

*На правах рукописи*

Локтионова Анна Сергеевна

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ДИАГНОСТИКА  
ЦЕНТРАЛЬНОГО ГИПОГОНАДИЗМА У ЖЕНЩИН**

**14.01.02 – Эндокринология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Москва – 2022**

Работа выполнена в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, доцент **Иловайская Ирэна Адольфовна**

**Научный консультант:**

Доктор биологических наук, доцент **Нефедова Лидия Николаевна**

**Официальные оппоненты:**

**Гринева Елена Николаевна** доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова», директор института эндокринологии

**Астафьева Людмила Игоревна** доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач – эндокринолог, ведущий научный сотрудник

**Ведущая организация:**

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «08» июня 2022 года в 12:00 на заседании Диссертационного совета Д 208.071.05 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в медицинской библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/2 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России <http://www.rmapo.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета

**Самсонова Любовь Николаевна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Центральный гипогонадизм, или гонадотропная недостаточность – синдром, характеризующийся снижением уровней периферических половых стероидов, которое происходит вследствие нарушений функционирования центральных звеньев репродуктивной оси – гипоталамуса и гипофиза. Некомпенсированная гонадотропная недостаточность, как изолированная, так и в сочетании с другими составляющими гипопитуитаризма, является независимым фактором повышения риска смерти [Tomlinson J. W. et al., 2001; Sherlock M. et al., 2009]. Частота гипопитуитаризма по данным разных источников составляет около 0,45 на 1000 человек [Fleseriu M. et al., 2016].

Сочетание гипоэстрогенной аменореи с низкими/нормальными уровнями гонадотропинов, при исключении других причин аменореи – основные характеристики центрального гипогонадизма у женщин. Распространенность аменореи, не связанной с беременностью или грудным вскармливанием, составляет примерно 3-5% среди женщин репродуктивного возраста [Meczekalski B. et al., 2014; Pettersson F., Fries H., Nillius S. J., 1973]; расстройствами работы центральных звеньев гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси – гипоталамуса и гипофиза – обусловлены около трети случаев вторичной аменореи [Чернуха Г. Е. с соавт., 2018].

Центральный гипогонадизм может формироваться как на фоне органического поражения хиазмально-селлярной области – в этом случае диагноз устанавливается благодаря визуализирующим методам, так и при интактном состоянии этого региона головного мозга. При отсутствии органического поражения центральный гипогонадизм становится диагнозом исключения [Gordon C. M. et al., 2017; Fleseriu M. et al., 2016], и в качестве диагностических критериев указываются «сниженные» или «низконормальные» уровни гонадотропинов [Boehm U. et al., 2015; Gordon C. M. et al., 2017].

На сегодняшний день в качестве генетической причины ЦГ на фоне интактного состояния хиазмально-селлярной области описаны мутации примерно 80 генов [Good D. J., 2021], однако до 50% случаев все же остаются без выявленной генетической причины [Cassatella D. et al., 2018; Stamou M. I., Georgopoulos N. A., 2018]. В то же время исследования с использованием секвенирования генов дороги и не распространены в широкой практике.

### **Степень разработанности темы исследования**

В ряде работ было показано отсутствие физиологических пиков секреции ЛГ у женщин с центральным гипогонадизмом [Reame N. E. Et al., 1985; Stamatiades G. A., Kaiser U. B., 2018; Иловойская И.А. с соавт., 2008]. В указанных исследованиях применяется метод многократного забора крови для исследования уровней гонадотропинов, длительность и трудоемкость

которого препятствует его широкому применению. В литературе описаны стимуляционные пробы для диагностики расстройства импульсной секреции гонадотропинов. В исследовании с участием мужчин с центральным гипогонадизмом, проводилась проба с внутримышечным введением 0,1 мг аналога гонадолиберина короткого действия: у 90% пациентов с ЦГ уровень ЛГ через 1 час после введения не превышал 4 МЕ/л [Мао J.-F., 2018]. На данный момент протокол проведения этой пробы при диагностике ЦГ у женщин не утвержден, как и диагностически значимые стимулированные уровни гонадотропинов.

На сегодняшний день генетическая диагностика ЦГ реализуется в коммерческих лабораториях, но нет четких показаний к проведению этого анализа, и интерпретация результатов затруднена. Кроме того, большое количество генов, ответственных за ЦГ, имеют экспрессию в крови, но исследований взаимосвязи количества мРНК с наличием ЦГ нет.

Резюмируя, можно заключить, что диагностика ЦГ без органического поражения ХСО на сегодняшний день является весьма трудной задачей. Учитывая медицинскую и социальную значимость проблемы ЦГ у женщин репродуктивного возраста, существует необходимость разработки алгоритма диагностики данного состояния.

#### **Цель исследования**

Разработать дифференцированный подход к диагностике центрального женского гипогонадизма и внедрить алгоритм персонализированной диагностики этого состояния.

#### **Задачи исследования**

1. Выявить значимые для диагностики центрального женского гипогонадизма показатели базальных уровней гонадотропинов.
2. Изучить особенности гормональных профилей пациенток с центральным гипогонадизмом.
3. Определить диагностическую ценность стимуляционной пробы с аналогом гонадолиберина (трипторелин) в диагностике центрального гипогонадизма у женщин.
4. Изучить показатели количественной экспрессии генов *GNRH1*, *GNRHR*, *PROK2*, *CHD7*, *WDR11* и *DUSP6* при центральном гипогонадизме у женщин, оценить диагностическую значимость уровней экспрессии этих генов.
5. Разработать алгоритм персонализированной диагностики центрального гипогонадизма у женщин.

#### **Объект и предмет исследования**

Объектом исследования являются пациентки с центральным гипогонадизмом на фоне органического поражения хиазмально-селлярной области (группа органического ЦГ) или без него (группа идиопатического

ЦГ). Предмет исследования – разработка алгоритма диагностики центрального гипогонадизма у женщин.

### **Научная новизна**

Впервые выявлено, что базальные уровни гонадотропинов имеют высокую диагностическую ценность для подтверждения диагноза центрального гипогонадизма у женщин.

Установлено, что для центрального гипогонадизма на фоне органического поражения хиазмально-селлярной области дополнительным гормональным критерием является снижение уровней андрогенов, а для центрального гипогонадизма на фоне интактного состояния хиазмально-селлярной области – снижение уровня пролактина.

Установлено, что при идиопатическом центральном гипогонадизме в ходе пробы с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона короткого действия высокой диагностической ценностью обладает значение стимулированного уровня ЛГ.

Показано, что при центральном гипогонадизме без органического поражения хиазмально-селлярной области по сравнению со здоровыми женщинами отмечается значимое повышение экспрессии мРНК генов *PROK2*, *WDR11* и *DUSP6*, продукты которых участвуют в становлении и функционировании репродуктивной оси.

Впервые разработан и внедрен алгоритм персонализированной диагностики центрального гипогонадизма у женщин, включающий определение базальных уровней гонадотропинов, дополнительных гормональных критериев, стимулированных в ходе пробы с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона уровней гонадотропинов, а также количественной экспрессии репродуктивно заинтересованных генов.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Разработана научная концепция тактики обследования пациентов, которая делает возможным получение информации, необходимой для обоснованной персонифицированной диагностики центрального гипогонадизма в каждом случае.

Решена научная задача использования данных гормонального обследования для постановки диагноза: доказано, что определенные базальные уровни гонадотропинов могут быть использованы как в диагностике центрального гипогонадизма, так и при дифференциальной диагностике его различных форм.

Выявлены дополнительные гормональные показатели (общий тестостерон и ДГЭАС для центрального гипогонадизма на фоне органического поражения хиазмально-селлярной области, уровень пролактина – для идиопатического центрального гипогонадизма), для

обоснованной персонифицированной диагностики причин гипоестрогенной аменореи у женщин репродуктивного возраста.

Доказано, что использование стимуляционной пробы с аналогом ГнРГ и количественного исследования генной экспрессии при обследовании позволяет повысить точность диагностики и решает задачу научного обоснования диагноза в сомнительных случаях.

Данные гормонального обследования, рекомендованные разработанным алгоритмом, являются специфичными и чувствительными ориентирами для того, чтобы заподозрить и далее подтвердить диагноз ЦГ. Алгоритм диагностики прост в применении, помогает определить последовательность применения диагностических методов, а также дополняет диагностические критерии центрального гипогонадизма и позволяет систематизировать обследование пациенток с гипоестрогенной аменореей.

### **Методология и методы исследования**

Методологической особенностью исследования является дифференцированный персонализированный подход к диагностике центрального гипогонадизма у женщин. Были использованы методы общеклинического обследования (осмотр, опрос), лабораторные методы: определение гормональных показателей, генетические исследования. Для обработки полученных результатов применялся статистический метод с использованием средств программ Microsoft Office Excel (пакет Office 365 от 2020г.) и GraphPad Prism версии 8.0.1. Полученные в ходе статистического анализа данные легли в основу разработанного алгоритма, позволяющего индивидуализировать подход к диагностике и дифференциальной диагностике женского центрального гипогонадизма.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Установлено, что уровни лютеинизирующего гормона  $<2,36$  МЕ/л и фолликулостимулирующего гормона  $<5,08$  МЕ/л, исследованные хемилюминисцентным методом, свидетельствуют о наличии центрального гипогонадизма у женщин с гипоестрогенной аменореей с высокими чувствительностью и специфичностью, что делает возможным использование их в качестве диагностических критериев этого заболевания.
2. Показано, что уровни лютеинизирующего гормона  $<1,95$  МЕ/л и фолликулостимулирующего гормона  $<4,22$  МЕ/л в сочетании с уровнями общего тестостерона  $<0,69$  нмоль/л и дегидроэпиандростерон-сульфата  $<3$  мкмоль/л с высокими чувствительностью и специфичностью указывают на наличие центрального гипогонадизма на фоне органического поражения хиазмально-селлярной области и могут быть использованы как

критерий установления этого диагноза у женщин с гипоестрогенной аменореей.

3. Обосновано, что в сомнительных случаях, при уровнях лютеинизирующего гормона  $>2,36$  МЕ/л и фолликулостимулирующего гормона  $>5,08$  МЕ/л, но в пределах референсных значений, а также при отсутствии органического поражения хиазмально-селлярной области повысить точность диагностики идиопатического центрального гипогонадизма и научно обосновать диагноз могут стимуляционная проба с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона короткого действия трипторелином, обладающая высокой прогностической ценностью, и метод количественной экспрессии генов *PROK2*, *WDR11* и *DUSP6*.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации «Персонализированная диагностика центрального гипогонадизма у женщин» соответствуют паспорту специальности 14.01.02 – «Эндокринология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, а именно п. 3 «Цитогенетика эндокринных заболеваний: идентификация генов гормонов, генов рецепторов гормонов и генов других молекул, идентификация генетических дефектов, обуславливающих развитие эндокринных заболеваний. Выявление молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к эндокринным болезням, разработка методов прогнозирования и ранней диагностики эндокринных заболеваний», п.4 «этиология и патогенез эндокринных заболеваний, клинические проявления, методы диагностики заболеваний эндокринной системы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушения гормональной регуляции».

#### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность результатов диссертационного исследования определяется достаточной выборкой (78 пациентов и 68 добровольцев контрольной группы), использованием современных лабораторных, генетических и статистических методов исследования и анализа.

Проведение диссертационного исследования было одобрено независимым комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского (протокол № 2 от 11.02.2020). Апробация работы состоялась на совместной конференции научных и клинических подразделений ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского (протокол заседания ученого совета № 13 от 31.08.2021 г.).

Результаты работы доложены и обсуждены на конференциях «ISGE World Congress 2016» (Италия, Флоренция 2-5 марта 2016г.), 4th EYES (European Young Endocrine Scientists) Meeting (Россия, Москва, 22-24

сентября 2016г.), 19th European Congress of Endocrinology (Португалия, Лиссабон, 20-23 мая 2017г.), ISGE World Congress 2018 (Италия, Флоренция 7-10 марта 2018г.), Международный молодежный форум «Ломоносов 2019» (Россия, Москва, 10-13 апреля 2019г.), 22nd European Congress of Endocrinology (e-ECE 2020, online-конференция, 5-9 сентября 2020г.), ISGE World Congress 2020 (online-конференция 4-7 декабря 2020г.), 23rd European Congress of Endocrinology (e-ECE 2021, online-конференция, 22-26 мая 2021г.).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты работы внедрены и применяются в клинической работе для ведения пациенток с центральным гипогонадизмом в ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского» (акт внедрения от 13.09.2021г.). Кроме того, результаты исследования внедрены в учебный процесс и применяются при обучении слушателей на кафедре эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского» (акт внедрения от 30.07.2021г.).

### **Личный вклад автора**

Автор работы самостоятельно осуществила анализ российских и зарубежных источников литературы по теме диссертационной работы, сформулировала цель и задачи научного исследования. Автору принадлежит определяющая роль в выполнении протокола исследования, систематизации и обработке полученных данных, обосновании выводов и практических рекомендаций. Автором самостоятельно проанализированы и подготовлены к публикации основные полученные результаты работы. Также автор неоднократно представляла результаты работы на российских и международных конференциях.

### **Публикации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 15 печатных работ, из них 6 – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК, в том числе 3 работы в изданиях, индексируемых в Scopus или Web of Science, имеется 2 патента на изобретение.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 104 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы; иллюстрирована 28 рисунками, содержит 19 таблиц; список литературы включает 123 источника, из них 13 отечественных и 110 иностранных.



## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В работе представлены результаты обследования 146 женщин, наблюдавшихся в отделении терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, которые были распределены на следующие группы:

группа 1 (идиопатический центральный гипогонадизм, далее «идиопатический ЦГ»): 46 пациенток с центральным гипогонадизмом на фоне интактного состояния хиазмально-селлярной области в возрасте от 18 до 45 лет (Me 23 [Q21; Q29]);

группа 2 (центральный гипогонадизм вследствие органических патологий, далее «органический ЦГ»): 32 пациентки с центральным гипогонадизмом на фоне органических поражений хиазмально-селлярной области в возрасте от 18 до 45 лет (Me 29 [Q23; Q37]);

группа 3 (контрольная, далее «контроль»): 68 практически здоровых женщин с регулярным овуляторным менструальным циклом в возрасте от 19 до 45 лет (Me 23 [Q23; Q27]).

Критерии включения в группы идиопатического ЦГ и органического ЦГ (группы пациентов 1 и 2):

1. Наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании
2. Возраст от 18 до 45 лет, женский пол
3. Аменорея на фоне гипоэстрогемии: первичная или вторичная (более 6 месяцев)
4. Отсутствие органического поражения органов мочеполовой системы по данным УЗИ малого таза
5. Уровни гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ) в плазме крови в пределах или ниже референсных значений
6. Наличие МРТ-исследования гипоталамо-гипофизарной области головного мозга с контрастированием
7. Компенсация других видов тропной недостаточности (при наличии)
8. Отсутствие сопутствующей тяжелой соматической патологии.

Критерии включения в группу контроля (группу 3):

1. Наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании
2. Возраст от 18 до 45 лет
3. Регулярный овуляторный менструальный цикл
4. Отсутствие приема комбинированных оральных контрацептивов и других гормональных препаратов не менее 12 месяцев до включения
5. Отсутствие сопутствующей тяжелой соматической патологии

### Критерии невключения в исследование:

1. Наличие любой гормонально-активной опухоли на момент включения в исследование
2. Наличие сопутствующей тяжелой соматической патологии
3. ИМТ  $\leq 17,5$  кг/м<sup>2</sup>
4. Гиперпролактинемия
5. Гиперандрогенемия
6. Гипергонадотропный гипогонадизм

Пациенткам проводилось клиническое обследование, включающее в себя осмотр, измерение артериального давления, вычисление индекса массы тела, сбор анамнеза. Общая характеристика включенных в исследование женщин представлена в таблице 1.

Таблица 1

#### Характеристика включенных в исследование групп пациенток

Показатель диапазон значений, Me [Q1;Q3]	Идиопатический ЦГ (группа 1) n=46	Органический ЦГ (группа 2) n=32	Контроль (группа 3) n=68	Достоверность различий
Характеристики			Соматически здоровы, регулярный овуляторный МЦ	
Первичная/вторичная аменорея (n) %	10/36 27,7/ 72,3	11/20 55/45	НП	
Возраст (годы)	18 - 45 23 [21; 29]	18 - 45 29,5 [23; 39]	19 - 45 23 [23; 27]	$p_{k-w}=0,0492^*$ $p_{1,2}=0,0244$ $p_{2,3}=0,0498$ $p_{1,3}=0,3521$
ИМТ, (кг/м <sup>2</sup> )	17,6 – 25 20 [19; 21,2]	18,5 - 37 23,9 [20; 27,5]	17,6 – 31 21 [19; 23]	$p_{k-w}=0,0019^*$ $p_{1,2}=0,0006^+$ $p_{2,3}=0,0158^+$ $p_{1,3}=0,0852$

\*  $p < 0,05$ , статистически значимые различия при сравнении трех независимых групп методом Краскела-Уоллеса

+  $p < 0,0167$ , статистически значимые различия при апостериорных сравнениях критерием Манна-Уитни с поправкой Бонферрони

НП – не применимо

Участницам исследования было проведено исследование сывороточных уровней следующих гормонов: лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (ПРЛ), эстрадиола (Е2), тестостерона (Т), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС), глобулина связывающего половые гормоны (ГСПГ), тироксина свободного (Т4св.) и тиреотропного гормона (ТТГ). Указанные показатели измерялись хемилюминесцентным иммунным анализом с использованием

парамагнитных частиц на автоматическом иммунохимическом анализаторе Beckman Coulter, Inc. UniCell DxI 800, USA. Женщинам, составившим группу контроля, исследование гонадотропинов, половых стероидов, пролактина, ГСПГ проводилось на 3-7 день менструального цикла.

Для определения функционального резерва гипофиза 24 пациенткам с ЦГ без органического поражения, 11 пациенткам группы органического поражения и 18 здоровым женщинам была проведена проба с подкожным введением трипторелина.

Методика проведения пробы с аналогом гонадолиберина:

1. взятие крови из кубитальной вены для анализа на ЛГ и ФСГ;
2. подкожное введение 1 мл раствора, содержащего 0,1 мг трипторелина (в подкожно-жировую клетчатку околопупочной области передней брюшной стенки);
3. через 240 минут (4 часа) после введения трипторелина повторное взятие крови из кубитальной вены для анализа уровней стимулированных ЛГ и ФСГ.

Помимо базальных и стимулированных (через 240 минут после подкожного введения трипторелина) уровней гонадотропинов, оценивали относительный прирост их стимулированных уровней, расчет проводили следующим образом:

$$\text{Относительный прирост ЛГ} = \frac{\text{Стимулированный уровень ЛГ (МЕ/л)}}{\text{Базальный уровень ЛГ (МЕ/л)}}$$

$$\text{Относительный прирост ФСГ} = \frac{\text{Стимулированный уровень ФСГ (МЕ/л)}}{\text{Базальный уровень ФСГ (МЕ/л)}}$$

А также оценивали прирост гонадотропинов в процентах; расчет проводился следующим образом:

$$\text{Прирост ЛГ (\%)} = \frac{\text{Стимулированный уровень ЛГ (МЕ/л)} - \text{Базальный уровень ЛГ (МЕ/л)}}{100\%}$$

$$\text{Прирост ФСГ (\%)} = \frac{\text{Стимулированный уровень ФСГ (МЕ/л)} - \text{Базальный уровень ФСГ (МЕ/л)}}{100\%}$$

Исследование мРНК репродуктивно заинтересованных генов было проведено 15 женщинам из группы пациентов идиопатического ЦГ и 20 здоровым женщинам из группы контроля. Для анализа использовались лейкоциты венозной крови пациенток. Венозную кровь забирали из подкожной кубитальной вены. Тотальную РНК выделяли из лейкоцитов периферической крови, которые осаждали при центрифугировании 30–40 мин при 1000 g в градиенте плотности фикола [Boyum A., 1974]. РНК выделяли при помощи набора ExtractRNA (“Евроген”, Россия), согласно протоколу фирмы. Обратную транскрипцию проводили с помощью набора

реактивов MMLV RT kit (“Евроген”, Россия). Уровни транскрипции исследуемых генов определяли методом ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ). В качестве референсных использовали гены *ACTB*, *UBC*, *RPLP0*. Обработку результатов ПЦР проводили с помощью пакета программ Bio-Rad CFX Manager (версия 1.6.541.1028).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью средств Microsoft Office Excel (пакет Office 365 от 2020г.) и пакета программы GraphPad Prism версии 8.0.1 с использованием непараметрических методов статистики. Результаты представлены в виде «медиана (Me) [интерквартильный размах Q25; Q75]». Для определения статистической значимости различий переменных двух независимых групп использовался U-тест Манна-Уитни, при сравнении трёх независимых групп – метод Краскела-Уоллиса. Для анализа чувствительности и специфичности диагностически значимых порогов отсечения показателей использовался ROC-анализ. За критический уровень значимости при проверке гипотез был принят  $p < 0,05$ . При апостериорных попарных сравнениях с помощью критерия Манна-Уитни использовалась поправка Бонферрони, критический уровень значимости был принят  $p = 0,05/3 = 0,0167$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Характеристики гормональных профилей пациенток с центральным гипогонадизмом

Результаты исследований базальных уровней гормонов пациенток и контрольной группы представлены в таблице 2. Базальные уровни ЛГ и ФСГ были значимо ниже в обеих группах пациенток по сравнению с контролем; более того, у пациенток с органическим ЦГ зафиксированы достоверно более низкие уровни гонадотропинов, чем в группе ЦГ с интактной ХСО (рис. 1 и 2 на стр. 13). При органическом ЦГ страдает количество и/или качество гонадотрофов, при идиопатическом ЦГ может частично сохраняться их функциональная активность. Различия патогенеза изучаемого заболевания отражаются на базальных уровнях гонадотропинов, что может быть использовано для диагностики того или иного варианта ЦГ у женщин.

Таблица 2

Базальные уровни гормонов у участниц исследования

Показатель диапазон значений, Me [Q1;Q3]	Идиопатический ЦГ (группа 1) (n=46)	Органический ЦГ (группа 2) (n=32)	Контроль (группа 3) (n=68)	Достоверность различий между группами
ЛГ (МЕ/л)	0,09 – 7,4 0,735 [0,213; 1,46]	0,09 – 3,7 0,25 [0,09; 1,05]	1,2 – 12,92 4,9 [3,47; 7,23]	$p_{k-w} < 0,0001^*$ $p_{1,2} = 0,0277$ $p_{1,3} < 0,0001^+$ $p_{2,3} < 0,0001^+$

ФСГ (МЕ/л)	0,05 – 8,7 3,73 [0,825; 5,16]	0,1 – 5,1 1,1 [0,675; 1,725]	3 – 11,51 6,14 [5,18; 7,22]	$p_{k-w} < 0,0001^*$ $p_{1,2} = 0,0017^+$ $p_{1,3} < 0,0001^+$ $p_{2,3} < 0,0001^+$
Эстрадиол (пмоль/л)	18 – 449 72 [40; 88,4]	12 – 372 50 [34,5; 77,75]	52 – 616 171,5 [114,25; 230,3]	$p_{k-w} < 0,0001^*$ $p_{1,2} = 0,2377$ $p_{1,3} < 0,0001^+$ $p_{2,3} < 0,0001^+$
Тестостерон (нмоль/л)	0,3 – 2,97 1 [0,7; 1,52]	0,09 – 1,7 0,1 [0,09; 0,6]	0,4 – 2,6 1,1 [0,81; 1,49]	$p_{k-w} < 0,0001^*$ $p_{1,2} < 0,0001^+$ $p_{1,3} = 0,7611$ $p_{2,3} < 0,0001^+$
ДГЭА-С (мкмоль/л)	1,46 – 11,48 6,57 [3,515; 7,685]	0,09 – 8,49 0,173 [0,09; 1,525]	1,3 – 15,61 5,95 [4,63; 7,11]	$p_{k-w} < 0,0001^*$ $p_{1,2} < 0,0001^+$ $p_{1,3} = 0,7661$ $p_{2,3} < 0,0001^+$
ГСПГ (нмоль/л)	22 – 243 78,9 [43,65; 104,3]	18,8 – 235,7 67,05 [44; 88,1]	21,8 – 128,4 72,2 [52; 87,96]	$p_{k-w} = 0,7455$
Пролактин (мМЕ/л)	52,2 – 516 175 [111,5; 233,5]	26 – 589 233 [123,25; 420]	60 – 657 266 [205,5; 397,25]	$p_{k-w} = 0,0003^*$ $p_{1,2} = 0,0502$ $p_{1,3} < 0,0001^+$ $p_{2,3} = 0,4030$
Т4 св. (пмоль/л)	8,39 – 19,6 12,48 [11,5; 14,15]	7,6 – 19 12,1 [9,86; 13,3]	8,4 – 17 12,9 [11,7; 14]	$p_{k-w} = 0,1578$
ТТГ (мкЕд/мл)	0,77 – 4,7 1,75 [1,195; 2,57]	0,009 – 5,07 0,8945 [0,058; 1,54]	0,4 – 5,5 1,5 [0,9; 2,48]	$p_{k-w} = 0,0015^*$ $p_{1,2} = 0,0005^+$ $p_{1,3} = 0,1456$ $p_{2,3} = 0,0058^+$

\*  $p < 0,05$ , статистически значимые различия при сравнении трех независимых групп методом Краскела-Уоллеса

+  $p < 0,0167$ , статистически значимые различия при апостериорных сравнениях критерием Манна-Уитни с поправкой Бонферрони

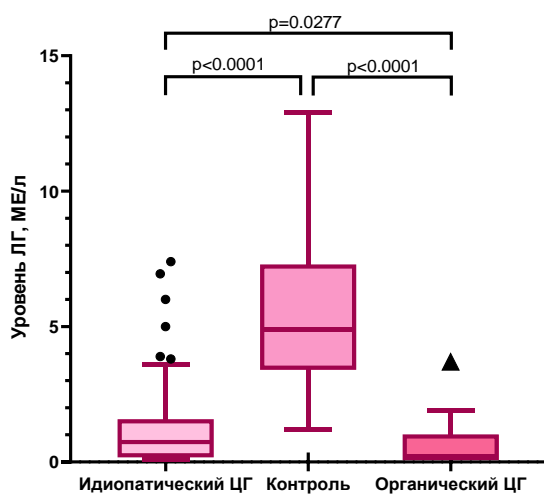


Рисунок 1 – Уровни ЛГ у обследованных женщин

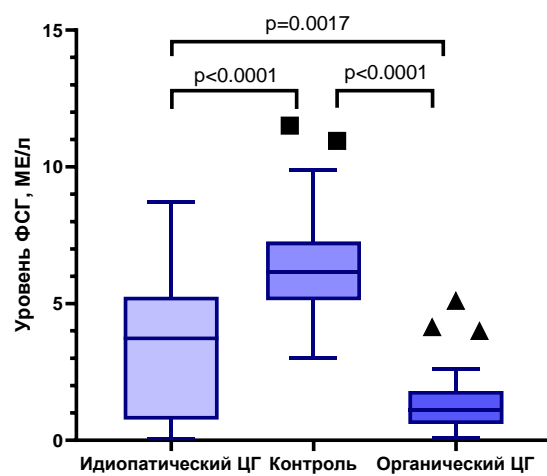


Рисунок 2 – Уровни ФСГ у обследованных женщин

Для определения диагностически значимых отрезных точек уровней гонадотропинов для подтверждения центрального генеза гипогонадизма при отсутствии органического поражения хиазмально-селлярной области был проведен ROC-анализ базальных уровней ЛГ и ФСГ групп идиопатического ЦГ и контроля, результаты которого представлены ниже на рисунках 3 и 4.

Таким образом, уровни ЛГ менее 2,36 МЕ/л и ФСГ менее 5,08 МЕ/л указывают на наличие центрального гипогонадизма у женщин с гипоэстрогенной аменореей с достаточно высокими чувствительностью и специфичностью.

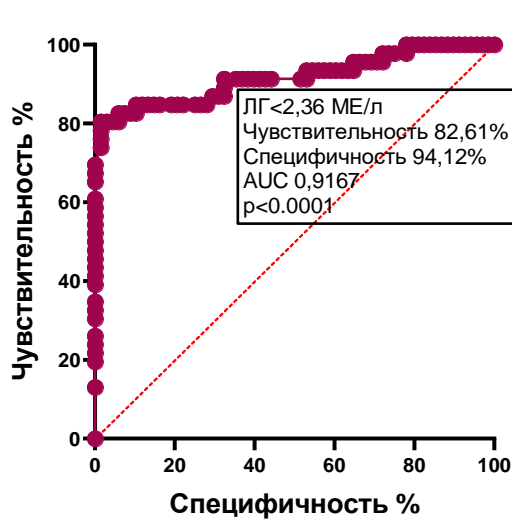


Рисунок 3 – Определение диагностически значимого для ЦГ уровня ЛГ

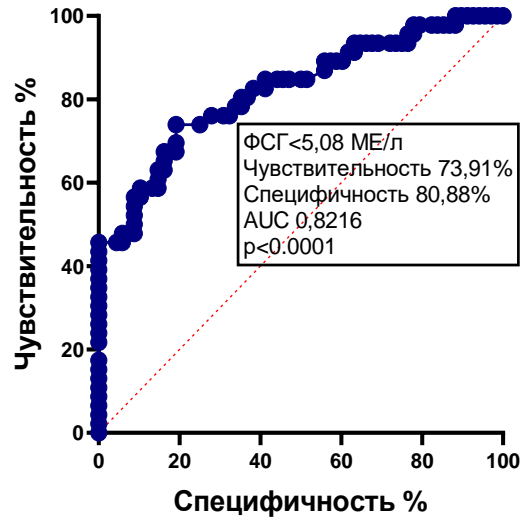


Рисунок 4 – Определение диагностически значимого для ЦГ уровня ФСГ

Проведен анализ уровней гонадотропинов в группе органического ЦГ: ЛГ менее 1,95 МЕ/л и ФСГ менее 4,22 МЕ/л указывают на центральный генез гипогонадизма вследствие органического поражения с чувствительностью и специфичностью более 89% (рисунки 5 и 6).

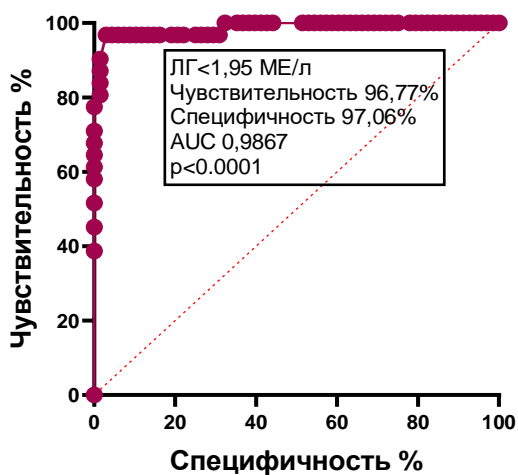


Рисунок 5 – Определение диагностически значимого для органического ЦГ уровня ЛГ

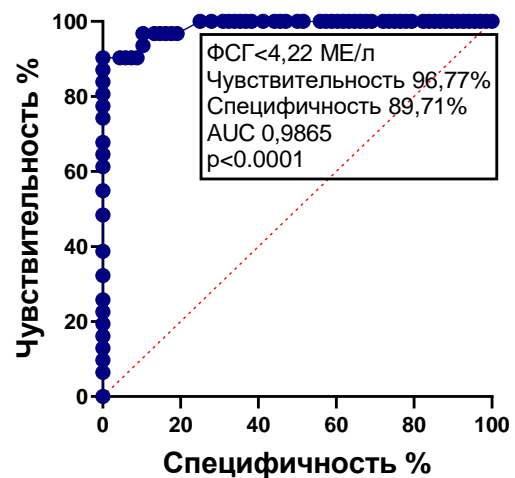


Рисунок 6 – Определение диагностически значимого для органического ЦГ уровня ФСГ

Кроме того, были выявлены статистически значимые различия в уровнях тестостерона и ДГЭАС между группой органического ЦГ и контролем (рис. 7 и 9, соответственно), и в уровне пролактина – между группой идиопатического ЦГ и контролем (рисунок 11 на стр. 16).

При проведении ROC-анализа для установления прогностической ценности определения уровней андрогенов в диагностике органического ЦГ, было выявлено что уровни общего тестостерона  $<0,69$  нмоль/л и ДГЭАС  $<3$  нмоль/л обладают высокой чувствительностью и специфичностью (рисунки 8 и 10).

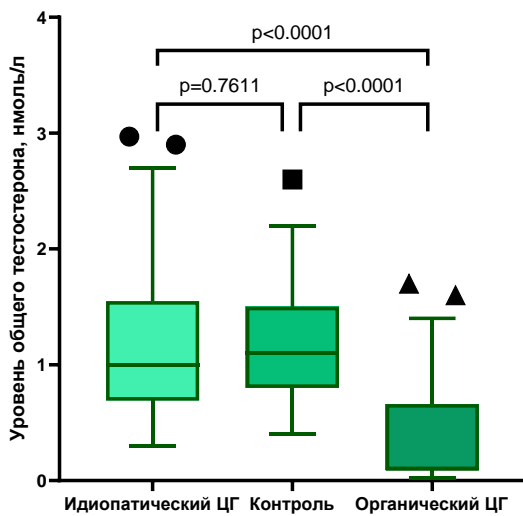


Рисунок 7 – Уровни общего тестостерона в группах обследованных женщин

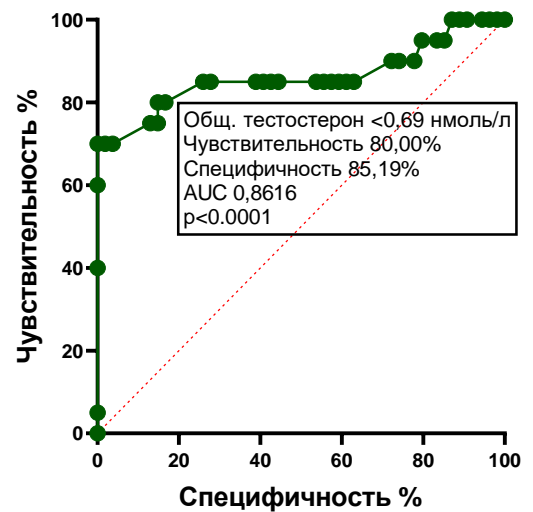


Рисунок 8 – Определение диагностически значимого для органического ЦГ уровня общего тестостерона

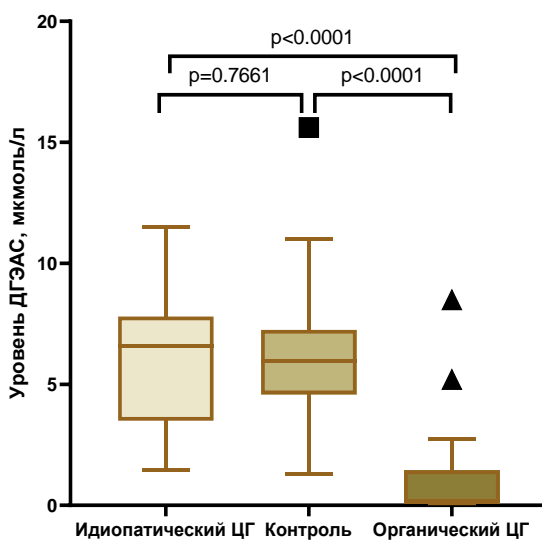


Рисунок 9 – Уровни ДГЭАС в группах обследованных женщин

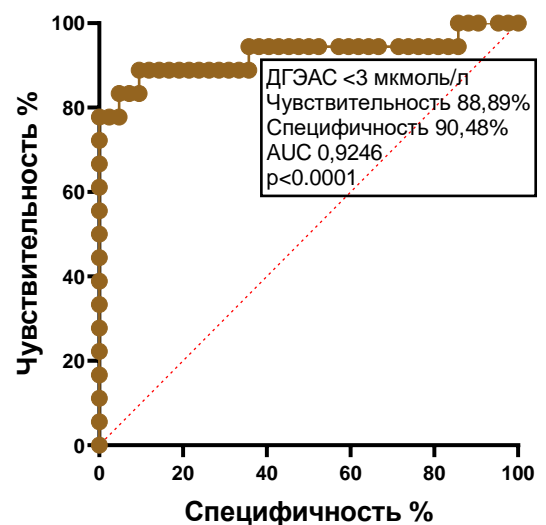


Рисунок 10 – Определение диагностически значимого для органического ЦГ уровня ДГЭАС

Принимая во внимание выявленные достоверно более низкие уровни пролактина у пациенток группы идиопатического ЦГ, предположено наличие прогностической ценности уровня пролактина в диагностике этого состояния; по данным ROC-анализа уровень пролактина менее 204,5 мМЕ/л показал чувствительность 69,77% и специфичность 76,09% для определения центрального генеза гипогонадизма (рисунок 12).

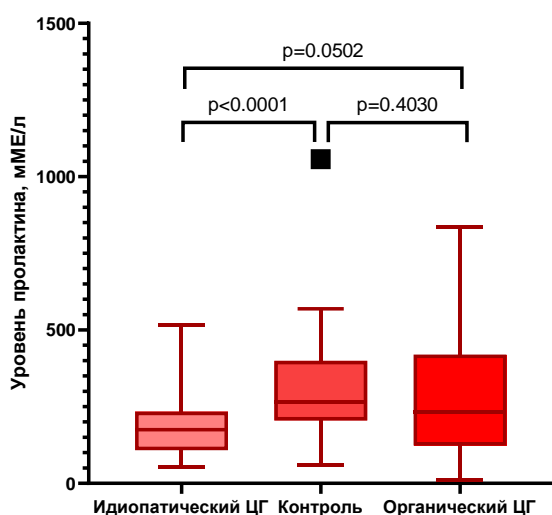


Рисунок 11 – Уровни пролактина в группах обследованных женщин

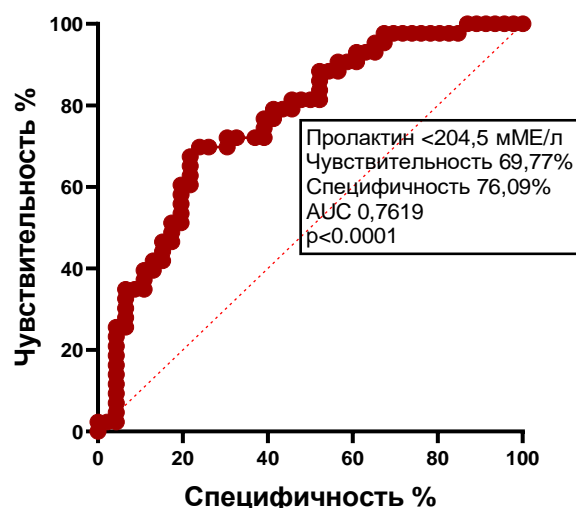


Рисунок 12 – Определение диагностически значимого для идиопатического ЦГ уровня пролактина

### Диагностическая ценность стимуляционной пробы с аналогом гонадолиберина (трипторелин) для центрального гипогонадизма у женщин

Проба с аналогом ГнРГ короткого действия трипторелином была проведена 24 пациенткам из группы идиопатического ЦГ, 11 пациенткам группы органического ЦГ и 18 здоровым женщинам контрольной группы. Субъектам контрольной группы проба проводилась в раннюю фолликулярную фазу (на 3-7 день менструального цикла).

В подгруппе органического ЦГ в 3 случаях из 11 было зафиксировано снижение уровня ЛГ, и в 2 из 11 – снижение уровня ФСГ после введения трипторелина. Процентный прирост уровней гонадотропинов в этих случаях обозначен как отрицательный. Результаты проб представлены в таблице 3 (стр. 17).

Были выявлены значимые различия между стимулированными уровнями ЛГ и ФСГ (рисунки 13 и 14 на стр.18), за исключением сравнения по стимулированному ФСГ между группами идиопатического ЦГ и



контроля. В то же время не было выявлено различий в процентном уровне прироста ЛГ и ФСГ и в относительном приросте ЛГ.

Таблица 3

## Результаты пробы с трипторелином

Показатель диапазон значений, Ме [Q1;Q3]	Идиопатический ЦГ (группа 1) (n=24)	Органический ЦГ (группа 2) (n=11)	Контроль (группа 3) (n=18)	Достоверность различий
ЛГ базальный (МЕ/л)	0,1 – 7,4 2,36 [0,935; 3,4]	0,1 – 1,9 0,6 [0,15; 1,2]	1,8 – 9,66 5,4 [4; 6,54]	$p_{k-w} < 0,0001^*$ $p_{1,2} = 0,0081^+$ $p_{1,3} = 0,0004^+$ $p_{2,3} < 0,0001^+$
ЛГ стимулированный (МЕ/л)	0,41 – 93,3 26,9 [10,35; 33,98]	0,09 – 35,5 1,6 [0,55; 9,45]	24,73 – 101,97 63,2 [42,25; 84,73]	$p_{k-w} < 0,0001^*$ $p_{1,2} = 0,0014^+$ $p_{1,3} < 0,0001^+$ $p_{2,3} < 0,0001^+$
Относительный прирост уровня ЛГ	1,92 – 49,9 11,05 [8,97; 15,15]	0,15 – 100 5,33 [0,92; 17,15]	4,53 – 25,5 12,2 [9,76; 17,5]	$p_{k-w} = 0,1301$
Прирост уровня ЛГ (%)	92 – 4889 1005 [773; 1723]	-850 – 9900 433 [-8,35; 1615]	353 – 2449 1122 [876; 1654]	$p_{k-w} = 0,1386$
ФСГ базальный (МЕ/л)	0,19 – 9,3 5,8 [2,9; 6,57]	0,3 – 6,1 1,7 [0,9; 4,85]	3 – 11,51 7,73 [6,45; 8,6]	$p_{k-w} < 0,0001^*$ $p_{1,2} = 0,0267$ $p_{1,3} = 0,0011^+$ $p_{2,3} < 0,0001^+$
ФСГ стимулированный (МЕ/л)	3,2 – 43,73 22,45 [9,1; 27,08]	0,5 – 12,4 3,2 [1,35; 9,35]	13,6 – 60,4 27,57 [21,6; 36,66]	$p_{k-w} < 0,0001^*$ $p_{1,2} < 0,0001^+$ $p_{1,3} = 0,0431$ $p_{2,3} < 0,0001^+$
Относительный прирост уровня ФСГ	0,81 – 18,26 4,02 [3,28; 6,15]	0,21 – 27,3 1,88 [1,14; 2,415]	2,08 – 5,52 4,11 [3,41; 4,83]	$p_{k-w} = 0,0061^*$ $p_{1,2} = 0,0023^+$ $p_{1,3} = 0,5882$ $p_{2,3} = 0,0058^+$
Прирост уровня ФСГ (%)	81 – 1726 301 [215,25; 498]	-78,7 – 2633 88 [13,5; 769]	108 – 451,5 311 [241; 383]	$p_{k-w} = 0,3613^*$

\*  $p < 0,05$ , статистически значимые различия при сравнении трех независимых групп методом Краскела-Уоллеса

+  $p < 0,0167$ , статистически значимые различия при апостериорных сравнениях критерием Манна-Уитни с поправкой Бонферрони

Был проведен ROC-анализ стимулированных уровней гонадотропинов для выявления диагностически значимых для определения центрального генеза гипогонадизма стимулированных уровней гонадотропинов при отсутствии органического поражения ХСО. Результаты представлены на рисунках 15 и 16 (стр. 18).

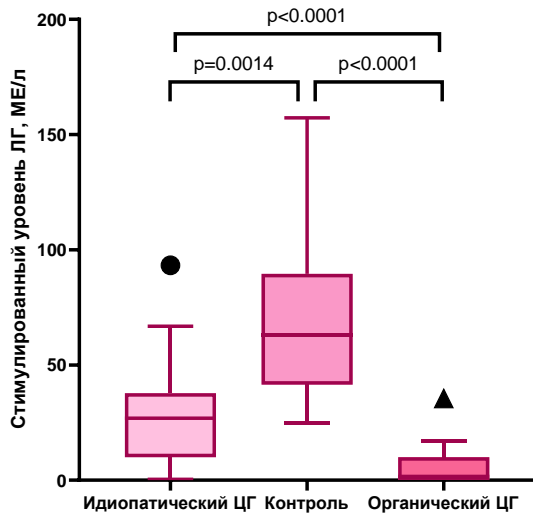


Рисунок 13 – Стимулированные уровни ЛГ в группах обследованных женщин

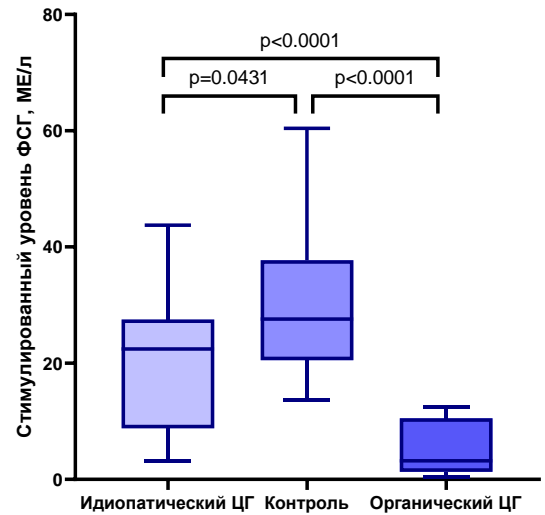


Рисунок 14 – Стимулированные уровни ФСГ в группах обследованных женщин

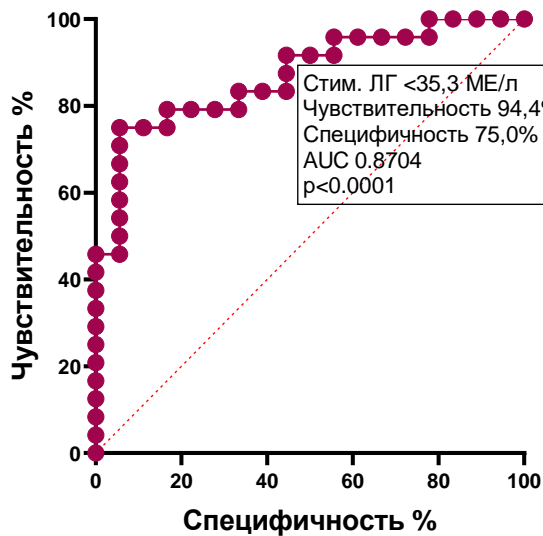


Рисунок 15 – Определение диагностически значимого для идиопатического ЦГ уровня стимулированного ЛГ

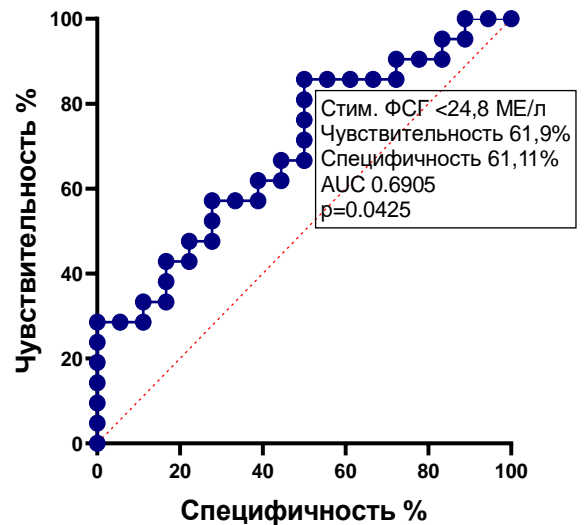


Рисунок 16 – Определение диагностически значимого для идиопатического ЦГ уровня стимулированного ФСГ

Таким образом, стимулированный в ходе пробы с трипторелином уровень ЛГ менее 35,3 МЕ/л имеет высокую диагностическую значимость для подтверждения центрального генеза гипогонадизма при отсутствии органического поражения ХСО, и он может использоваться изолированно, без исследования стимулированного уровня ФСГ.

### Генетические исследования

Исследование количества мРНК генов *GNRH1*, *GNRHR*, *PROK2*, *DUSP6*, *WDR11*, *CHD7*, участвующих в становлении и функционировании репродуктивной оси, было проведено 15 пациенткам группы ИЦГ и 21 женщине из группы контроля. Тем же 15 пациенткам группы ИЦГ был произведен структурный анализ указанных генов. Структурный анализ не выявил наличия мутаций.

В ходе анализа показателей количественной экспрессии были выявлены значимые различия в уровнях *PROK2*, *WDR11* и *DUSP6* – экспрессия этих генов была достоверно выше у пациенток по сравнению с группой контроля. Таким образом, повышение уровня экспрессии этих генов может указывать на наличие центрального гипогонадизма. Для количественной оценки уровней экспрессии, говорящих в пользу ЦГ, был проведен ROC-анализ полученных для *PROK2*, *WDR11* и *DUSP6* уровней; результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4

Пороговые диагностические значения количественной экспрессии генов

Значение экспрессии	Чувствительность	Специфичность	AUC ROC-curve
<i>PROK2</i> > $9,356 \cdot 10^{-3}$	60,0%	82,35%	0,7059
<i>WDR11</i> > $2,224 \cdot 10^{-3}$	66,67%	75%	0,7250
<i>DUSP6</i> > $14,78 \cdot 10^{-3}$	60,0%	83,33%	0,7148

Таким образом, были выявлены пороговые значения экспрессии генов *PROK2*, *WDR11* и *DUSP6*, имеющие диагностическую значимость для определения центрального генеза женского гипогонадизма. В то же время, чувствительность и специфичность этих отрезных точек варьирует в пределах 60-83% и площади под ROC-кривыми составляют от 0,7059 до 0,7250. Эти показатели могут использоваться в качестве дополнительного диагностического критерия ЦГ в совокупности с нормальными или низкими показателями гонадотропинов на фоне гипоестрогенной аменореи.

### Алгоритм персонализированной диагностики центрального гипогонадизма у женщин

Полученные в ходе работы данные позволяют обосновать алгоритм комплексной персонализированной диагностики центрального гипогонадизма у женщин, основанный на значении базальных уровней гонадотропинов, результатах стимуляционной пробы с аналогом ГнРГ трипторелином и определения количественной экспрессии мРНК нейроразвивающих и нейроэндокринных генов. Алгоритм персонализированной диагностики представлен на рисунке 17 (стр. 20).

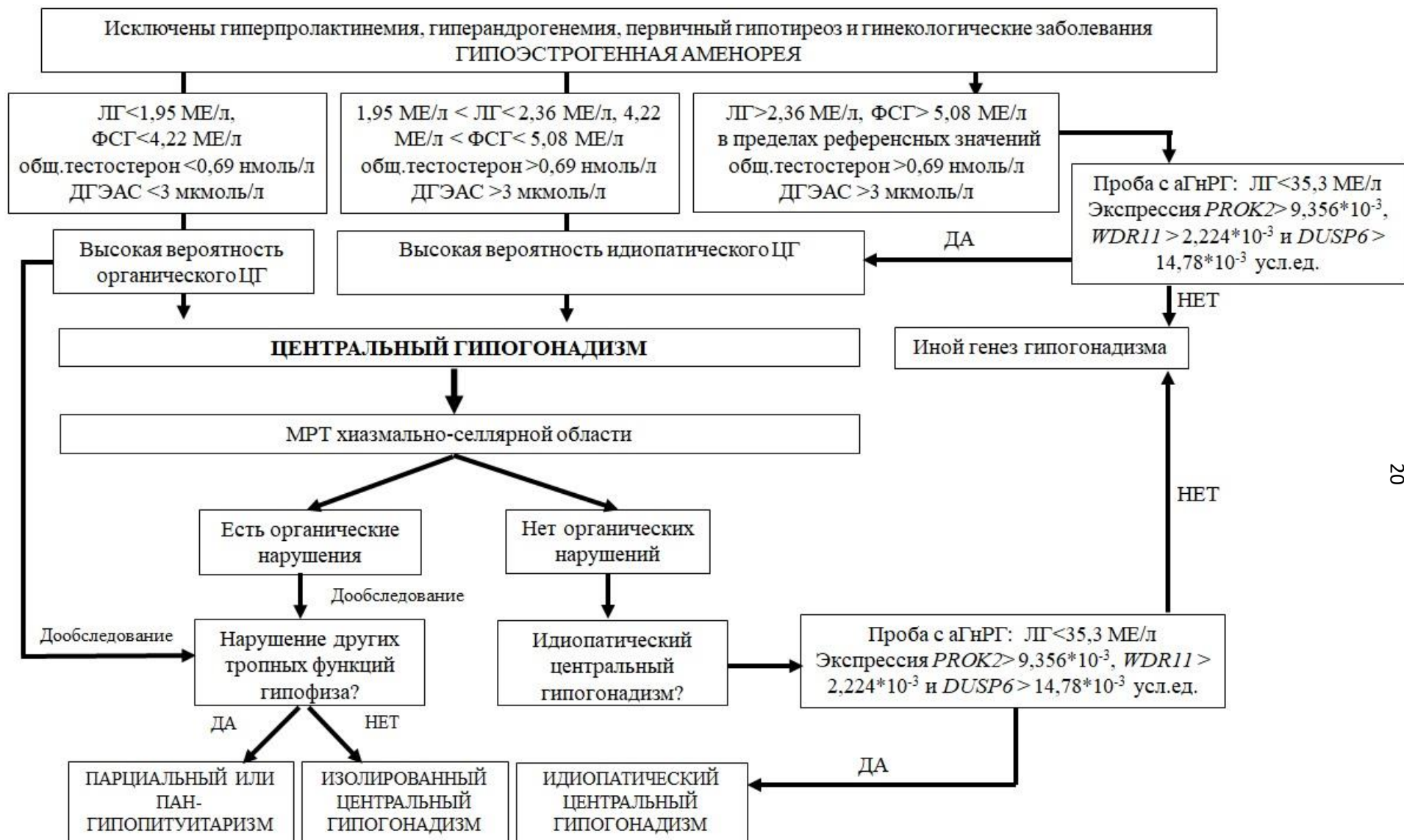


Рисунок 17 – Алгоритм диагностики центрального гипогонадизма у женщин

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Центральный гипогонадизм является редким заболеванием, идиопатические формы которого более широко распространены среди мужчин по сравнению с женщинами. В то же время ЦГ у женщин выражено нарушает качество жизни и даже является самостоятельным фактором риска смерти. В связи с этим имеется необходимость разработки оптимального метода диагностики ЦГ у женщин.

На основании результатов данного исследования был разработан комплексный алгоритм персонализированной диагностики центрального гипогонадизма.

## ВЫВОДЫ

1. У женщин с гипоэстрогенной аменореей (после исключения гиперпролактинемии, первичного гипогонадизма, гиперандрогенемии) диагностически значимыми для центрального гипогонадизма являются уровни лютеинизирующего гормона  $<2,36$  МЕ/л (чувствительность 82,61%, специфичность 73,91%,  $p<0,0001$ ) и фолликулостимулирующего гормона  $<5,08$  МЕ/л (чувствительность 73,91%, специфичность 80,88%,  $p<0,0001$ ). Уровни лютеинизирующего гормона  $<1,95$  МЕ/л (чувствительность 96,77%, специфичность 97,06%,  $p<0,0001$ ) и фолликулостимулирующего гормона  $<4,22$  МЕ/л (чувствительность 96,77%, специфичность 89,71%,  $p<0,0001$ ) указывают на наличие органической причины центрального гипогонадизма.
2. Дополнительными статистически значимыми гормональными маркерами центрального гипогонадизма на фоне органического поражения хиазмально-селлярной области являются уровни общего тестостерона  $<0,69$  нмоль/л (чувствительность 80%, специфичность 85,19%,  $p<0,0001$ ) и дегидроэпиандростерон-сульфата  $<3$  мкмоль/л (чувствительность 88,89%, специфичность 90,48%,  $p<0,0001$ ), при интактном состоянии хиазмально-селлярной области – уровень пролактина менее 204 мМЕ/л (чувствительность 69,77%, специфичность 76,09%,  $p<0,0001$ ).
3. Стимулированный в ходе пробы с трипторелином уровень лютеинизирующего гормона  $<35,3$  МЕ/л с чувствительностью 94,4% и специфичностью 75% ( $p<0,0001$ ) говорит о наличии центрального гипогонадизма. Стимулированные уровни лютеинизирующего гормона  $<20,9$  МЕ/л (чувствительность 90,91%, специфичность 100%,  $p<0,0001$ ) и фолликулостимулирующего гормона  $<13$  МЕ/л (чувствительность 100%, специфичность 100%,  $p<0,0001$ ) указывают на наличие органической причины центрального гипогонадизма.

4. У пациенток с центральным гипогонадизмом по сравнению со здоровыми женщинами отмечается статистически значимое повышение количественной экспрессии генов *PROK2* ( $p=0,0474$ ), *WDR11* ( $p=0,0328$ ) и *DUSP6* ( $p=0,0360$ ).
5. Разработан алгоритм персонализированной диагностики женского центрального гипогонадизма, включающий оценку базальных уровней гонадотропинов и андрогенов у женщин на фоне гипоэстрогенной аменореи (при исключении гиперпролактинемии, гипергонадотропного гипогонадизма, первичного гипотиреоза и органических заболеваний репродуктивных органов), оценку результатов стимуляционной пробы с аналогом гонадолиберина и количественной экспрессии перечня генов при сомнительных результатах исследования базальных уровней гонадотропинов.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для подтверждения диагноза центрального гипогонадизма у пациенток с гипоэстрогенной аменореей после исключения гиперпролактинемии и первичного гипотиреоза целесообразно использовать такой диагностический критерий, как снижение базальных уровней лютеинизирующего гормона  $<2,36$  МЕ/л, фолликулостимулирующего гормона  $<5,08$  МЕ/л.
2. После установления диагноза центрального гипогонадизма при помощи вышеуказанного критерия рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии хиазмально-селлярной области: при наличии органического поражения подтверждается диагноз центрального гипогонадизма на фоне органического поражения гипоталамо-гипофизарной области и рекомендуется исключение недостаточности других тропных функций гипофиза.
3. При интактном состоянии гипоталамо-гипофизарной области рекомендуется подтверждение идиопатического центрального гипогонадизма при помощи стимуляционного теста с трипторелином и генетического исследования: при значении стимулированного уровня лютеинизирующего гормона менее  $35,3$  МЕ/л в сочетании с уровнями экспрессии генов *PROK2*  $>9,36 \cdot 10^{-3}$ , *WDR11*  $>2,22 \cdot 10^{-3}$  и *DUSP6*  $>14,78 \cdot 10^{-3}$  в усл.ед. диагноз идиопатического центрального гипогонадизма может считаться подтвержденным.
4. При выявлении уровней лютеинизирующего гормона  $<1,95$  МЕ/л, фолликулостимулирующего гормона  $<4,22$  МЕ/л в сочетании с уровнем общего тестостерона менее  $0,69$  нмоль/л и дегидроэпиандростерон-сульфата менее  $3$  мкмоль/л показано исключение недостаточности других тропных функций гипофиза до

или одновременно с проведением магнитно-резонансной томографии хиазмально-селлярной области.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

- 1. Локтионова А.С. Генетическая основа гипогонадотропного гипогонадизма / А.С. Локтионова, И.А. Иловайская, А.В. Древаль, А.И. Ким, Л.Н. Нефедова // Доктор.РУ – 2014. – №1. – С.89-94. – 6/1,2 с. ИФ 0,323**
2. Loktionova A.S. Heterogeneity of genetic basis hypogonadotropic hypogonadism / A.S. Loktionova, N.G. Arsenadze, L.N. Nefedova, A.I. Kim, A.V. Dreval, I.A. Povayskaya // Abstract book of 16th Congress of European neuroendocrine association. – Sofia (Bulgaria), 10-13 September 2014.– P. 89
- 3. Енева Н.Г. Роль генетических факторов в патогенезе гипогонадотропного гипогонадизма / Н.Г. Енева, Л.Н. Нефедова, А.С. Локтионова, И.А. Иловайская, А.И. Ким // Проблемы эндокринологии – 2014. – № 6. — С. 38-44. – 7/1,4 с. ИФ 0,627**
4. Енева Н.Г. Исследование роли генетической составляющей в этиологии и патогенезе гипогонадотропного гипогонадизма / Н.Г. Енева, А.С. Локтионова, К.А. Хусниярова, И.А. Иловайская, А.В. Древаль, Л.Н. Нефедова, А.И. Ким // Медицинская генетика — 2015. — Т. 14, № 2. — С. 56. – 1/0,14 с. ИФ 0,287
- 5. Локтионова А.С. Анализ экспрессии генов, ответственных за развитие идиопатического гипогонадотропного гипогонадизма / А.С. Локтионова, Н.Г. Енева, К.А. Хусниярова, Л.Н. Нефедова, А.И. Ким, А.В. Древаль, И.А. Иловайская // Проблемы эндокринологии – 2016. – Т. 62. - № 5. – С. 40. – 1/0,14 с. ИФ 0,500**
6. Loktionova A.S. mRNA expression of genes responsible for female hypogonadotropic hypogonadism / A.S. Loktionova, N.G. Eneva, K.A. Khusniyarova, L.N. Nefedova, A.I. Kim, A.V. Dreval, I.A. Povayskaya // Gynecological Endocrinology (ИФ SJR 0,665). – 2016. – V. 32. – P. 48. – 1/0,14 p.
7. Loktionova A.S. Epigenetics of female hypogonadotropic hypogonadism: analysis of mRNA expression of engaged in ИН genes. / A.S. Loktionova, N.G. Eneva, K.A. Khusniyarova, L.N. Nefedova, A.I. Kim, A.V. Dreval, I.A. Povayskaya // Endocrine Abstracts. – BioScientifica, 2017. – V. 49. – P. 494. – 1/0,14 p.
- 8. Енева Н.Г. Проблема женского бесплодия: поиск генетических маркеров / Н.Г. Енева, Л.Н. Нефедова, А.С. Локтионова, К.А. Хусниярова, И.А. Иловайская, А.И. Ким // Журнал общей биологии – 2017. – Т. 78. – № 2. – С. 3-13. – 11/1,8 с. ИФ 0,604**

9. Локтионова А.С. Способ диагностики центрального гипогонадизма у женщин / А.С. Локтионова, И.А. Иловайская, Н.Г. Енева, Л.Н. Нефедова, А.И. Ким // Патент на изобретение RU 2710539 С1. Опубликовано: 27.12.2019 Бюл. № 36. – 13/2,6 с.
10. **Локтионова А.С. Этиопатогенетические аспекты центрального (гипогонадотропного) женского гипогонадизма / А.С. Локтионова, И.А. Иловайская // Медицинский вестник Юга России – 2019. – №10. –С.15-27. – 13/6,5 с. ИФ 0,369**
11. Иловайская И.А. Способ диагностики центрального гипогонадизма у женщин / И.А. Иловайская, А.С. Локтионова, Д.С. Михайлова, В.Ю. Зекцер // Патент на изобретение RU 2712180 С1. Опубликовано: 24.01.2020 Бюл. № 3. – 6/1,5 с.
12. **Локтионова А.С. Базальный уровень лютеинизирующего гормона как основной маркер идиопатического центрального гипогонадизма у женщин / А.С. Локтионова, И.А. Иловайская // Альманах клинической медицины –2020. – Т.48. – №7. – С. 487–493. – 7/3,5 с. ИФ 0,600**
13. Loktionova A.S. Functional test with gonadotropin-releasing hormone analog in the diagnosis of female central hypogonadism / A.S. Loktionova, I.A. Ilovayskaya // Gynecological and reproductive endocrinology & metabolism. – 2020. – V.1. – Sup.1 – P.342. – 1/0,5 p.
14. Loktionova A.S. Quantitative mRNA expression of PROK2, DUSP6, and WDR11 in peripheral blood as diagnostic criteria for central hypogonadism / A.S. Loktionova, I.A. Ilovayskaya, L.N. Nefedova // Endocrine Abstracts. – BioScientifica, 2020. – V. 70. – P. 34. – 1/0,33 p.
15. Loktionova A.S. Female central hypogonadism with or without organic pituitary lesions: diagnostic value of LH and FSH basal levels / A.S. Loktionova, I.A. Ilovayskaya // Endocrine Abstracts. – BioScientifica, 2021. – V. 73. – P. 293. – 1/0,5 p.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГнРГ	– гонадотропин-рилизинг гормон
ГСПГ	– глобулин связывающий половые гормоны
ДГЭАС	– дегидроэпиандростерон-сульфат
E2	– эстрадиол
ИМТ	– индекс массы тела
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
МРТ	– магнитно-резонансная томография
мРНК	– матричная рибонуклеиновая кислота
ПРЛ	– пролактин
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ПЦР-РВ	– полимеразная цепная реакция в реальном времени
РНК	– рибонуклеиновая кислота
Т	– тестостерон
ТТГ	– тиреотропный гормон
Т4своб	– свободный тироксин
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ХСО	– хиазмально-селлярная область
ЦГ	– центральный гипогонадизм
ANOS1	– Anosmin 1
AUC	– area under curve
CHD7	– Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 7
DPBS	– фосфатно-солевой буферный раствор Дульбекко
DUSP6	– Dual Specificity Phosphatase 6
GNRH1	– Gonadotropin Releasing Hormone 1
GNRHR	– Gonadotropin Releasing Hormone Receptor
KAL1	– Anosmin 1
PROK2	– Prokineticin 2
PROKR2	– Prokineticin Receptor 2
ROC	– receiver operating characteristic
WDR11	– WD Repeat Domain 11