

Характер и механизм изменений в нейроэндокринной системе, особенности клинических проявлений климактерического синдрома в пери- и постменопаузе (обзор литературы)

А.Э. Эседова, Т.Х-М. Хаашаева

Character and mechanism of neuroendocrine changes and clinical peculiarities of climacteric syndrome in peri- and postmenopause (a review)

A.E. Esedova, T.H-M. KHashaeva

Кафедра акушерства и гинекологии
Дагестанской государственной медицинской академии,
Махачкала

Представлены современные данные о нейроэндокринных механизмах климактерического синдрома.

Ключевые слова: климактерический синдром, перименопауза, постменопауза, люлиберины, гонадотропины, пролактин.

С конца 80-х годов нашего столетия изменилась демографическая ситуация в мире. Полвека назад в индустриально развитых странах средняя продолжительность жизни женщин составляла не более 50–60 лет. В настоящее время средняя продолжительность жизни мужчин – 73 года, женщин – 80 лет. Численность женского населения старше 50 лет в мире насчитывает более 470 млн [1, 2]. В России вся популяция женщин в 1995 г. составляла 78,8 млн, а старшая возрастная группа 40–69 лет – 22 млн. Средняя продолжительность жизни наших соотечественниц – 72 года. В США за последние 15 лет число женщин старше 50 лет возросло с 30 до 43 млн. В Германии 95% женщин достигают возраста менопаузы, в Дании в возрасте 40–50 лет проживают более 50% женщин, в Австралии 13% (2,1 млн) женщин находятся в возрасте постменопаузы [2, 3].

Увеличение продолжительности жизни способствовало тому, что около 30 лет женщины проводят в постменопаузе. В этой связи чрезвычайно важным является знание физиологии и патологии изменений, связанных с возрастной перестройкой в репродуктивной системе.

Согласно положению ВОЗ, климактерический период состоит из трех фаз: пременопауза, перименопауза, постменопауза.

Менопауза – последняя самостоятельная менструация в жизни женщины, обусловленная гормональной функцией яичников. Точная дата менопаузы устанавливается лишь ретроспективно – после 12 мес отсутствия менструации. Менопауза, являясь одним из основных клинических проявлений климактерического периода, находится приблизительно на полпути климактерия, и ее средний возраст составляет от 44 до 52 лет [4, 5].

Пременопауза – период от начала снижения функции яичников до менопаузы. Она характеризуется увеличением частоты ановуляторных циклов, изменением длительности менструального цикла и количества крови, теряемой во время менструации. Эндокринологически этот период характеризуется снижением гормональной функции яичников, биологически – снижением фертильности и клинически – изменением интервалов между менструальными циклами. В течение длительного времени считается, что пременопауза начинается за 10 лет до менопаузы и оканчивается с менопаузой [6].

Перименопауза – период пре- и постменопаузы, в основном после 45 лет, включая один год после менопаузы [7].

Постменопауза – период жизни после менопаузы до старости. Продолжительность постменопаузы крайне вариабельна, она длится от последней менструации до полного или почти полного прекращения функции яичников.

Особенности клинического течения климактерия и развитие климактерического синдрома (КС) у женщин в значительной степени определяются резервными возможностями высших отделов центральной нервной системы и имеют четкую связь с функциональным состоянием женской половой системы и изменением продукции половых гормонов со времени наступления этого физиологического периода жизни женщины [8].

Климактерический период продолжается до 10–15 лет. Угасание функции яичников приводит к значительному снижению синтеза в них половых гормонов. Эти изменения влияют на физиологическое и психологическое состояние женщины. Кроме того, в эстрогензависимых органах и тканях происходят инволюционные изменения, а также нарушения метаболических процессов [9, 10].

К началу климактерического периода происходит «накопление повреждений», связанное с перенесенными заболеваниями, стрессовыми ситуациями, оперативными вмешательствами, а также с особенностями современного образа жизни (перегрузка информацией, высокий темп жизни, гипокинезия и т.д.) [11]. Высокая частота, большая интенсивность и продолжительность воздействия неблагоприятных факторов обуславливают снижение уровня «ресурсов здоровья» и нарушают адаптационные механизмы, способствуя возникновению КС – патологического симптомокомплекса, развивающегося на фоне генетически детерминированных инволютивных изменений в яичниках [9, 12]. Различные по степени тяжести проявления КС встречаются у 40–60% женщин на рубеже пре- и постменопаузы.

Гормональные изменения в климактерии могут сопровождаться комплексом вегетативно-сосудистых, обменно-эндокринных и психоэмоциональных нарушений на протяжении определенного временного периода, пока организм не адаптируется к новому состоянию дефицита эстрогенов. Информация, касающаяся преобладания тех или иных жалоб, разноречива.

Частота КС (в основном «приливов»), по данным разных авторов, варьирует от 40 до 80% [13]. По данным эпидемиологического исследования [1], более чем 50% проживающих в США и Англии женщин испытывают сильные «приливы». Результаты опросов свидетельствуют о том, что в различных штатах частота «приливов», возникающих с наступлением менопаузы, колеблется от 60 до 80%. Отмечено также, что наименьший процент жалоб имели японки американского происхождения. В обзорной статье E.Velde [14] приводит данные о том, что 40% женщин уже в пременопаузе отмечают слабые «приливы» жара, а с наступлением менопаузы этот процент возрастает до 85.

Детальный анализ частоты КС проведен при эпидемиологическом обследовании в 1994 г. в Москве. КС отмечен в пременопаузе у 37% женщин, с наступлением менопаузы – у 40%, спустя 1–1,5 года – у 21% и после 5 лет отсутствия менструаций у 2% [6, 15].

Климактерические симптомы по разному оказывают влияние на состояние женщины. Это зависит от ее социально-экономического, психоэмоционального статуса и состояния здоровья. В свете современных представлений наиболее типичные проявления КС – «горячие приливы» и потоотделение или так называемые вазомоторные жалобы [16].

Наибольшая частота и интенсивность типичных симптомов КС отмечаются в течение первых 2–3 лет периода постменопаузы [9, 17, 18]. Среди разнообразия предъявляемых женщинами жалоб выделяют психологические и органические симптомы. Многие женщины отмечают изменение настроения, депрессию, нарушение сна, нервозность, нарушение памяти, недостаток энергии, мотивации [19, 20]. Нередко имеет место эмоциональная неустойчивость. Изменение настроения объясняется, в основном, характером синтеза нейротрансмиттеров (частично снижается уровень β -эндорфинов, норадреналина и серотонина). Полагают, что такие изменения негативно влияют на психику [21]. Среди жалоб, предъявляемых больными с КС, особое место принадлежит кардиоваскулярным симптомам, в связи с чем нередко возникает необходимость исключения стенокардии и инфаркта миокарда.

Органические симптомы КС включают в себя атрофические изменения мочеполового тракта, которые отмечаются у 80% женщин через 4–5 лет после наступления менопаузы [12, 22, 23]. При урогенитальных расстройствах отмечаются зуд, кровотечения или диспареуния, повторяющиеся вагинальные инфекции, болезненное и непроизвольное мочеиспускание и пр. Потеря тонуса поддерживающих связок и мышц может вести к опущению и выпадению влагалища и матки [2]. К эстрогензависимым тканям относятся не только мочеполовая система, но и молочные железы, кожа, волосы и ногти. Все они подвержены атрофии, обусловленной генерализованным снижением содержания коллагена в период менопаузы. Наряду с этим в постменопаузе уменьшается толщина кожи со снижением высоты эпителия, уменьшением циркуляции крови, снижением тургора и митотической активности. Указанные атрофические изменения кожи в некоторой степени зависят от дефицита эстрогенов [22].

К поздним, или «хроническим» заболеваниям, возникающим в постменопаузе, относятся заболевания сердечно-сосудистой системы и остеопороз [12, 22].

В литературе, посвященной изучению климактерического периода, до сих пор дискутируется вопрос о том, каков механизм угасания менструальной функции. Интерес медицинской и биологической науки к этому вопросу не ослабевает, так как он может стать ключевым в проблеме изучения продолжительности жизни и качества здоровья в переходном и пожилом возрасте [4].

Возрастные климактерические изменения репродуктивной системы происходят на фоне общих инволютивных нарушений в организме. В физиологическом климактерическом периоде инволютивные процессы в периферических эндокринных железах (яичники, надпочечники, щитовидная железа) и в высших регулирующих центрах репродуктивной системы (РС) возникают одновременно [24]. Полагают, что при патологическом течении переходного периода имеет место рассогласованность в деятельности центрального и периферических звеньев РС [6]. Существует мнение, что в «выключении» менструальной функции РС ведущее значение имеет повышение порога чувствительности гипоталамо-гипофизарного комплекса к действию регулирующих сигналов-гормонов и их метаболитов [25]. Некоторые авторы считают, что это происходит за счет нарушения передачи нервного сигнала из гипоталамических ядер через синаптическую щель в связи с изменением содержания нейротрансмиттеров [6].

Повреждение допаминергической системы может быть одним из факторов, обуславливающих повышение уровня гонадотропинов в процессе старения, так как допамин снижает тоническую секрецию гонадотропинов [26]. С этими данными не согласуются результаты исследований S.Lightman и соавт. [27], которые наблюдали усиление образования лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов после введения допамина. В эксперименте G.Smythe и соавт. [28] установлено, что допамин не оказывает влияния на выделение гонадотропинов. Выявлено также, что при физиологическом климактерии наблюдается снижение содержания норадреналина в гипоталамусе женщин [29].

Важную роль в состоянии гипоталамо-гипофизарной системы играет серотонин. Показано, что он подавляет выработку гонадолиберина и гонадотропинов, стимулирует синтез пролактина (ПРЛ), угнетает синтез тиролиберина. В ряде исследований установлено, что с возрастом происходит снижение содержания серотонина в тканях мозга [30, 31]. Если содержание допамина в гипоталамусе в климактерический период снижается на 85%, то концентрация серотонина уменьшается только на 50%.

Широко распространено мнение, что инволюция РС начинается с яичникового звена [32]. По мнению одних исследователей, она заключается в потере чувствительности яичников к гонадотропинам, другие считают, что в стареющих яичниках утрачивается способность к продукции тестикулярного ингибинпептидного фактора яичников, выборочно снижающего секрецию ФСГ гипофиза и только в высоких концентрациях подавляющего секрецию ЛГ [33].

По данным Н.Д. Фанченко [32], в климактерический период в яичниках нарушается способность к синтезу эстрогенов, что, по мнению морфологов, обусловлено уменьшением числа ооцитов в яичниках с 733 000 в момент рождения до 10 900 в поздний репродуктивный период [6, 12].

Установлена прогрессивная потеря клеточных рецепторов к гонадотропинам в яичниках. Морфологические изменения яичников сопровождаются сначала нарушением ритма месячных, а затем прекращением менструаций, уменьшением величины матки, атрофией в нижнем генитальном и уринарном трактах, признаками общего старения [6, 24]. Процессы, происходящие в яичниках, приводят, по мнению ряда исследователей, к качественным изменениям синтеза стероидных гормонов [6, 32]. Содержание эстрадиола в сыворотке крови уменьшается и колеблется, по данным разных авторов, от 1 до 29 нг/л [32]. Снижается приблизительно на 30% и метаболизм эстрадиола [6].

При изучении содержания прогестерона в крови у женщин в переходном периоде установлено снижение его секреции почти в 2 раза по сравнению с ранней фолликулярной фазой у женщин фертильного возраста [34]. Прогестерон оказывает супрессорное влияние на аркуатный осциллятор гипоталамуса и, таким образом, модулирует характер секреции гонадотропинов [35].

На фоне инволютивных процессов в организме у 35–75% женщин развивается КС. Возникновение КС многие авторы пытались объяснить снижением уровня эстрогенов. Основанием для этого служили тщательные фармакологические исследования, которые показали, что эстрогены действительно вызывают у женщин в период менопаузы улучшение самочувствия [14]. В противоположность этому имеется немало сообщений, что депрессивные состояния, раздражительность, боли в области сердца можно успешно купировать с помощью плацебо. При определении уровня эстрогенов радиоиммунологическими методами у женщин с КС и без него не было установлено статистически достоверных различий [14, 36]. С.Hagen и соавт. [37] на основании результатов обследования 313 женщин в возрасте 45–54 лет сделали вывод, что только два симптома КС – приливы и бессонница – связаны с эстрогенным дефицитом.

Этиология горячих приливов сложна и, возможно, включает в себя нарушение баланса нейротрансмиттеров и нейропептидов, дефицит эстрогенов, снижение уровня β -эндорфина и увеличение уровня нейротензина. Внезапное снижение базовой температуры в терморегуляторном центре приводит к периферической вазодилатации. Следует особо подчеркнуть, что к возникновению приливов приводит не абсолютный плазменный уровень эстрогенов, а степень их изменений. Прилив жара сопровождается повышением уровня ЛГ и тиреотропного гормона (ТТГ) при отсутствии изменений в уровне ФСГ, пролактина и тиреоидных гормонов крови. У больных с КС сохранены суточные ритмы секреции ТТГ с повышением его уровня в ночное время [38].

Как справедливо считает М.Л. Крымская [24], большое значение имеют временная последовательность изменения тех ритмических процессов, к которым приспособился женский организм за 25–30-летний репродуктивный период, и исходное состояние различных звеньев нейроэндокринной и других систем организма.

При снижении концентрации стероидных гормонов яичника наблюдается повышение содержания ФСГ, которое является первым различимым признаком эндокринных изменений в период климактерия и может быть выявлено за несколько лет до наступления менопаузы. Некоторое повышение уровня ФСГ имеет место уже в 34 года, ему может сопутствовать нормальное содержание ЛГ в сыворотке крови [24].

Разница в содержании гормонов гипофиза объясняется тем, что клетки гипофиза, синтезирующие ЛГ и ФСГ, обладают различной чувствительностью к люлиберину и ингибирующему влиянию гонадальных стероидов, а также тем, что скорость метаболизма ЛГ в 10 раз превышает скорость метаболизма ФСГ [27, 39].

После наступления менопаузы наблюдается повышение уровней гонадотропинов: ЛГ – в 3 раза, ФСГ – в 14 раз по сравнению с пременопаузальным периодом [40]. При этом средний уровень ЛГ составляет 36,7 мМЕ/мл, ФСГ – 40,9 мМЕ/мл [41]. Секреция ЛГ и ФСГ носит пульсирующий характер и на высоте импульса уровень ФСГ становится равным 85–115 мМЕ/мл, уровень ЛГ – 60–90 мМЕ/мл [42]. Уровень ЛГ достигает максимума через 2–3 года после менопаузы, в этих пределах он сохраняется в течение 10 лет, а затем постепенно снижается [6]. Однако существует и другое мнение. При обследовании 253 женщин в возрасте от 40 до 70 лет в зависимости от времени после последнего маточного кровотечения было установлено возрастание уровня ФСГ и ЛГ даже через 5–9 лет после менопаузы [14]. Для клиницистов представляют интерес данные о зависимости между особенностями течения КП и содержанием гонадотропных гормонов гипофиза. С.Hagen [37] установил, что у женщин с КС уже в пременопаузе отмечается высокий уровень ЛГ и ФСГ. Аналогичные сведения приводят и другие исследователи [9, 11]. Эти же авторы отметили у женщин с выраженной головной болью более высокий уровень ЛГ и ФСГ, чем у здоровых женщин. В.П. Сметник [40], Я.З. Зайдиева [9] выявили более значительное повышение уровня ФСГ, чем уровня ЛГ, в крови женщин с КС. Констатирована обратная зависимость между приливами, а следовательно, и тяжестью течения синдрома, содержанием ЛГ и величиной индекса ЛГ/ФСГ, который может быть критерием оценки степени тяжести КС: чем ниже индекс ЛГ/ФСГ, тем тяжелее протекает заболевание [11, 22, 40].

Известно, что базальный уровень любого гормона в крови определяется частотой его импульсной или постоянной секреции. В этой связи представляют интерес данные L. Nilsson [43] о флюктуирующих (больших) выбросах гонадотропинов на фоне ановуляции как переходном этапе от нормальной базальной секреции при сохраненном цикле к монотонно повышенной – при выключении функции яичников.

Результаты исследований С.В. Бескровного [44] свидетельствуют о том, что флюктуирующий тип расстройства секреции гонадотропных гормонов является типичным для возрастного выключения функции яичников. Начинаясь еще при сохраненном цикле, флюктуирующая секреция захватывает весь перименопаузальный период. С этой позиции переходный период женщины следует рассматривать как частный случай ановуляции яичникового генеза. Универсальный гормональный профиль перименопаузального периода должен быть дополнен еще одним компонентом – этапом флюктуирующей секреции гипофизарных гормонов, отражающим степень нейрогипоталамических расстройств.

Интенсивность и продолжительность данного этапа коррелирует с клиническими проявлениями ранних климактерических расстройств.

Мы полагаем также, что представляет интерес изучение концентрации ПРЛ. Продукция ПРЛ находится под постоянным контролем гипоталамуса, продуцирующего как дофамин, ингибирующий секрецию ПРЛ, так и серотонин, активизирующий его выработку [45]. ЭОП (эндогенные опиоидные пептиды) также стимулируют секрецию ПРЛ [25]. Однако Н.Д. Фанченко [32] полагает, что содержание ПРЛ в крови должно быть неизменным во все возрастные периоды, и его повышение в любом возрасте является сигналом развития патологического процесса.

Результаты экспериментальных исследований, проведенных на старых и молодых крысах, у которых изучалось содержание в крови ПРЛ до и после овариэктомии, позволили установить повышение уровня ПРЛ после овариэктомии в обеих группах, но снижение содержания гормона в последующие дни было отмечено только у молодых животных. Автор объясняет этот факт возрастным нарушением способности лактофоров гипофиза к захвату допамина гипоталамического происхождения и к инкорпорированию его в секреторные гранулы, что и способствует повышению уровня ПРЛ [46].

В противоположность изложенному, S. Rosenberg и соавт. [47] на основании клинических исследований установили, что в климактерический период происходит снижение уровня ПРЛ в связи с тем, что исчезает стимулирующий его выработку эффект эстрогенов. Последние увеличивают число митозов в лактофорах гипофиза. Аналогичные результаты получены М.Л. Крымской [24]. При сравнении содержания ПРЛ в сыворотке крови женщин РП и здоровых женщин в постменопаузе было установлено статистически достоверное снижение уровня ПРЛ. При введении эстрогенов женщинам в постменопаузе было отмечено повышение уровня ПРЛ, что позволило авторам установить свойственную физиологическому климактерическому периоду закономерность – сниженный уровень ПРЛ при низком уровне эстрадиола [9].

При климактерии, осложненном КС, содержание ПРЛ в сыворотке крови повышается в 1,7 раза [36], в 2–2,3 раза [6, 11]. При гиперпролактинемии часто встречаются формы КС, сопровождающиеся артериальной гипертензией и симпатико-адреналовыми кризами [30, 45].

C. Hagen [37] при обследовании 313 женщин с КС обнаружил повышение содержания ПРЛ у женщин с депрессией. Автор высказал предположение, что у этих женщин снижена гипоталамическая дофаминергическая активность.

В.П. Сметник [6], Т.Х-М. Хашаева [11] отметили положительную корреляционную связь между повышением уровня ПРЛ и такими симптомами, как боли в области сердца, повышенная раздражительность. По мнению U.Bohnet и соавт. [48], повышенная секреция ПРЛ может быть маркером субклинических форм гипотиреоза.

В процессе возрастной перестройки наблюдается постепенное снижение интенсивности обменных процессов в организме женщины, которое в определенной степени связано с изменением состояния щитовидной железы и направлено на увеличение продолжительности жизни [9]. Симптоматика при возрастной инволюции и при гипотиреозе имеет много общих черт, в связи с чем существовало мнение, что именно понижение функции щитовидной железы и играет главную роль в процессе старения [11].

В литературе нет единого мнения об изменениях функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы в процессе возрастной перестройки РП системы. В перименопаузе прогрессирует инволюция щитовидной железы и постепенно усиливаются признаки гипотиреоза [32]. Что касается ТТГ, то клиническими исследованиями установлено уменьшение его содержания в крови женщин в климактерический период [40].

Сравнительные исследования содержания ТТГ у женщин при физиологическом и патологическом течении климактерии позволили установить, что содержание ТТГ при физиологическом климактерии снижается в 1,5 раза, что расценивается как один из адаптационных механизмов в процессе старения [9, 11, 40]. При КС отмечается увеличение содержания ТТГ в 2–2,3 раза, что, по мнению этих авторов, является отражением неадекватной функциональной перестройки гипоталамических центров на фоне возрастного снижения деятельности яичников.

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о том, что патологическое течение климактерического периода сопровождается как изменением функции центрального и периферических звеньев РС, так и нарушением согласованности их деятельности.

Литература

1. Barrett-Connor E. Epidemiology and the menopause: a global overview. Abstracts, II congress of the European menopause society, Spain. 1992; 5.
2. Barry G.W. Society, the menopause and hormone replacement therapy. Postgraduate Medicine, A Special Report 1990; 9–13.
3. Грезер Т., Циммерман Т., Шредер И. и др. Тенденции и перспективы гормонозамещения в период постменопаузы. Pharmedicum 1993; 1: 6–9.
4. Li S., Lanuza D., Gulanick M. et al. Perimenopause: the transition into menopause. Health Care Women Int 1996; 17: 4: 293–306.
5. Whitehead M.I., Whitcroft S.J., Hillard T.C. An Atlas of the Menopause. The Parthenon Publishing Group 1993; 93.
6. Сметник В.П., Ткаченко Н.М., Глезер Г.А. и др. Климактерический синдром. М: Медицина 1988; 282.
7. Stuenkel C.A. Perimenopause. Curr Ther Endocrinol Metab 1997; 6: 270–274.
8. Вихляева Е.М. Климактерический синдром. В кн.: «Гинекологическая эндокринология» К.Н. Жмакина (ред.). М: Медицина 1980; 396–436.

9. Зайдиева Я.З. Гормонопрофилактика и коррекция системных нарушений у женщин в перименопаузе: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1997; 36.
10. Le Voeuf F.J., Carter S.G. Discomforts of the perimenopause. *J Obstet Gynec Neonatal Nurs* 1996; 25: 2: 173–180.
11. Хашаева Т.Х., Омаров С.-М.А. Климактерический синдром у многорожавших женщин. Махачкала 1993; 174.
12. Вихляева Е.М. Климактерический синдром. В кн.: «Руководство по эндокринной гинекологии». Под ред. Е.М. Вихляевой. М: МИА 1998; 603–650.
13. Nachtigall L.E., Nachtigall M.J. The perimenopause and vasomotor symptoms. *Postgraduate Medicine A Special Report* 1990; 5–7.
14. Velde E.R., Van Leu Sden H.A. Hormone treatment for the climacteric: alleviation of symptoms and prevention of postmenopausal disease. *Lancet* 1994; 343: 12: 654–657.
15. Балан В.Е. Эпидемиология климактерического синдрома. *Акуш гин* 1995; 3: 5–9.
16. Groenveld F.P., Varemans F.P., Varentsen R., Dokter H.J., Drogendijk A.C., Hoes A.W. Vasomotor symptoms and well-being in the climacteric years. *Maturitas* 1996; 23: 3: 293–299.
17. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Каппушева Л.М. Постменопауза. Физиология и патология. *Вестн Рос ассоц акуш гин* 1998; 2: 45–49.
18. Sulak P.J. The perimenopause: a critical time in a woman's life. *J Fertil Menopausal Stud* 1996; 41: 2: 85–89.
19. Avis N.E., Brambilla D., McKinlay S.M., Vass K. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts women's Health Study. *Ann Epidemiol* 1994; 4: 3: 214–220.
20. Schmidt P.J., Roca C.A., Bloch M., Rubinow D.R. The perimenopause and affective disorders. *Semin Reprod Endocrinol* 1997; 15: 1: 91–100.
21. Gennazzani A.R., Petraglia F., Mercuri N. Effect of steroid hormones and antihormones on hypothalamic beta-endorphin concentrations in intact and castrated female rats. *J Endocrinol Invest* 1990; 13: 91–96.
22. Менопаузальный синдром (клиника, диагностика, профилактика и ЗГТ). Под ред. В.И. Кулакова. М: 1996; 64.
23. Nilsson K., Risberg B., Heimer G. The vaginal epithelium in the postmenopause – cytology, histology and pH as methods of assessment. *Maturitas* 1995; 21: 1: 51–56.
24. Крымская М.Л. Климактерический период. М: Медицина 1989; 329.
25. Бабичев В.Н. Нейроэндокринология репродуктивной системы. *Пробл эндокринологии* 1998; 1: 3–13.
26. Lichella L., Falaschi P., Fioretti P. Effects of different dopamin agonists and antagonists on postmenopausal hot flushes. *Maturitas* 1986; 8: 3: 229–237.
27. Lightman S.L., Jacobs A.S., Maguire A.K. Down regulation of gonadotropic secretion in postmenopausal women by a superactive LGRH analogue: Lack of effect on menopausal flushing. *Br J Obstet Gynec* 1982; 89: 977–980.
28. Smythe G.A., Grunstein H.S., Bradshaw J.E. et al. Relation – ships between brain noradrenergic activity and blood glucose. *Nature* 1984; 7: 182–186.
29. Palkovits M. Neurotransmitter and Neurohormone distributions in central nervous system. *Folia endocrinol Jap* 1982; 58: 272–274.
30. Серов В.И., Кожин А.А., Сабуров Х.С. Нейроэндокринные нарушения менструального цикла. Ташкент: Медицина 1984; 123.
31. Reiter R. The pineal gland: an intermediary between the environment and the endocrine system. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 78: 572–579.
32. Фанченко Н.Д. Возрастная эндокринология репродуктивной системы женщины: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М 1988; 29.
33. Findlay J. The nature of inhibin and its use in the regulation of fertility and diagnosis of infertility. *Fertil Steril* 1986; 48: 5–6: 770–783.
34. Довганский Г.А. Клинико-эндокринологическая характеристика женщин в климактерическом периоде: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Кишинев 1986; 13.
35. Salvat J., Jolles C. Progesterone, Progestagen in premenstrual syndrome, the perimenopause and the menopause. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1995; 17: 84: 3: 170–175.
36. Бугарева Л.Б. Клинико-гормональные особенности климактерического синдрома: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1988; 16.
37. Hagen C., Christiansen C., Christiansen M.C. Climacteric symptoms, fat mass and plasma concentration of LH, FSH, PRL, oestradiol-17b and androstendione in early postmenopausal period. *Br J Obstet Gynec* 1987; 101: 87–92.
38. Baider D., Mashiach S., Serr D.M., Ben-Rafael Z. Endocrinological basis of hot flushes. *Obstet Gynec Surv* 1989; 44: 7: 495–499.
39. Piva F., Lanisi M., Martini L. Studies on the differential control of the LH and FSH Release. *The Menopause: Clinical,*