

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.225:616.13

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.1

EDN: GXPHNV

ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ГОНАДОТРОПИНА И КИСПЕПТИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ЯИЧНИКА

© Маградзе Р.Н.¹, Лисовский А.Д.¹, Зеленер А.О.¹, Амрахов М.В.¹, Лисовский Д.А.¹, Шабанов П.Д.¹, Байрамов А.А.^{1,3}, Дробленков А.В.^{1,2}¹Институт экспериментальной медицины, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12²Санкт-Петербургский медико-социальный институт, 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., 72³ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2*Резюме,*

Цель. Оценить фармакологическую эффективность препарата киспептина в коррекции экспериментально индуцированного ишемического повреждения яичника у самок крыс линии Вистар.

Методика. Ишемию тканей яичника воспроизводили путем временного наложения лигатуры на дистальную часть маточной трубы и сосудистый пучок при помощи открытой хирургической операции с брюшинного доступа, что приводило к окклюзии яичниковой артерии на период 30 и 60 минут. Использовали золетил-ксилазиновый медикаментозный наркоз. Фармакотерапию проводили препаратами хорионического гонадотропина (ХГЧ) и Киспептина (КИСС) (соответственно, в доза 100 МЕ/кг и 500 мкг/кг) в течение 5 дней.

Результаты. У интактных самок крыс 30 минутная ишемия приводила снижению концентрации 17β-эстрадиола (Е2) и прогестерона. При 60 минутной ишемии выработка яичниками основного женского гормона сокращалась в значительном диапазоне (в 2,2 раза, $p < 0,001$). Гистологическая картина ишемизированного яичника характеризовалась гибелью и дегенеративными изменениями значительной части жизнеспособных эндокринных клеток зрелого третичного фолликула и желтого тела, наиболее выраженные при одночасовой билатеральной окклюзии сосудов яичников. Данные изменения обуславливают значительное снижение выработки половых стероидов, которые, в свою очередь, вызывает гиперпродукцию соответствующих гипофизарных тропинов. Введение препаратов ХГЧ и КИСС (соответственно в дозах 100 МЕ/кг и 500 мкг/кг) в течение 5 дней самкам крыс после 30 минутной ишемии приводило к достоверному увеличению концентрации гормонов в крови животных, определяемых на 8 день опыта. При 60-минутной ишемии терапевтический эффект ХГЧ и КИСС незначительным по сравнению с интактной группой, хотя и достоверный по сравнению контрольной (оперированной) группой – увеличение уровня стероидных гормонов соответственно на 61,4% и 37,9% ($p < 0,01$).

Заключение. ХГЧ и КИСС обладают выраженным терапевтическим эффектом при воздействии на ишемизированный яичник: после однократного 30-минутного ишемического повреждения органа гормональный баланс в крови восстанавливается до уровня, значительно не различающегося с его уровнем в интактной группе. При этом выраженный терапевтический потенциал КИСС обнаруживается в результате как более мягких, так более жестких условий экспериментальной ишемии яичника, что делает его клиническое применение перспективным в репродуктивной медицине.

Ключевые слова: ишемия яичника, ооциты, эндокриноциты, половые гормоны, фармакотерапия

EVALUATION OF THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF GONADOTROPIN AND KISSPEPTIN IN EXPERIMENTAL ISCHEMIC OVARIAN INJURY

Magradze R.N.¹, Lisovsky A.D.¹, Zelener A.O.¹, Amrahov M.V.¹, Lisovsky D.A.¹, Shabanov P.D.¹, Bayramov A.A.^{1,3}, Droblenkov A.V.^{1,2}¹Institute of Experimental Medicine, 12, Acad. Pavlov St., 197376, St. Petersburg, Russia²Sankt-St. Petersburg Medical and Social Institute, 72, Kondrat'evskij Pr., 195271, St. Petersburg, Russia³FSBI "Almazov National Medical Research Centre", 2, Akkuratova St., 197341, St. Petersburg, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the pharmacological efficacy of kisspeptin in the correction of experimentally induced ischemic ovarian injury in female Wistar rats.

Methods. Ovarian tissue ischemia was reproduced by temporarily applying a ligature to the distal part of the fallopian tube and vascular bundle using open surgery with peritoneal access, which led to occlusion of the ovarian artery for a period of 30 and 60 minutes. Zoletil-xylazine drug anesthesia was used. Pharmacotherapy was performed with preparations of chorionic gonadotropin (hCG) and Kisspeptin (KISS) (respectively, at a dose of 100 IU/kg and 500 mcg/kg) for 5 days.

Results. In intact female rats, 30-minute ischemia led to a decrease in the concentration of 17 β -estradiol (E2) and progesterone. With 60-minute ischemia, ovarian production of the main female hormone decreased in a significant range (2.2 times, p0,001). The histological picture of the ischemic ovary was characterized by the death and degenerative changes of a significant part of the viable endocrine cells of the mature tertiary follicle and corpus luteum, most pronounced with one-hour bilateral occlusion of the ovarian vessels. These changes cause a significant decrease in the production of sex steroids, which, in turn, causes hyperproduction of the corresponding pituitary tropins. Administration of hCG and KISS drugs (respectively at doses of 100 IU/kg and 500 mcg/kg) for 5 days to female rats after 30 minutes of ischemia led to a significant increase in the concentration of hormones in the blood of animals determined on the 8th day of the experiment. At 60 minutes of ischemia, the therapeutic effect of hCG and KISS was insignificant compared to the intact group, although it was significant compared to the control (operated) group – an increase in the level of steroid hormones by 61.4% and 37.9%, respectively (p<0.01).

Conclusion. HCG and KISS have a pronounced therapeutic effect when exposed to an ischemic ovary: after a single 30-minute ischemic damage to the organ, the hormonal balance in the blood is restored to a level that does not significantly differ from its level in the intact group. At the same time, the pronounced therapeutic potential of KISS is found as a result of both milder and more severe conditions of experimental ovarian ischemia, which makes its clinical application promising in reproductive medicine.

Keywords: ovarian ischemia, oocytes, endocrinocytes, sex hormones, pharmacotherapy

Введение

В последние годы широкую известность получили нейропептиды системы KNDy (кисспептин-нейрокинин-динорфин), участвующие в регуляции репродуктивной функции. Кисспептин, кодируемый геном Kiss1, и являющимся мощным стимулятором пульсаторной и пиковой секреции гонадотропин рилизинг гормона (GnRH), и соответственно гонадотропинов, имеет важное значение для полового созревания и фертильности [3, 17]. Кисспептиновые нейроны расположены в двух областях гипоталамуса, антеровентральном перивентрикулярном и аркуатном ядрах, которые ответственны за реализацию эффектов эстрогена на секрецию GnRH/гонадотропина по положительной и отрицательной обратной связи [23, 28]. Кисспептин играет важную роль в репродукции человека благодаря своему действию на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось через G-белок-связанный рецептор кисспептина GPR54 или Kiss1R [8, 20, 24].

Кисспептин играет фундаментальную роль в регуляции женской репродукции в нескольких аспектах, включая секрецию гонадотропинов, начало полового созревания, половую дифференциацию мозга и овуляцию [2, 13, 21, 23]. Кисспептин частично отвечает за овуляцию, вызывая всплеск ЛГ, участвует в развитии фолликулов, образовании ооцитов, овуляции, в стероидогенезе яичников, имплантации эмбриона в плаценту у женщин. [6, 14, 25, 30, 31]. У женщин повышенный уровень эстрогена в конце фолликулярной фазы менструального цикла активирует нейроны Kiss1, что увеличивает частоту пульса GnRH (более одного импульса в час) и амплитуду. Это повышение вызывает всплеск ЛГ и овуляцию. Кисспептин играет ключевую стимулирующую роль в преовуляторном выбросе ЛГ, приводящем к дефолиации яйцеклетки. Исследования доказали патологическую роль кисспептина в при таких расстройствах, как задержка пубертата, гипогонадизме, синдроме поликистозных яичников и бесплодии. [1, 3, 26].

Недавние исследования показали потенциальную роль экстрагипоталамического кисспептина в репродуктивной функции, значения Kiss1/Kiss1R в тканях периферической репродуктивной системы, включая яичники, семенники, матку и плаценту, а также потенциальной роли Kiss1/Kiss1R в репродуктивных заболеваниях [7, 18, 27]. В желтом теле (ЖТ) в стероидогенных

гранулезно-лютеиновых клетках выявляется интенсивная иммунореактивность киспептина и его рецептора, с постепенным нарастанием по мере созревания ЖТ [5, 29]. В недавних исследованиях обсуждалась роль передачи сигналов Kiss1/Kiss1R в яичниках, репродуктивной оси в период имплантации и плацентации [9, 12, 13]. Эти результаты демонстрируют, что киспептин и его рецептор имеют высококонсервативный паттерн экспрессии в яичниках млекопитающих.

Таким образом, проводимые в последние годы в мире исследования позволили рассматривать киспептины в качестве потенциально наиболее эффективного нового метода терапии патологий, связанных с нарушениями репродуктивной функции. Поэтому исследования, направленные на создание новых препаратов на основе нативной молекулы киспептина-54 и оценка эффективности применения его аналогов в эксперименте, представляют высокую актуальность. Целью данной работы явилось оценка терапевтического потенциала киспептина в сравнении с препаратом ХГЧ на экспериментальной модели ишемического повреждения яичников у самок крыс.

Методика

Экспериментальная модель билатерального ишемического повреждения яичников. Ишемию тканей яичника воспроизводили путем временного наложения лигатуры на дистальную часть маточной трубы и сосудистый пучок при помощи открытой хирургической операции с брюшинного доступа [4], что приводило к окклюзии яичниковой артерии.

Для эксперимента использованы интактные самки крыс линии Вистар 8-10 месячного возраста массой 240-260 г. Перед операцией, проводимой согласно «Правилам лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ от 2003 г. №267) животных наркотизировали по следующей схеме: золетил 0,3 мг («Virbac», Франция) и ксиланит 0,8 мг (ЗАО «НИТА-ФАРМ», Россия, г. Саратов), которые вводили внутривенно из расчета 1,1 мг на 100 гр. тела животного. Действие наркоза верифицировали по исчезновению реакции на болевые раздражители (укол лапы) и угнетению зрачкового рефлекса. После наркоза крыс фиксировали на операционном столе в положении на спине. Кожу обрабатывали спиртом и разбавленным спиртовым раствором йода, скальпелем делали продольный разрез длиной 1,5-2,0 см по средней линии живота. Передвигая разрез, поочередно, налево и направо в брюшной полости, находили правый или левый рог матки, выводили его наружу. Затем находили сосудистый пучок яичника в области соединения маточной трубы с углом тела матки. Временной лигатурой перевязывали сосудистый пучок на период 30 и 60 минут. Аналогично ишемизировали второй яичник. Таким образом были сформированы 3 группы экспериментальных животных (по 4 крысы), в каждой из которых исследовали по 8 яичников. Части крыс (4 и 5 группа) в течение 5 дней получили инъекции ХГЧ в дозе 100 МЕ/кг и препарата киспептина в дозе 0,5 мг/кг. Контрольную группу (4 особи, 8 яичников) составили ложно-оперированные животные, которым ишемию яичников не вызывали. У всех крыс операционное поле и внутреннюю поверхность брюшной полости обрабатывали стрептоцидом, разрез брюшины послойно ушивали кетгутом, кожу живота и шов обрабатывали 5% йодной настойкой. Для профилактики инфекций брюшной полости самкам крыс после операции однократно вводили Бициллин 3 или 5 в расчетной дозе. После операции животных помещали в чистую клетку, в течение первых 4-5 дней проводили ежедневную обработку раны дезинфицирующими средствами.

По истечении 7 суток (на 8 день) у животных всех групп из хвостовой вены извлекали кровь для количественного анализа гормонов, после чего крыс дакапитировали при помощи гильотины, извлекали оба яичника и фиксировали в 9% растворе нейтрального формалина для последующего морфологического анализа.

После установления гормонального статуса животных декапитировали при помощи гильотины, оба яичника извлекали и фиксировали в 9% растворе нейтрального формалина. Выделяли сыворотку крови для определения показателей гормонального статуса. После заливки в парафин по стандартной схеме готовили срезы обоих яичников в плоскости, близкой к сагиттальной (рассекающей середину краев и полюсов) толщиной 4 мкм, которые окрашивали гематоксилином Майера и эозином. Под иммерсией исследовали реактивные изменения эндокриноцитов в покрышке зрелых третичных фолликулов и лютеоцитов в желтых телах, достигших периода расцвета. Окрашенные срезы изучали при помощи микроскопа Leica DME (Германия), фотографировали и осуществляли морфометрическое исследование, используя сканер Rapnomatic Viewer (Венгрия) и программу 3DHISTECH (Венгрия). Подсчитывали удельное количество эндокриноцитов: жизнеспособных (содержащих ядрышко) и погибших (в расчете на один зрелый третичный фолликул, в плоскости среза которого обнаруживался овоцит и, следовательно,

срезанный меридионально; в желтом теле – из расчета от общего числа лютеоцитов, содержащихся в трех последовательных квадратах площади $0,01 \text{ мм}^2$). Площадь сечения жизнеспособных эндокриноцитов определяли у 10 клеток этих двух видов в одном из фолликулов у каждой крысы.

Перед экспериментом животных тестировали с целью установления длительности эстрального цикла. Отбирали самок крыс, которые имели устойчивый 4-дневный цикл. Далее для синхронизации цикла или управляемой цикличности самок крыс животным вводили 17β -эстрадиол в дозе $0,5 \text{ мг/кг}$, а через 48 часов прогестерон в дозе $1,0 \text{ мг/кг}$. Сроки введения препаратов соответствовали эструсу и диэструсу 4-х дневного цикла. После 2 повторов искусственной синхронизации цикла крыс брали в опыты по созданию контролируемой ишемии. Определение гормонов в крови и начало терапии препаратами производили в стадии диэструса.

Содержание в крови стероидных гормонов и гонадотропинов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа прибором Synergy 2 (BioTek USA) с использованием Elisa kit наборов фирм DRG (США), Cloud-Clone Corp (Китай), Алкор-Био (Россия).

Результаты исследования сравнивали с данными контроля и статистически обрабатывали методом вариационного анализа ANOVA с помощью программы Origin 7.0. Различия признавались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

Гистологическая картина яичника при 30 мин. ишемии яичников характеризовалась уменьшением число и доля жизнеспособных эндокриноцитов в обоих типах фолликулов яичника незначительно уменьшилась, тогда как число и доля в них клеток-«теней» незначительно увеличатся. Размер эндокриноцитов был уменьшен в 1,3-1,4 раза.

При 60 мин. ишемии гистологические изменения яичников стали более выраженными. Жизнеспособные эндокриноциты в обоих типах фолликулов визуальным образом значительно варьировали в размерах, ядерно-цитоплазматическом отношении и признаках дегенерации: часть клеток отличалась гиперхромным ядром, не содержащим различимого ядрышка, в ядре другой части клеток преобладал эухроматин, ядрышко было отчетливым (рис. 1).

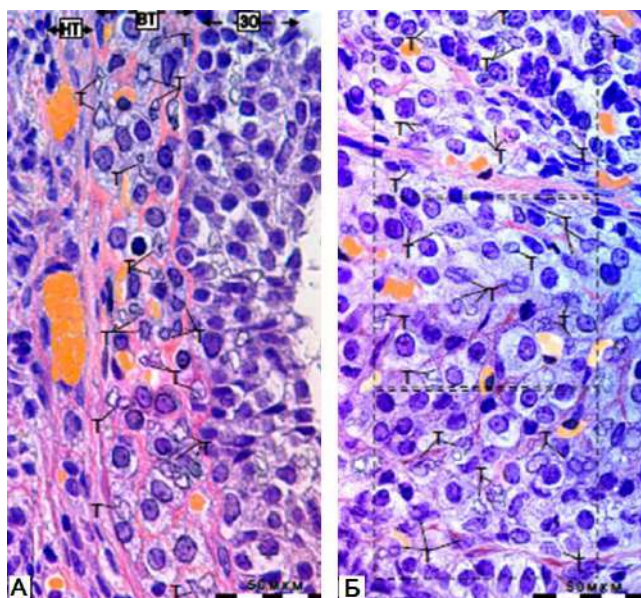


Рис. 1. Реактивные изменения интерстициальных эндокриноцитов во внутренней части теки третичного фолликула (а) и эндокриноцитов желтого тела (б) у крысы через 7 сут после тотальной ишемии яичника в течении 60 мин. Обозначения: зо – зернистая оболочка фолликула, vt – внутренняя тека, nt – наружная тека фолликула, Т – теневидные нейроны (неизмененные и малоизмененные нейроны не обозначены). Ограничена площадь исследования в желтом теле, равная $0,01 \text{ мм}^2$ (пунктир). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 100$

Среди эндокринных клеток располагалось большое количество погибших форм, единичные лейкоциты. Процент жизнеспособных интерстициальных клеток и лютеоцитов (в сравнении с контролем) уменьшился в 1,7-1,9 раза соответственно, тогда как процент погибших клеток возрос в 7-10 раз (табл.)

Таблица. Изменения площади сечения жизнеспособных эндокриноцитов в зрелых пузырьчатых фолликулах и желтых телах (25%/Med/75%) на разных сроках острой тотальной ишемии яичников у крыс

Способ воздействия	Параметр	Площадь жизнеспособных эндокриноцитов (мкм ²)	
		Интерстициальных	Желтого тела
Нет (ложная операция)		190,5/235,1/276,3	197,0/254,3/302,9
Ишемия: 30 мин.		152,5/178,5/214,9*	151,7/201,0/246,2*
Ишемия: 60 мин.		108,0/133,0/157,2*	106,8/146,1/190,0*

Примечание: * – различия с параметрами у контрольных крыс значимы (P value<0,0001)

Исследование гормонального статуса показало, что уровень стероидных гормонов в плазме крови самок крыс в процессе формирования контролируемой ишемии яичника снижаются в значительных пределах. Данные по содержанию стероидных гормонов в периферической крови 17 β -эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови крыс, с регулярным 4 дневным циклом, представлены на рис. 2. Анализ данных показывает, что степень падения концентрации гормонов в крови самок крыс зависит от длительности ишемического повреждения ткани яичника.

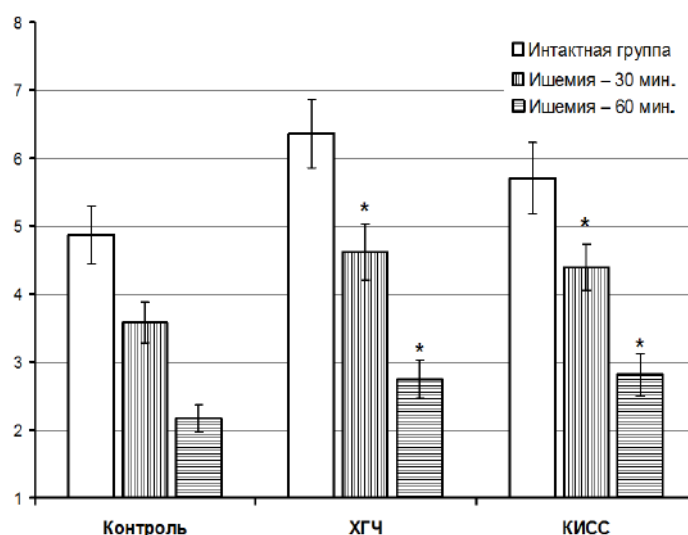


Рис. 2. Уровень эстрадиола в плазме крови самок крыс (в стадии диэструса) при ишемии яичника и на этапах терапии с ХГЧ и КИСС. По оси абсцисс = стадия эксперимента; по оси ординат – уровень эстрадиола в плазме крови (нмоль/л). Столбцами белого цвета обозначен уровень эстрадиола у самок контрольной группы, серыми у самок опытных группы с 30; и 60 мин. ишемией яичника. * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем

У интактных самок крыс 30-минутная ишемия приводила снижению концентрации E_2 на 22,4% ($p < 0,05$), что говорит о незначительности нарушения синтеза 17 β -эстрадиола в яичниках. Тогда как 60-минутная ишемия сокращала выработку яичниками основного женского гормона в значительных пределах (в 2,2 раза, $p < 0,001$), что свидетельствует о глубоких и необратимых повреждениях в ткани яичника. При длительной ишемии устойчивое снижение уровня эстрадиола также по механизму обратной связи запускает синтез гипофизом гонадотропинов.

Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось играет важную и критическую роль в поддержании нормальной функции репродуктивной системы [15]. Эта ось регулируется пульсирующей секрецией GnRH, который, в свою очередь, стимулирует секрецию гонадотропинов (ФСГ и ЛГ). Секреция GnRH и гонадотропинов модулируется ингибированием по принципу обратной связи со стороны стероидных половых гормонов, в т.ч. эстрадиола [11, 19]. У женщин повышенный уровень эстрогена в конце фолликулярной фазы менструального цикла активирует нейроны KISS1, что увеличивает частоту пульса GnRH (более одного импульса в час) и амплитуду. Это

повышение вызывает всплеск ЛГ и овуляцию [6, 30]. Также сниженный уровень эстрогена по механизму положительной обратной связи стимулирует выработку ЛГ и ФСГ через активации Kiss1 нейронов.

Анализ содержания гонадотропинов в периферической крови, показал, что уровень ЛГ и ФСГ значительно повышены. Уровень ЛГ в крови у ишемизированных крыс повышалась с $5,07 \pm 0,83$ МЕ до $11,7 \pm 3,42$ МЕ ($p < 0,001$), а уровень ФСГ у этих же самок крыс с $8,13 \pm 2,12$ МЕ до $17,7 \pm 3,88$ МЕ ($p < 0,001$).

Подкожное введение препаратов ХГЧ и КИСС (соответственно в дозе 100 МЕ/кг и 500 мкг/кг) в течение 5 дней приводило к достоверному увеличению концентрации гормона E2 в крови животных, определяемых на 8-й день опыта. Концентрация E2 в крови у самок крыс при 30 минутной ишемии достоверно возрастала с $3,78 \pm 0,36$ нмоль/л до $4,62 \pm 0,51$ ($p < 0,05$) в группе с ХГЧ и до $4,39 \pm 0,47$ нмоль/л ($p < 0,05$) в группе с КИСС. Результаты исследования показали, что проводимая терапия после 30-минутной ишемии является эффективной и восстанавливает исходный уровень гормонов в крови по сравнению с контролем. Повышение уровня E2 в крови приводило к снижению или нормализацию уровня гонадотропинов.

При 60-минутной ишемии проводимая терапия исследуемыми препаратами не приводило к восстановлению исходного уровня E2, сравнимого с интактной группой. Хотя и отмечали достаточно значимый терапевтический эффект применения как ХГЧ, так и КИСС – повышение уровня E2 с по сравнению контрольной группой соответственно на 26,3% и 29,5%, $p < 0,05$).

Значительное снижение уровня гипофизарных гонадотропинов подтверждает взаимодействия двух функциональных типов эндокринных клеток и наличия выраженной компенсаторной составляющей аденогипофиза во влиянии на эндокриноциты яичника. Выявленная реципрокная закономерность (снижение концентрации половых стероидов и нарастание уровня ФСГ/ЛГ по мере увеличения длительности ишемии яичников) являться следствием взаимодействия этих стероидов и промотора гена рецептора GnRH, который в нормальных условиях ингибирует экспрессию рецептора GnRH [10, 22].

Ишемическое поражение яичника оказывает сильный ингибирующий эффект не только на синтез E2, но и на выработку гормона прогестерона в ЖТ. В данном случае динамика уровня прогестерона аналогична уровню эстрадиола. 30-минутная ишемия достоверно снижает уровень прогестерона в периферической крови. Препараты ХГЧ и КИСС оказывают хороший терапевтический эффект на ишемизированный яичник, достоверно повышается уровень прогестерона, сравнимый с контрольной группой (рост соответственно на 43,3% и 40,2%, $p < 0,001$) (рис. 3). 60-мин ишемия оказывает сильное ингибирующее воздействие на синтез прогестерона (5-кратное снижение) и терапевтический эффект ХГЧ и КИСС у этих самой крыс незначительный, хотя и достоверный по сравнению контрольной группой (рост соответственно на 61,4% и 37,9%, $p < 0,001$).

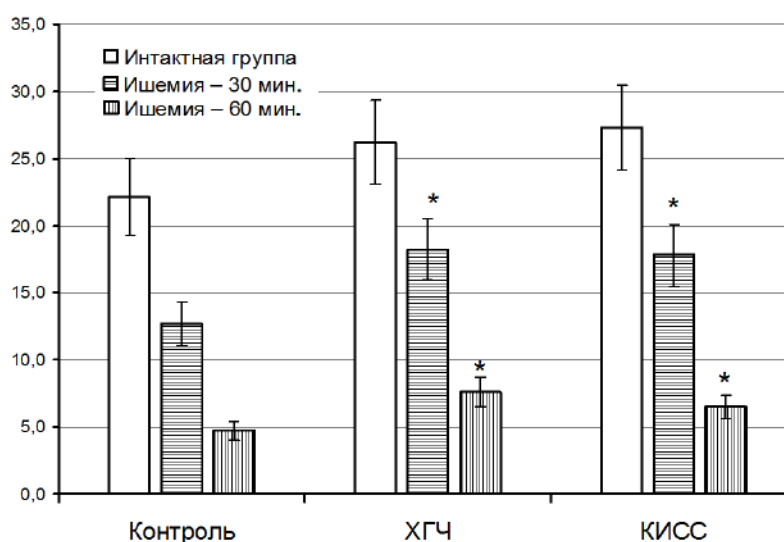


Рис. 3. Уровень прогестерона в плазме крови самок крыс (в стадии диэструса) при ишемии яичника и на этапах терапии с ХГЧ и КИСС. По оси абсцисс = стадия эксперимента; по оси ординат – уровень эстрадиола в плазме крови (нмоль/л). Столбцами белого цвета обозначен уровень эстрадиола у самок контрольной группы, серыми у самок опытных группы с 30; и 60 мин. ишемией яичника. * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Прогестерон, как и 17β -эстрадиол участвует в регуляции гонадной оси, блокирует промотор гена рецептора GnRH и ингибирует экспрессию рецептора GnRH в гипофизе и внегипофизарных тканях, через механизмы, включающие активацию соответствующих прогестинных и эстрогеновых рецепторов [16, 22]. Прогестерон, тем самым наряду с другими факторами регулируют изменение гормонального фона и соответственно течение эстрального цикла у самок крыс.

В фазе диэструса, для которой характерен относительно высокий уровень прогестерона и низкий уровень эстрогенов [16], воздействие на интактные крысы препаратами ХГЧ и КИСС существенно не меняет уровень гормона в крови. Хотя, и отмечается достоверный стимулирующий эффект ХГЧ на выработку прогестерона – повышение с $22,1\pm 3,11$ нмоль/л до $26,7\pm 3,17$ нмоль/л (20,8%, $p < 0,05$).

Кэффициент корреляции полученных морфометрических параметров эндокриноцитов яичников и изменений концентрации половых эффекторных и регуляторных гормонов в динамике эксперимента колебался в интервале от 0,71 до 0,96.

Заключение

Таким образом, ишемическое повреждение яичников приводит к количественным и качественным структурным изменениям интерстициальных эндокринных клеток и лютеоцитов яичника, что обуславливают значительное снижение выработки половых гормонов в желтом теле и гормональный дисбаланс стероидных гормонов в периферической крови. ХГЧ и КИСС обладают выраженным терапевтическим эффектом при воздействии на ишемизированный яичник: после однократного 30-минутного ишемического повреждения органа гормональный баланс в крови восстанавливается до уровня, значительно не различающегося с его уровнем в интактной группе. При этом выраженный терапевтический потенциал КИСС обнаруживается в результате как более мягких, так более жестких условий экспериментальной ишемии яичника, что делает его клиническое применение перспективным в репродуктивной медицине.

Литература (references)

1. Дробленков А.В., Прошина Л.Г., Байрамов А.А. и др. Тестостерон-зависимые изменения нейронов аркуатного ядра гипоталамуса и их обратимость при моделировании мужского гипогонадизма // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2017. – Т.61., №4. – С. 21-30. [Droblenkov A.V., Proshina L.G., Bayramov A.A. i dr. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. Pathological physiology and experimental therapy. – 2017. – Т.61, N4. – P. 21-30. (in Russian)]
2. Никитина И.Л., Кудряшова Е.К., Байрамов А.А. и др. Изменения уровня моноаминовых нейромедиаторов в ЦНС и кисспептина крови у потомства гиперандрогенизированных самок крыс в эксперименте. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2017. – Т.61. №1. – С. 4-12 [Nikitina I.L., Kudryashova E.K., Bayramov A.A. i dr. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. Pathological physiology and experimental therapy. – 2017. – V.61. N1. – P.4-12. (in Russian)]
3. Никитина И.Л., Ходулева Ю.Н., А.С., Байрамов А.А. и др. Система KISS-KISS1R: периферический сигналинг в андрогензависимых тканях в модели мужского гипогонадизма // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. – V.60, N4. – С. 24-33. [Nikitina I.L., Hoduleva Y.N., Bayramov A.A. i dr. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. Pathological physiology and experimental therapy. – 2016. – V.60, N4. – P. 24-33. (in Russian)]
4. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: ОАО «Издательство Медицина», 2005. – 832 с. [Habrieve R.U. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv*. Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. – Moscow: Publishing House Medicine. 2005. – 832 p. (in Russian)]
5. Castellano J.M., Gaytan M., Roa J. et al. Expression of KiSS-1 in rat ovary: putative local regulator of ovulation? // *Endocrinology*. – 2006. – V.147, N10. – P. 4852-4862.
6. Cao Y., Li Z., Jiang W., Kuang H. Reproductive functions of kisspeptin / KISS1R systems in the periphery // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2019. – V.17. – P. 65-72

7. Cejudo Roman A., Pinto F.M., Dorta I. et al. Analysis of the expression of neurokinin B, kisspeptin, and their cognate receptors NK3R and KISS1R in the human female genital tract // *Fertility and Sterility*. – 2012. – V.97, N5. – P. 1213-1219.
8. de Roux N., Genin E., Carel J.C. et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54 // *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*. – 2003. – V.100. – P. 10972-10976.
9. Franssen D., Tena-Sempere M. The kisspeptin receptor: a key G-protein-coupled receptor in the control of the reproductive axis // *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2018. – V.32, N2. – P. 107-123.
10. Goodman R.L. The site of the positive feedback action of estradiol in the rat // *Endocrinology*. – 1978. – V.102. – P. 151-159.
11. Herbison A.E. Multimodal influence of estrogen upon gonadotropin-releasing neurons // *Endocrine Reviews*. – 1998. – V.19. – P. 302-330
12. Hu K.L., Chang H.M., Zhao H.C. et al. Potential roles for the kisspeptin/kisspeptin receptor system in implantation and placentation // *Human Reproduction Update*. – 2019. – V.25, N3. – P. 326-343.
13. Hu K.L., Zhao H., Chang H.M. et al. Kisspeptin/Kisspeptin receptor system in the ovary // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2017. – V.8. – P. 365.
14. Janneau J.L., Maldonado-Estrada J., Tachdjian G. et al. Transcriptional expression of genes involved in cell invasion and migration by normal and tumoral trophoblast cells // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2002. – V.87. – P. 5336-5339.
15. Knobil E., Plant T.M., Wildt L. et al. Control of the rhesus monkey menstrual cycle: permissive role of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone // *Science*. – 1980. – V.207. – P. 1371-1373.
16. Laws S.C., Beggs J.M., Webster J.C., Miller W.L. Inhibin increases and progesterone decrease receptor for gonadotropin-releasing hormone in ovine pituitary cultures // *Endocrinology*. – 1990. – V.127. – P. 373-380
17. Matsuzaki T., Azuma K., Irahara M. et al. Mechanism of anovulation in hyperprolactinemic amenorrhea determined by pulsatile gonadotropin-releasing hormone injection combined with human chorionic gonadotropin // *Fertility and Sterility* – 1994. – V.62. – P. 1143-1149.
18. Mei H., Doran J., Kyle V. et al. Does Kisspeptin signaling have a role in the testes? // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2013. – V.4. – P. 198.
19. Moenter S.M., Brand R.C., Karsch F.J. Dynamics of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion during the GnRH surge: insights into the mechanism of GnRH surge induction // *Endocrinology*. – 1992. – V.130. – P. 2978-2984.
20. Ohtaki T., Shintani Y., Honda S. et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor // *Nature*. – 2001. – V.411. – P. 613-617.
21. Pinilla L., Aguilar E., Dieguez C. et al. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms // *Physiological Reviews*. – 2012. – V.92. – P. 1235-1316.
22. Quinones-Jenab V., Jenab S., Ogawa S. et al. Estrogen regulation of gonadotropin-releasing hormone receptor messenger RNA in female rat pituitary tissue // *Molecular Brain Research*. – 1996. – V.38. – P. 243-250.
23. Roa J., Aguilar E., Dieguez C. New frontiers in kisspeptin/GPR54 physiology as fundamental gatekeepers of reproductive function // *Frontiers in Neuroendocrinology*. – 2008. – V.29. – P. 48-69.
24. Seminara S.B., Messenger S., Chatzidaki E.E. et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty // *The New England Journal of Medicine*. – 2003. – V.349. – P. 1614-1627.
25. Skorupskaitė K., George J.T., Anderson R.A. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease // *Human Reproduction Update*. – 2014. – V.20. – P. 485-500.
26. Tang R., Ding X., Zhu J. Kisspeptin and polycystic ovary syndrome // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2019. – V.10. – P. 298.
27. Terao Y., Kumano S., Takatsu Y. et al. Expression of KiSS-1, a metastasis suppressor gene, in trophoblast giant cells of the rat placenta // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2004. – V.1678, N2-3. – P. 102-110.
28. Tomikawa J., Uenoyama Y., Ozawa M. et al. Epigenetic regulation of Kiss1 gene expression mediating estrogen-positive feedback action in the mouse brain // *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*. – 2012. – V.109. – P. 1294-1301.
29. Xiao Y., Ni Y., Huang Y. et al. Effects of kisspeptin-10 on progesterone secretion in cultured chicken ovarian granulosa cells from preovulatory (F1-F3) follicles // *Peptides*. – 2011. – V.32, N10. – P. 2091-2097.
30. Zeydabadi Nejad S., Ramezani Tehrani F., Zadeh-Vakili A. The role of kisspeptin in female reproduction // *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. – 2017. – V.15, N3. – P. e44337.
31. Zhang C., Bosch M.A., Qiu J. et al. 17 β -Estradiol increases persistent Na(+) current and excitability of AVPV/PeN Kiss1 neurons in female mice // *Molecular Endocrinology*. – 2015. – V. 29. – P. 518-527.

Информация об авторах

Маградзе Роман Нодарович – соискатель отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: lmagradze_rm@mail.ru

Лисовский Анатолий Дмитриевич – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: lisovskiy.d@mail.ru

Зеленер Артур Олегович – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: artur_z-93@mail.ru

Лисовский Дмитрий Александрович – соискатель отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: lisovskiy.t@mail.ru

Амрахов Маис Вугар оглы – лаборант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: amraphov_m@mail.ru

Дробленков Андрей Всеволодович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: droblenkov_a@mail.ru

Байрамов Алекбер Азизович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: alekber@mail.ru

Шабанов Петр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», профессор кафедры фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России. E-mail: pdshabanov@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.