в постменопаузе. Поэтому поиск средств их контроля и терапии является важным, а исследования, посвященные этому, перспективными. С этой целью необходимо продолжить изучение патогенетических механизмов возникновения вазомоторных симптомов в менопаузе.

Ключевые слова: вазомоторные симптомы, патогенез приливов, KNDy-нейроны, кисспептин, нейрокинин В, динорфин, вазомоторные триггеры, эффекторы.

Menopausal vasomotor symptoms: central triggers, effectors, and new possibilities of pathogenetic therapy

S.V. YURENEVA, MD^{1*}; V.G. AVERKOVA²

¹Acad. V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²S.I. Spasokukotsky City Clinical Hospital (City Clinical Hospital Fifty), Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

This paper is the review of modern literature, which reflects data on novel views on the regulatory mechanisms of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and data on the genesis of hot flushes, including on the central mechanism with the participation of vasomotor triggers and on the effector mechanism with the involvement of vascular factors, as well as on new possibilities of pathogenetic therapy for hot flushes, which can become an alternative to menopausal hormone therapy. The probable associations of hot flushes with the genetic polymorphism of estrogen metabolizing enzymes, as well as with diseases, the onset and development of which are observed during the menopausal transition and postmenopause, are described. Hot flushes can have unified pathogenetic components and be related to various somatic diseases and adverse events in postmenopause. Therefore, a search for the methods of their control and therapy is important and investigations of this matter are promising. With this in mind, it is necessary to continue investigations of the pathogenetic mechanisms of menopausal vasomotor symptoms.

Keywords: vasomotor symptoms, pathogenesis of hot flushes, KNDy neurons, kisspeptin, neurokinin B, dynorphin, vasomotor triggers, effectors.

Ignoti nulla curatio morbi. (Цель)

Нельзя лечить болезнь, о которой ничего не известно.

В настоящее время ученые предлагают перестать рассматривать «приливы жара» лишь как симптом менопаузы, который легко можно купировать приемом эстрогенсодержащих препаратов или просто дождаться его окончания [1]. Вазомоторные симптомы должны быть признаны частью единого патофизиологического процесса, сопровождающего климактерий, проявлением нейроэндокринной и сосудистой дисрегуляции. Такая позиция позволяет изменить вектор направления исследовательской мысли в сторону более глубокого изучения патогенеза приливов. Конечной целью этого будет создание альтернативных методов патогенетического лечения, что связано не только с

социальной значимостью проблемы (около 75% женщин в период менопаузы испытывают приливы) и ограничениями в использовании менопаузальной гормональной терапии (МГТ) у ряда пациенток. Знание всех центральных (нейроэндокринных) и периферических (сосудистых) механизмов возникновения вазомоторных симптомов позволит разработать оптимальные средства их контроля и, возможно, снизить риски развития ряда заболеваний, ассоциированных с менопаузальными изменениями и возникающих в постменопаузе.

В этой статье приведены последние и обобщенные научные сведения о регуляции репродуктивной системы и

звеньях патогенеза менопаузальных приливов, а также основанных на этом перспективных методов их лечения.

Этиология приливов

Основной этиологический фактор возникновения «приливов жара» — нарушение механизмов температурной регуляции. Это связано с гормональными изменениями на фоне развития инволюционного дефицита эстрогенов у женщин в менопаузе или после овариэктомии. Доказательством служит появление приливов после двусторонней овариэктомии у женщин репродуктивного возраста и у пациенток с диагнозом дисгенезии гонад после прекращения заместительной гормональной терапии, а также эффективность терапии препаратами эстрогенов [2]. Однако роль этого гормона при вазомоторных симптомах не до конца изучена так же, как причины и пути их возникновения.

Определяющими в генезе приливов являются центральные механизмы, о чем заговорили еще в конце 70-х годов прошлого столетия, когда были получены данные о совпадении по времени очередного их эпизода с пиком секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) [3]. Однако в дальнейших исследованиях было показано, что снижение уровня ЛГ и ответа гонадотрофов на гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) не влияло на частоту возникновения приливов. Ученые предположили, что регулирующие высвобождение ЛГ события имеют отношение также и к контролю терморегуляции и способны инициировать появление вазомоторных симптомов [2, 4].

1. Как известно, за секрецию ЛГ отвечает пульсирующая активность ГнРГ-продуцирующих нейронов, которая в свою очередь находится под влиянием группы гипоталамических нейронов, экспрессирующих мощные нейротрансмиттеры — кассептин (KISS1), нейрокинин В (NKВ) и динорфин (Дун) и получивших поэтому название KNDу-нейроны [5]. Они также экспрессируют рецепторы эстрогенов (ЭР) [6]. Проекция KNDу-нейронов осуществляется на медиальное возвышение гипоталамуса, в непосредственной близости с ГнРГ-нейронами, благодаря чему осуществляется их взаимодействие. Связь между этими структурами, как предполагается, устанавливается еще внутриутробно [7]. Помимо этого, KNDу-нейроны проецируются в непосредственной анатомической близости со структурами, принимающими участие в контроле терморегуляции [6, 8]. Таким образом можно объяснить временную связь между очередным всплеском уровня ЛГ и приливами.

В настоящее время получено достаточно научных данных, подтверждающих влияние KNDу-нейронов на терморегуляторные процессы, а также потенциальное воздействие их активности, в частности через сигнальный путь NKВ-NK3R (нейрокинин В—рецептор нейрокина В), на возникновение вазомоторных симптомов. Установлено, что нейроны этой группы претерпевают гипертрофию в ответ на снижение уровня эстрогенов как во время естественной менопаузы [6], так и после овариэктомии [9]. В них происходит повышение экспрессии генов нейрокина В и кассептина, а также синтеза их м-РНК. Активированные в менопаузе KNDу-нейроны можно считать вазомоторными триггерами*. Подтверждают это полученные в ходе недавнего исследования данные, где синтетический NKВ вводили внутривенно молодым здоровым женщинам.

В результате они испытывали те же «приливы жара», что и женщины в менопаузе [10]. Блокаторы вазомоторных триггеров могут стать перспективными средствами терапии менопаузальных приливов. В двух плацебо-контролируемых исследованиях антагонисты рецептора нейрокина В (NK3R), препараты, названные Fezolinetant (ESN-364) и Pavinetant (MLE-4901), уже показали свою эффективность в ходе II фазы клинических исследований [11, 12]. При этом Pavinetant (MLE-4901) продемонстрировал ряд положительных воздействий на качество сна. В дополнение к этому он способен снижать частоту сердечных сокращений и влиять на симптомы спонтанной гипертензии [13].

Современный взгляд на механизмы регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси (ГГЯО)

Секреторная активность KNDу-нейронов происходит в пульсирующем режиме, подобно нейронам ГнРГ. Контроль над этим осуществляют стимулирующее влияние NKВ и тормозящее влияние Дун. Таким образом, KNDу-нейроны представляют собой саморегулирующуюся систему за счет экспрессии NKВ-рецептора (NK3R) и κ -опиоидного рецептора (κ -OR) для Дун [14]. Существует также паракринный механизм, когда KNDу-нейроны посредством передачи сигналов через рецепторный канал NKВ-NK3R активируют соседние клетки, потенцируя свое действие [15]. Важную роль играет их синхронная активность, которая осуществляется благодаря взаимодействию через щелевые межнейрональные контакты. Доказательством этого служит то, что мутация в гене коннексина-36, участвующего в образовании щелевого контакта между нейронами, приводит к гипогонадотропному гипогонадизму у людей [15, 16].

Важная роль нейропептидов, высвобождаемых KNDу-нейронами, для репродуктивной системы подтверждается целым рядом исследований. Мутации в хромосомном локусе гена *TAC3* (кодирующего NKВ3) и его рецептора *TAC3R* (кодирующего NK3R), связаны с нарушением полового созревания и гипогонадотропным гипогонадизмом [17]. Система динорфина и его κ -опиоидного рецептора (κ -OR) осуществляет отрицательную обратную связь от прогестерона и эстрогенов к секреции ГнРГ благодаря экспрессии их рецепторов на поверхности нейронов Дун [18], а количество экспрессирующих клеток препродинорфина снижается у женщин в постменопаузе [19]. В настоящее время существует предположение, что белок семейства макорина-3 (кодируется геном *MKRN3*), который участвует в процессах убиквитинирования (детоксикация и инактивация белка путем связывания с молекулой убиквина), может быть коэкспрессирован в KNDу-нейронах наряду с нейрокинином В, кассептином и динорфином [7]. Мутация этого гена вызывает преждевременное половое созревание у человека [20].

Вопрос о регуляции ГГЯО, в том числе о механизмах реализации KNDу-нейронами обратной связи от половых стероидов, до сих пор остается предметом дискуссий и научного поиска. Однако их понимание позволит разобраться в процессах возникновения патологических состояний, сопровождающих менопаузу, где механизмы обратной связи продолжают действовать.

Исследования подтверждают наличие нейронов кассептина в различных областях гипоталамуса у большинства млекопитающих, в том числе у человека, тогда как нейроны KNDу локализируются только в области инфундибулярного ядра [21]. Однако пока нет четких данных о том,

* — trigger — фактор, играющий роль пускового механизма.

каким образом этими нейронами опосредуется обратная связь половых стероидов. M. Lehman и соавт. [6, 22] предположили, что оба вида обратной связи (положительная и отрицательная) опосредуют одни и те же нейроны группы KNDy с определяющей ролью концентрации эстрогенов на протяжении менструального цикла. Более низкие их концентрации в начале фолликулярной фазы активируют преимущественно ядерные ЭР с отрицательным воздействием на функцию KNDy-нейронов. Высокие концентрации E_2 в преовуляторный период, благодаря его выработке доминантным фолликулом, активируют на поверхности KNDy-нейронов мембранные рецепторы эстрогенов, ответственные, как известно, за их быстрые эффекты. В результате этого отрицательный ответ сменяется положительным посредством быстрой активации прямого рецепторного канала NKВ-NK3R, и иницирующее влияние NKВ способно преодолеть тормозящее влияние Дуп [6]. За этим следуют всплеск ЛГ и овуляция. Любопытно, что в постменопаузе, в условиях гипоэстрогении наблюдается похожий механизм: недостаток Дуп и его тормозящее влияние на ГнРГ-нейроны приводит к избыточной активации NKВ-NK3R и соответственно секреции ксипептина.

V. Lunenfeld, K. Bühler [23] представили гипотезу, согласно которой KNDy-нейроны инфундибулярного ядра осуществляют отрицательную обратную связь половых гормонов, а нейроны ксипептина в преоптической области реализуют положительную обратную связь. Динорфин представлен в этом механизме супрессором частоты пульсирующего высвобождения ГнРГ, а ксипептин и нейрокинин В — стимуляторами амплитуды пульсации. В начале фолликулярной фазы низкие концентрации E_2 определяют увеличенную экспрессию KISS1 и NKВ (что обуславливает высокую амплитуду высвобождения ГнРГ), а также Дуп (обуславливает низкую частоту пульсирующего высвобождения ГнРГ). Высокая амплитуда и низкая частота пульсации ГнРГ определяют преимущественный синтез ФСГ, но не ЛГ. В процессе нарастания уровня E_2 в крови амплитуда высвобождения ГнРГ уменьшается (вследствие снижения экспрессии KISS1 и NKВ), а частота импульсов нарастает (из-за постепенного снижения концентрации Дуп). В результате синтезируется преимущественно ЛГ. При этом синтез ФСГ одновременно подавляется ингибином В, образующимся в гранулезных клетках растущего фолликула. В это же время на нейроны KISS1 перивентрикулярной области E_2 оказывает свое стимулирующее влияние, и в крови нарастает уровень ЛГ. Высокие концентрации эстрогенов и осуществляемых ими обратных связей наряду с уменьшающейся концентрацией Дуп, ответственны за выброс ЛГ в преовуляторном периоде. Всплеск ЛГ прекращается вследствие десенсибилизации рецепторов KISS1 в результате клатрин-опосредованного эндоцитоза (специфического процесса, в ходе которого активированные рецепторы с поверхности клеток удаляются внутрь нее посредством везикул, покрытых белком клатрином) [24].

KNDy-нейроны модулируют высвобождение ГнРГ также через вещество Р (через рецептор нейрокина 1, NK1R) и NKA (через рецептор нейрокина 2, NK2R), в дополнение к классическому механизму через NK3R [25].

Гонадоингибин и его роль в генезе вазомоторных симптомов менопаузы

Нейроны, экспрессирующие ксипептин, находятся под влиянием еще одного нейропептида — гонадотропин-ингибирующего гормона (ГНИГ), который подавляет

высвобождение ГнРГ и гонадотропинов [26]. В недавних исследованиях ученых из Японии были идентифицированы гомологи ГНИГ животных (RFRP-1 и RFRP-3) в гипоталамусе человека и экспрессия его рецептора (GPR147) [27]. Ранее были предоставлены данные о влиянии различных эндо- и экзогенных факторов на активность ГНИГ-нейронов. Одним из эндогенных факторов, увеличивающих секрецию и высвобождение ГНИГ, является мелатонин, секретирующийся в пинеалоцитах эпифиза [28]. Известно, что с возрастом снижается функциональная плотность пинеалоцитов, сопровождающаяся уменьшением секреции эндогенного мелатонина. Следствием этого являются снижение антагонистической активности ГНИГ по отношению к ксипептину и нарушение их взаимодействия, когда повышается активность KISS1 и соответственно KNDy-нейронов. В настоящее время разработан и зарегистрирован инновационный отечественный препарат с PPG (Polipeptides of Pineal Gland) — класс-эффектом, который способен восстановить функциональную плотность пинеалоцитов эпифиза, тем самым увеличивая синтез ГНИГ посредством оптимальной секреции мелатонина у женщин в менопаузе. В настоящее время он рассматривается как перспективное средство терапии нейровегетативных симптомов климактерического синдрома.

Значение нейромедиаторов и вазоактивных веществ в патогенезе приливов

Суммируя таким образом известные данные о патогенезе приливов, можно предположить следующее. Снижение уровня половых гормонов влечет за собой цепочку последовательных и параллельных событий: нейроны KNDy, потеряв отрицательную связь с эстрогенами, гипертрофируются, и их активность оказывает избыточное влияние на терморегуляторные нейроны гипоталамуса. При этом в условиях эстрогендефицита наблюдается значительное увеличение уровня норадреналина (НА) из-за недостаточного синтеза серотонина (5-гидрокситриптамина, 5-НТ) и эндорфина с их антагонистической активностью по отношению к НА. Активация норадренергической системы обуславливает изменение функциональной активности центра терморегуляции, а именно сужение терморегуляторной зоны, в условиях чего любое повышение температуры «ядра» тела женщины даже на 0,01 °С запускает процесс теплоотдачи, симптомы которой также лежат в основе приливов. Имеются предположения, что вызванная дефицитом эстрогенов активация 5-НТ2A-рецепторов серотонина, которые участвуют в реализации гипертермии, также может быть вовлечена в этот процесс [4].

В связи с важностью изучения баланса нейромедиаторов для установки нормальных границ термонейтральной зоны осуществляются попытки разработать средства терапии, направленные на его поддержание в условиях менопаузы. Теоретически любое вещество, способное увеличить количество серотонина, эндорфина, дофамина и снизить количество НА, может расширить термонейтральную зону и, возможно, предотвратить инициацию вазомоторных симптомов. Исходя из этого, для терапии приливов были использованы, к примеру, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), в частности клоидин — пресинаптический агонист α_2 -адренергических рецепторов, блокирующий высвобождение НА. И хотя данные об использовании этих препаратов несколько противоречивы, очевидно, что воздействие на системы нейро-

трансмиссиверов сможет создать новое направление в терапии вазомоторных симптомов.

2. Важнейшими эффекторами в процессах терморегуляции являются сосуды и потовые железы. Посредниками в процессах передачи на них центральных сигналов выступает ряд вазоактивных веществ. Предполагается связь с приливами кальцитонин-ген-связанного пептида (CGRP) [4], основной функцией которого является вазодилатация, а также участие в передаче боли. CGRP синтезируется как в периферических, так и в центральных нейронах, а также в телах клеток, расположенных в тройничном ганглии системы тройничного нерва. Это одно из обстоятельств, которое позволило выразить предположение о связи CGRP-опосредованной вазодилатации во время приливов, поскольку ощущение жара начинается или преимущественно отмечается именно в области лица, головы и шеи. Есть исследования, подтверждающие более высокий уровень CGRP во время «приливов жара» у женщин в менопаузе [29], а также повышение температуры кожи и активацию симпатической нервной системы при его внутривенном введении [30]. Препараты, которые блокируют действие CGRP, уже разработаны и проходят испытания при лечении больных с мигренью и облегчении нейропатической боли [31]. Возможно, последующие исследования позволят рассмотреть их в качестве средств терапии менопаузальных приливов. Стоит добавить, что CGRP был обнаружен в симпатических холинергических нервных волокнах вегетативной нервной системы [4], посредством активации которых, как установлено, гипертрофированные в менопаузе KNDy-нейроны действуют на потовые железы, тем самым влияя на возникновение «приливов жара» [14].

Вазомоторные симптомы как индикаторы риска развития заболеваний в менопаузе

Исследователями представлены убедительные данные о взаимосвязи вазомоторных симптомов менопаузы с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССЗ), в частности с артериальной гипертензией, а также нейроэндокринными заболеваниями [32–34]. Есть данные об ассоциации приливов с метаболическими нарушениями [35],

в том числе с инсулинорезистентностью [36], гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией [37]. Однако степень риска при этом варьирует в зависимости от многих факторов, в том числе от тяжести и вида нейровегетативной симптоматики, а также времени и причины наступления менопаузы [38, 39]. Тем не менее учитывая, что сосудистая дисрегуляция занимает центральное место в развитии проявлений вазомоторных симптомов, а также является важным фактором прогрессирования ССЗ и других заболеваний, приливы могут рассматриваться потенциальными маркерами их риска.

Стоит добавить, что различия в тяжести вазомоторных симптомов и их наличии у конкретной женщины могут быть связаны с полиморфизмом генов ферментов метаболизма эстрогенов [40, 41]. Исследования, посвященные этому, немногочисленны, и данный вопрос требует дальнейшего изучения. Некоторые ученые предложили вместе с этим исследовать гены нейромедиаторных систем, таких как норадренергическая и серотонинергическая, поскольку через их пути осуществляются основные звенья патогенеза приливов жара [1].

Заключение

Несмотря на большое количество накопленных научных данных о климактерическом синдроме в целом и вазомоторных симптомах в частности, все же еще многое остается неясным. Например, почему одни женщины испытывают приливы в период менопаузы, а другие нет, или почему существуют этнические и расовые различия в частоте и тяжести приливов [4, 42, 43]. Не до конца изучены этиологические и многие патогенетические аспекты этого явления. Дальнейшее изучение всей последовательности действующих факторов в патогенезе приливов поможет не только определить новые перспективные подходы к лечению [44], улучшить качество жизни женщин, испытывающих эти симптомы, но, возможно, и нивелировать риски развития ассоциированных с ними заболеваний.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Miller VM, Kling JM, Files JA, Joyner MJ, Kapoor E, Moyer AM, Rocca WA, Faubion SS. What's in a name: are menopausal «hot flashes» a symptom of menopause or a manifestation of neurovascular dysregulation? *Menopause*. 2018;25:6:700-703. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001065>
2. Freedman RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;142:115-120. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.08.010>
3. Wuttke W, Jarry H, Haunschild J, Stecher G, Schuh M, Seidlova-Wuttke D. The non-estrogenic alternative for the treatment of climacteric complaints: Black cohosh (Cimicifuga or Actaea racemosa). *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. 2014;139:302-310. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.02.007>
4. Sturdee DW, Hunter MS, Maki PM, Gupta P, Sassarini J, Stevenson JC, Lumsden MA. The menopausal hot flush: a review. *Climacteric*. 2017;20:4:296-305. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1306507>
5. Livadas S, Chrousos GP. Control of the onset of puberty. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28:4:551-558. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000386>
6. Lehman MN, Coolen LM, Goodman RL. Minireview: kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) cells of the arcuate nucleus: a central node in the control of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology*. 2010;151:3479-3489. <https://doi.org/10.1210/en.2010-0022>
7. Maione L, Christin-Maître S, Chanson P, Young J. Contrôle de l'axe gonadotrope: nouveaux aspects physiologiques et thérapeutiques: Control of the gonadotrope axis: new physiologic and therapeutic aspects. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017;78:Suppl1:S31-S40. [https://doi.org/10.1016/S0003-4266\(17\)30923-X](https://doi.org/10.1016/S0003-4266(17)30923-X)
8. 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. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109:48:19846-19851. <https://doi.org/10.1073/pnas.1211517109>
9. 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. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0553>

10. Jayasena CN, Comninou AN, Stefanopoulou E, Buckley A, Narayanaswamy S, Izzi-Engbeaya C, Abbara A, Ratnasabapathy R, Mogford J, Ng N, Sarang Z, Ghatei MA, Bloom SR, Hunter MS, Dhillon WS. Neurokinin B administration induces hot flushes in women. *Sci Rep*. 2015;5:8466. <https://doi.org/10.1038/srep08466>
11. Prague JK, Roberts RE, Comninou AN, Clarke S, Jayasena CN, Nash Z, Doyle C, Papadopoulou DA, Bloom SR, Mohideen P, Panay N, Hunter MS, Veldhuis JD, Webber LC, Les Huson, Dhillon WS. Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flushes: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389:10081:1809-1820. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30823-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30823-1)
12. Cully M. Deal watch: Neurokinin 3 receptor antagonist revival heats up with Astellas acquisition. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16:6:377. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.102>
13. Prague JK, Roberts RE, Comninou AN, Clarke S, Jayasena CN, Mohideen P, Lin VH, Stern TP, Panay N, Hunter MS, Webber LC, Dhillon WS. Neurokinin 3 receptor antagonism rapidly improves vasomotor symptoms with sustained duration of action. *Menopause*. 2018;25:Mar 12. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001090>
14. Miragem AA, Homem de Bittencourt PI Jr. Nitric oxide-heat shock protein axis in menopausal hot flushes: neglected metabolic issues of chronic inflammatory diseases associated with deranged heat shock response. *Hum Reprod Update*. 2017;23:5:600-628. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx020>
15. Ikegami K, Minabe S, Ieda N, Goto T, Sugimoto A, Nakamura S, Inoue N, Oishi S, Maturana AD, Sanbo M, Hirabayashi M, Maeda KI, Tsukamura H, Uenoyama Y. Evidence of involvement of neurone-glia/neurone-neurone communications via gap junctions in synchronised activity of KNDy neurons. *Neuroendocrinol*. 2017;29:6. <https://doi.org/10.1111/jne.12480>
16. Pinet-Charvet C, Geller S, Desroziers E, Ottogalli M, Lomet D, Georgelin C, Tillet Y, Franceschini I, Vaudin P, Duittoz A. GnRH episodic secretion is altered by pharmacological blockade of gap junctions: Possible involvement of glial cells. *Endocrinology*. 2016;157:1:304-322. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1437>
17. Topaloglu AK, Reimann F, Guclu M, Yalin AS, Kotan LD, Porter KM, Serin A, Mungan NO, Cook JR, Imamoglu S, Akalin NS, Yuksel B, O'Rahilly S, Semple RK. TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction. *Nat Genet*. 2009;41:3:354-358. <https://doi.org/10.1038/ng.306>
18. Karolina Skorupskaite, Jyothis T George, Richard A Anderson. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Human Reproduction Update*. 2014;20:4:485-500. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu009>
19. Rometo AM, Rance NE. Changes in prodynorphin gene expression and neuronal morphology in the hypothalamus of postmenopausal women. *J Neuroendocrinol*. 2008;20:12:1376-1381. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01796.x>
20. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, Cukier P, Thompson IR, Navarro VM, Gagliardi PC, Rodrigues T, Kochi C, Longui CA, Beckers D, de Zegher F, Montenegro LR, Mendonca BB, Carroll RS, Hirschhorn JN, Latronico AC, Kaiser UB. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med*. 2013;368:26:2467-2475. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302160>
21. Hrabovszky E, Coofi P, Vida B, Horvath M, Keller E, Carary A, Bloom SR, Ghatei MA, Dhillon WS, Liposits Z, Kallo I. The kisspeptin system of the human hypothalamus: sexual dimorphism and relationship with gonadotropin-releasing hormone and neurokinin B neurons. *European Journal of Neuroscience*. 2010;31: 1984-1998. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07239.x>
22. Lehman MN, Hileman SM, Goodman RL. Neuroanatomy of the kisspeptin signaling system in mammals: comparative and developmental aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2013;784:27-62. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6199-9_3
23. Lunenfeld B, Bühler K. The neuro control of the ovarian cycle — a hypothesis. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34:4:278-282. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1405933>
24. Moore CA, Milano SK, Benovic JL. Regulation of receptor trafficking by GRKs and arrestins. *Annu Rev Physiol*. 2007;69:451-482. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.69.022405.154712>
25. Navarro VM, Bosch MA, León S, Simmavli S, True C, Pinilla L, Carroll RS, Seminara SB, Tena-Sempere M, Rønnekleiv OK, Kaiser UB. The integrated hypothalamic tachykinin-kisspeptin system as a central coordinator for reproduction. *Endocrinology*. 2015;156:627-637. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1651>
26. Wahab F, Shahab M, Behr R. The involvement of gonadotropin inhibitory hormone and kisspeptin in the metabolic regulation of reproduction. *J Endocrinol*. 2015;225:2:R49-R66. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0688>
27. Takayoshi Ubuka, Morgan K, Pawson AJ, Osugi T, Chowdhury VS, Minakata H, Tsutsui K, Millar RP, Bentley GE. Identification of human GnIH homologs, RFRP-1 and RFRP-3, and the cognate receptor, GPR147 in the human hypothalamic pituitary axis. *PLoS One*. 2009;4:12:e8400. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008400>
28. Tsutsui K, Bentley GE, Ubuka T, Saigoh E, Yin H, Osugi T, Inoue K, Chowdhury VS, Ukena K, Ciccone N, Sharp PJ, Wingfield JC. The general and comparative biology of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH). *Gen Comp Endocrinol*. 2007;153:1-3:365-370. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2006.10.005>
29. Hay DL, Poyner DR. Calcitonin gene-related peptide, adrenomedullin and flushing. *Maturitas*. 2009;64:104-108. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.08.011>
30. Lima WG, Marques-Oliveira GH, da Silva TM, Chaves VE. Role of calcitonin gene-related peptide in energy metabolism. *Endocrine*. 2017;58:1:3-13. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1404-4>
31. Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of calcitonin gene — related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain*. 2017;158:4:543-559. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000831>
32. Muka T, Oliver-Williams C, Colpani V, Kunutsor S, Chowdhury S, Chowdhury R, Kavousi M, Franco OH. Association of vasomotor and other menopausal symptoms with risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0157417. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157417>
33. Thurston RC, Johnson BD, Shufelt CL, Braunstein GD, Berga SL, Stanczyk FZ, Pepine CJ, Bittner V, Reis SE, Thompson DV, Kelsey SF, Sopko G, Bairey Merz CN. Menopausal symptoms and cardiovascular disease mortality in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Menopause*. 2017;24:126-132. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000731>
34. Gordon JL, Rubinow DR, Thurston RC, Paulson J, Schmidt PJ, Girdler SS, Jennifer L. Cardiovascular, hemodynamic, neuroendocrine, and inflammatory markers in women with and without vasomotor symptoms. *Menopause*. 2016;23:11:1189-1198. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000689>
35. Van Dijk GM, Maneva M, Colpani V, Dhana K, Muka T, Jaspers L, Kavousi M, Franco OH. The association between vasomotor symptoms and metabolic health in peri- and postmenopausal women: a systematic review. *Maturitas*. 2015;80:2:140-147. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.11.016>
36. Thurston RC, El Khoudary SR, Sutton-Tyrrell K, Crandall CJ, Sternfeld B, Joffe H, Gold EB, Selzer F, Matthews KA. Vasomo-

- tor symptoms and insulin resistance in the study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3487-3494. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1410>
37. Franco OH, Muka T, Colpani V, Kunutsor S, Chowdhury S, Chowdhury R, Kavousi M. Vasomotor symptoms in women and cardiovascular risk markers: systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2015;81:353-361. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.04.016>
 38. Thurston RC, Chang Y, Barinas-Mitchell E, Jennings JR, von Känel R, Landsittel DP, Matthews KA. Physiologically assessed hot flashes and endothelial function among midlife women. *Menopause.* 2017;24:8:886-893. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000857>
 39. Herber-Gast GCM, Brown WJ, Mishra GD. Hot flushes and night sweats are associated with coronary heart disease risk in midlife: a longitudinal study. *Menopause.* 2014;19:11:1208-1214. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13163>
 40. Moyer AM, de Andrade M, Weinshilboum RM, Miller VM. Influence of SULT1A1 genetic variation on age at menopause, estrogen levels, and response to hormone therapy in recently postmenopausal white women. *Menopause.* 2016;23:863-869. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000648>
 41. Moyer AM, Miller VM, Faubion SS. Could personalized management of menopause based on genomics become a reality? *Pharmacogenomics.* 2016;17:7:659-662. <https://doi.org/10.2217/pgs.16.17>
 42. Archer DF, Sturdee DW, Baber R, de Villiers TJ, Pines A, Freedman RR, Gompel A, Hickey M, Hunter MS, Lobo RA, Lumsden MA, MacLennan AH, Maki P, Palacios S, Shah D, Villaseca P, Warren M. Menopausal hot flashes and night sweats: where are we now? *Climacteric.* 2011;14:515-528. <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.608596>
 43. Kronenberg F. Menopausal hot flashes: a review of physiology and biosociocultural perspectives on methods of assessment. *J Nutr.* 2010;140:1380S-1385S. <https://doi.org/10.3945/jn.109.12084>
 44. Юрeнeвa C.В., Эбзиeвa З.Х. Роль гипоталамических (триггеров) нейропептидов в генезе приливов жара. Перспективы новых терапевтических подходов к лечению вазомоторных климактерических симптомов. *Акушерство и гинекология.* 2017;8:115-120. [Yureneva SV, Ebzieva ZKh. The role of hypothalamic (triggers) neuropeptides in the genesis of hot flashes. Prospects for new therapeutic approaches to the treatment of vasomotor climacteric symptoms. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2017;8:115-120. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.8>

Поступила 24.07.18