



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIOVIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

7 (57) 2023

**Сопредседатели редакционной
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
С.И. ИСМОИЛОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com>

E: ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал

Научно-реферативный,

духовно-просветительский журнал

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

7 (57)

2023

июль

УДК 618.11-008.64.018:616.9:578.834.1

ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ ВСЛЕДСТВИЕ COVID-19: ВЛИЯНИЕ КИССПЕПТИНА И НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА МОЗГА

Бакоева Нилуфар Матёкуб кизи <https://orcid.org/0009-0006-8060-8738>

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр
Эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова, Ташкент, Узбекистан
Email: nilufarbakoeva@icloud.com

✓ **Резюме**

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) — это прекращение функции яичников в возрасте до 40 лет. Являясь основной причиной бесплодия и снижения качества жизни женщин, ПНЯ является одной из самых сложных проблем женской репродукции. После подтвержденного диагноза в настоящее время не существует методов восстановления функции яичников и фертильности. Поэтому важно выявить факторы риска развития ПНЯ на более ранней стадии.

Целью исследования является определение гипоталамических маркеров, таких как кисспептин (KISS1) и мозговой нейротрофический фактор (BDNF), в развитии преждевременной недостаточности у женщин после COVID-19. Материалы и методы. Данные клинично-лабораторного обследования 112 женщин: 52 женщины с ПНЯ, развившейся после COVID-19, 28 женщин с установленной ПНЯ без COVID-19, 32 женщины фертильного возраста с регулярным менструальным циклом. Полученные результаты. Наиболее выраженное снижение концентрации кисспептина (менее 298,1 пг/мл) наблюдалось у пациентов с ПНЯ после перенесенного COVID-19, а у здоровых женщин были обнаружены более высокие уровни кисспептина (более 401,16 пг/мл). Представлял интерес тот факт, что у женщин с ПНЯ в группе сравнения уровень кисспептина (в пределах от 310 до 387,1 пг/мл) был несколько ниже, чем у здоровых женщин. Средний показатель BDNF в крови был достоверно ниже у женщин основной группы ($231,82 \pm 7,3$ пг/мл) по сравнению с контрольной группой ($428,59 \pm 7,22$ пг/мл). У женщин с ПНЯ в группе сравнения уровень мозгового нейротрофического фактора был ниже ($336,15 \pm 7,12$ пг/мл), чем у здоровых женщин. На основании этого можно сделать вывод, что уровень BDNF у женщин с преждевременной недостаточностью яичников ниже, чем у здоровых женщин, в случае коронавирусной инфекции его уровень снижается еще больше. Выводы. Кисспептин можно рассматривать как перспективный нейропептид для регуляции женской репродуктивной системы и коррекции нарушений репродуктивной функции. Нейротрофический фактор головного мозга следует рассматривать как маркер депрессии.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников, кисспептин, BDNF, COVID-19.

**COVID-19 BO'YICHA TUXUMOLONLARNING AVVALDAN ETKAZISHI:
KISSPEPTIN VA MIYA NEYROTROF FAKTORINING TA'SIRI**

Bakoeva Nilufar Matyoqub qizi <https://orcid.org/0009-0006-8060-8738>

Akademik Y.X.To'raqulov nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan endokrinologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston Email: nilufarbakoeva@icloud.com

✓ **Rezyume**

Erta tuxumdon etishmovchiligi (POF) - tuxumdonlar faoliyatining 40 yoshdan oldin to'xtashi. Bepushtlik va ayollarning hayot sifatini pasayishining asosiy sababi bo'lgan POF ayollarning ko'payishining eng qiyin muammolaridan biridir. Tasdiqlangan tashxisdan so'ng, hozirgi vaqtda tuxumdonlar faoliyatini va tug'ilish qobiliyatini tiklash usullari mavjud emas. Shuning uchun erta

bosqichda POI rivojlanishi uchun xavf omillarini aniqlash muhimdir. Tadqiqotning maqsadi - COVID-19dan keyingi ayollarda erta etishmovchilik rivojlanishida kisspeptin (KISS1) va miyadan olingan neyrotrofik omil (BDNF) kabi gipotalamus belgilarini aniqlash. Materiallar va usullar. 112 ayolning klinik va laboratoriya tekshiruvi ma'lumotlari: COVID-19dan keyin POI bo'lgan 52 ayol, COVID-19siz POI aniqlangan 28 ayol, muntazam hayz ko'rish davri bo'lgan tug'ish yoshidagi 32 ayol. Natijalar. Kisspeptin kontsentratsiyasining eng aniq pasayishi ($298,1 \text{ pg / ml}$ dan kam) COVID-19 bilan kasallanganidan keyin POI bo'lgan bemorlarda kuzatilgan va sog'lom ayollarda kisspeptinning yuqori darajalari ($401,16 \text{ pg / ml}$ dan ortiq) aniqlangan. Taqqoslash guruhidagi POI bo'lgan ayollarda kisspeptin darajasi (310 dan $387,1 \text{ pg / ml}$ gacha) sog'lom ayollarga qaraganda bir oz pastroq ekanligi qiziq edi. O'rtacha qon BDNF asosiy guruh ayollarida ($231,82 \pm 7,3 \text{ pg / ml}$) nazorat guruhiga ($428,59 \pm 7,22 \text{ pg / ml}$) nisbatan sezilarli darajada past edi. Taqqoslash guruhida POI bo'lgan ayollarda miyadan kelib chiqqan neyrotrofik omil darajasi sog'lom ayollarga qaraganda past ($336,15 \pm 7,12 \text{ pg / ml}$) edi. Shunga asoslanib, biz tuxumdonlarning erta etishmovchiligi bo'lgan ayollarda BDNF darajasi sog'lom ayollarga qaraganda pastroq, koronavirus infeksiyasi bo'lsa, uning darajasi yanada pasayadi degan xulosaga kelishimiz mumkin. Xulosa. Kisspeptin ayollarning reproduktiv tizimini tartibga solish va reproduktiv kasalliklarni tuzatish uchun istiqbolli neuropeptid sifatida ko'rib chiqilishi mumkin. Miyadan kelib chiqadigan neyrotrofik omil depressiya belgisi sifatida ko'rib chiqilishi kerak.

Kalit so'zlar: tuxumdonlarning erta etishmovchiligi, kisspeptin, BDNF, COVID-19.

PREMATURE OVARIAN FAILURE DUE TO COVID-19: IMPACT OF KISSPEPTIN AND BRAIN NEUROTROPHIC FACTOR

Bakoeva Nilufar Matyokub kizi <https://orcid.org/0009-0006-8060-8738>

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Academician Y.Kh. Turakulov, Tashkent, Uzbekistan Email: nilufarbakoeva@icloud.com

✓ Resume

Premature ovarian failure (POF) is the cessation of ovarian function before the age of 40 years. Being the main cause of infertility and a decrease in the quality of life of women, POF is one of the most difficult problems of female reproduction. After a confirmed diagnosis, there are currently no methods to restore ovarian function and fertility. Therefore, it is important to identify risk factors for the development of POI at an earlier stage. The aim of the study is to identify hypothalamic markers such as kisspeptin (KISS1) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the development of premature failure in post-COVID-19 women. Materials and methods. Clinical and laboratory examination data of 112 women: 52 women with POI that developed after COVID-19, 28 women with established POI without COVID-19, 32 women of childbearing age with a regular menstrual cycle. Results. The most pronounced decrease in the concentration of kisspeptin (less than 298.1 pg/ml) was observed in patients with POI after suffering COVID-19, and higher levels of kisspeptin (more than 401.16 pg/ml) were found in healthy women. Of interest was the fact that in women with POI in the comparison group, the level of kisspeptin (ranging from 310 to 387.1 pg/ml) was somewhat lower than in healthy women. The average blood BDNF was significantly lower in women of the main group ($231.82 \pm 7.3 \text{ pg/ml}$) compared to the control group ($428.59 \pm 7.22 \text{ pg/ml}$). In women with POI in the comparison group, the level of brain-derived neurotrophic factor was lower ($336.15 \pm 7.12 \text{ pg/ml}$) than in healthy women. Based on this, we can conclude that the level of BDNF in women with premature ovarian failure is lower than in healthy women, in the case of a coronavirus infection, its level decreases even more. Conclusions. Kisspeptin can be considered as a promising neuropeptide for regulating the female reproductive system and correcting reproductive disorders. Brain-derived neurotrophic factor should be considered as a marker of depression.

Keywords: premature ovarian failure, kisspeptin, BDNF, COVID-19.

Актуальность

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) на сегодняшний день является одной из самых сложных проблем женского здоровья. Впервые в 1920 году врачом Р.А.Кишем был описан случай ПНЯ у девочки 17 лет. В 1925 г. Н.Deutsch описал 35-летнюю женщину с преждевременной менопаузой. Все исследователи, описывающие случаи преждевременной

прекращении функции яичников в первой половине 20 века, отмечали крайнюю редкость этой патологии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...заболеваемость ПНЯ колеблется от 1-3% до 10% женского населения». Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) — это прекращение функции яичников в возрасте до 40 лет. Диагностические критерии ПНЯ по Европейскому обществу репродукции человека и эмбриологии (ESHRE): аменорея или олигоменорея в течение не менее 4х месяцев и повышенный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) > 25 МЕ/л [14]. По данным эпидемиологических исследований, это заболевание тесно связано с возрастом: у женщин до 20 лет ПНЯ встречается с частотой 1:10 000, а в возрасте от 30 до 40 лет — 1:1 000 [9]. По результатам исследований Хайдаровой Ф.А., Фахрутдиновой С.С. (2019 год) заболеваемость ПНЯ в Узбекистане составляет 2,5%. Средний возраст женщин с ПНЯ составлял $31,4 \pm 0,5$ года [1]. Этиопатогенез заболевания только в 10% случаев можно объяснить известными причинами, а в большинстве случаев остается невыясненным. Таким образом, изучение неизвестных потенциальных факторов риска развития ПНЯ имеет важное значение. Являясь основной причиной бесплодия и снижения качества жизни женщин, ПНЯ является одной из самых сложных проблем женской репродукции. После подтвержденного диагноза в настоящее время не существует методов восстановления функции яичников и фертильности. Поэтому важно выявить факторы риска развития ПНЯ на более ранней стадии.

Возникает все больше и больше вопросов, касающихся женской репродуктивной системы, особенно вопросов фертильности, и требуется разъяснение относительно возможной связи между COVID-19 и репродуктивным здоровьем женщин. Сам коронавирус, а также меры, принятые для уменьшения его распространения, серьезно повлияли на жизнь населения мира. Пандемия значительно повлияла на психическое здоровье многих людей среди населения, что привело к одиночеству, социальной изоляции, финансовому напряжению, а также к тревоге и страху заражения вирусом и неуверенности в завтрашнем дне. Известно, что периоды стресса и психологического стресса могут влиять на репродуктивное здоровье женщин. Стрессоры могут повлиять на гипоталамо-гипофизарно-гонадную (ГТГ) ось и могут изменить нейромодулирующий каскад, который управляет регуляцией гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [15]. Доказано, что нарушения менструального цикла связана с высоким уровнем стресса и эмоциональной неустойчивостью [2]. Niamh Phelan и др. провели опрос женского населения репродуктивного возраста об их менструальном цикле, либидо и изменениях образа жизни во время пандемии. 441 (46%) женщина, имевшая регулярный менструальный цикл, сообщила об изменениях менструального цикла во время пандемии COVID-19. У 158 женщин (17%) не было менструации во время пандемии, что на 4% больше, чем до пандемии [11]. Женщины сообщали о значительном увеличении страданий от симптомов психического здоровья. Инфекция коронавируса 2 (SARS-CoV-2), связанная с тяжелым острым респираторным синдромом, может поражать женскую репродуктивную систему, поскольку ооциты и ткань яичников экспрессируют средневисокие уровни рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [13]. В целом исследования показывают, что существует связь между тревогой, вызванной пандемией COVID-19, и повышенной распространенностью нарушений менструального цикла у женщин. Но по какому именно механизму развивается нарушение репродуктивной системы после COVID-19, остается неясным. В последние годы внимание уделяется роли кисспептина и BDNF.

Кисспептин является нейропептидом, имеющим решающее значение для регуляции репродуктивной функции, а дисфункция кисспептиновых нейронов приводит к нарушению регуляции репродуктивной функции. Кисспептин — пептид, кодируемый геном KISS1, впервые был идентифицирован в 1996 г. [8]. Кисспептин оказался одним из сильнейших стимуляторов секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) у людей [10]. В исследовании Karakus B. et al. (2019), где уровень кисспептина в сыворотке крови у женщин с ПНЯ был ниже по сравнению со здоровыми женщинами [7]. В исследовании Rawa Auda Hussein et al. (2021) показали, что уровень кисспептина в крови был значительно ниже, чем у женщин в период естественной менопаузы и у здоровых женщин [12].

Широко распространено мнение, что SARS-CoV-2, используя АПФ2 для проникновения в клетки, вызывает его подавление. Этот механизм может вызывать вторичное снижение уровня BDNF. В некоторых исследованиях показано, что нарушения экспрессии BDNF могут быть

связаны с развитием ПНЯ. Dorfman et al. доказали также, что у мышей с удаленным рецептором NTRK2 или KISS1R произошел распад ооцита и, как следствие, гибель клетки ооцита. Этот процесс вызвал фенотип ПНЯ у мышей. Также существует положительная корреляция между количеством зрелых ооцитов и концентрацией фолликулярной жидкости BDNF [5]. Gaytan et al. вызывая ненормальную передачу сигнала между киссептином и сигнальным путем BDNF, вызывала прогрессирующую потерю фолликулов всех классов в яичнике, что приводило к преждевременной менопаузе. Секреция гонадотропинов вначале сохранялась, но затем повышалась, имитируя гормональный профиль ПНЯ [6].

Концентрация BDNF в плазме крови уже изучалась у женщин. Begliuomini et al. изучали уровни BDNF в плазме у группы пациентов после естественной менопаузы и у пациентов с аменореей, вызванной разной этиологией, по сравнению с женщинами с регулярным менструальным циклом. В обеих исследуемых группах концентрации BDNF значительно снизились, достигнув самого низкого уровня у пациентов с аменореей. Фактически, женщины с регулярными овуляторными циклами имеют более высокие уровни BDNF по сравнению с женщинами с аменореей или постменопаузой [3]. Czyzyk и др. показали, что концентрации BDNF в плазме в группе ПНЯ значительно ниже по сравнению со здоровым контролем в поздней фолликулярной фазе. При этом уровни BDNF в исследуемой группе находились в очень широком диапазоне, что выявило отрицательную корреляцию между временным интервалом с момента последней менструации и концентрацией BDNF [4].

Целью исследования является определение гипоталамических маркеров, таких как киссептин (KISS1) и мозговой нейротрофический фактор (BDNF), в развитии преждевременной недостаточности у женщин вследствие COVID-19.

Материал и методы

На базе Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова в отделении «Консультативной поликлиники» в период с января 2021 года по июль 2022 года обследовано 112 женщин. Было выделено 3 группы пациенток: 1-я группа - 52 женщины (средний возраст $31,05 \pm 1,78$ года), у которых была аменорея на фоне COVID-19, 2-я группа - 28 женщин (средний возраст $34,28 \pm 2,56$ года) с подтвержденным диагнозом ПНЯ, и группа 3 - 32 здоровые женщины (средний возраст $28,68 \pm 2,1$ года, с регулярным менструальным циклом).

Гормональное обследование включало определение лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, антимюллерова гормона (АМГ) в крови у женщин с аменореей определяли в любой день, а у женщин с регулярным менструальным циклом на 3-5 день. Определение фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола (Е2), антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови определяли на автоматическом иммунохимическом анализаторе «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Уровень киссептина (KISS1) изучали с использованием набора ИФА Human KISS1(Kisspeptin 1) (Elabscience Biotechnology Co., Ltd, Китай) и набора ИФА Human BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) (Elabscience Biotechnology Co., Ltd, Китай). для иммуноферментного анализа с ферментной меткой (ИФА), по принципу «сэндвич» на автоматическом иммунохимическом анализаторе «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили с помощью трансвагинального конвексного датчика частотой 7,5 МГц и абдоминального датчика частотой 3,5 МГц на аппарате Toshiba SSA-240 2000 (Япония). Психологическое состояние женщин определяли с помощью опросника DASS-21, включающего уровень тревожности, стресса и депрессии.

Статистический анализ: Статистическую обработку всех полученных данных проводили с использованием пакетов статистических программ Microsoft Excel, Minitab 14 (США) и RStudio (США). Полученные данные оценивались на соответствие нормальному распределению по критерию Колмогорова-Смирнова. Зависимости анализировали с использованием коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Корреляционный регрессионный анализ выполнен по условиям Гаусса-Маркова. Результаты представлены в виде медианы (Me). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результат и обсуждение

В соответствии с поставленными задачами проведен анализ анамнестических данных, результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования 112 женщин, разделенных на 3 группы. Достоверных различий в среднем возрасте наступления менархе и индексе массы тела в трех группах выявлено не было. Менархе до 12 лет было у 2(1,7%) женщин, от 12 до 14 лет - у 99(88,3%), менархе старше 14 лет - у 11(9,8%) женщин. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы определяли по результатам гормонального исследования и трансвагинальной эхографии органов малого таза. У пациенток с ПНЯ (1-я и 2-я группы) уровни ФСГ и ЛГ в крови были достоверно выше, чем у женщин 2-й группы, а уровень АМГ был низким у всех женщин с ПНЯ. У женщин с ПНЯ (группа 1 и группа 2).

Таблица 1.

Клинико-лабораторные данные обследования больных ПНЯ и здоровых женщин

Параметр	Группа 1 n=52	Группа 2 n=32	Группа 3 n=28
Возраст, лет	31±1,78	28,6±2,1	34,28±2,56
ИМТ	24,93±1,56	24,97±1,64	24,53±1,21
Возраст менархе	13,28±0,33	13,17±0,54	12,87±0,27
ФСГ (мМЕ/мл)	79,61±11,89	6,3±0,78	70,82±12,85
ЛГ (мМЕ/мл)	45,1±6,89	43,16±7	9,11±1,79
Эстрадиол (пг/мл)	39,81±7,7	46,73±14,25	246,24±51,31
АМГ (нг/мл)	0,13±0,07	0,17±0,11	-
Объем правого яичника, см ³	2,49±0,04	2,45±0,05	6,66±0,04
Объем левого яичника, см ³	2,48±0,03	2,46±0,05	6,67±0,05
Количество антральных фолликулов (правый яичник)	2,59±0,29	2,35±0,32	6,87±0,27
Количество антральных фолликулов (левый яичник)	2,55±0,26	2,42±0,35	6,87±0,29

Как было сказано выше, стрессовые факторы сильно влияют на психическое состояние, это в свою очередь влияет на репродуктивную систему. Было проведено множество исследований психологического состояния женщин во время пандемии. Ahorsu et al. (2020г.), Lathabhavan et al. (2021) и Maslakci et al. (2022г.) показали результаты опросника DASS-21, где женщины имели умеренный и тяжелый уровни тревоги, стресса и депрессии. Наши данные согласуются с результатами этих исследований. Выраженность уровня тревоги в 1й группе составила 17,44±0,54 балла, при баллах выше 15 расценивалась как тяжелая степень тревожности. Выявлена также тяжелая степень стресса (в среднем 29,90±0,79 балла) у женщин 1й группы (табл. 2).

Таблица 2. Результаты опросника «DASS-21».

Параметр	Группа 1 n=52	Группа 2 n=32	Группа 3 n=28
DASS-21: Стресс (баллы)	29,90±0,79	9,65±0,64	12,07±0,64
DASS-21: Тревога (баллы)	17,44±0,54	5,31±0,47	6,32±0,43
DASS-21: Депрессия (баллы)	23,42±0,71	6,09±0,57	11,92±0,61

В 1й группе уровень киспептина был ниже (251,69±7,27 пг/мл, $p<0,05$), чем во 2й группе (439,90±8,32 пг/мл, $p<0,05$) и в 3й группе (352,50±8,61 пг/мл, $p<0,05$) (таблица-3). Концентрация BDNF также была ниже в 1й группе (231,82±7,3 пг/мл, $p<0,05$), чем во 2й группе (428,59±7,22 пг/мл, $p<0,05$) и в 3й группе (336,15±7,12 пг/мл, $p<0,05$). $p<0,05$) (таблица-3).

Таблица 3. Уровни KISS1 и BDNF в сыворотке.

Параметр	Группа 1 n=52	Группа 2 n=32	Группа 3 n=28
KISS1 (пг/мл)	251,69±7,27	439,90±8,32	352,50±8,61
BDNF (пг/мл)	231,82±7,3	428,59±7,22	336,15±7,12

Нами обнаружена достоверная корреляция между показателями психоэмоционального состояния женщин и уровнями киспептина и мозгового нейротрофического фактора на фоне коронавирусной инфекции. Для общей выборки ($n=112$) установлена сильная положительная корреляция, коэффициент корреляции составил 0,92 ($p<0,05$).

У больных с ПНЯ после коронавирусной инфекции (1-я группа) выявлена умеренная отрицательная корреляция между уровнем киспептина и тревожностью ($r=-0,61$), а также средняя отрицательная связь между уровнем киспептина и стрессом ($r=-0,68$). Кроме того, выявлена сильная отрицательная корреляция между уровнем BDNF и депрессией ($r=-0,93$) у женщин 1й группы. Выявлена сильная положительная корреляция между уровнем стресса и депрессии, где коэффициент корреляции составил 0,93 у женщин с ПНЯ. из-за COVID-19. Данные представлены на рисунке 1.



Рисунок 1. Парный корреляционный анализ показателей KISS1, BDNF, стресса, тревоги, депрессии, а также в зависимости от исследуемых групп

Примечание: Результат расчета компьютерной программой дает следующие уровни значимости ($\alpha=(0,1, 0,05, 0,01, 0,001, < 0,001)$) и соответствующие знаки в зависимости от р-значения ('', '.', '', '**', '***'). Зеленым цветом отмечена 1 группа, синим — 2 группа, красным — 3 группа.*

Таким образом, данные корреляционного анализа подтвердили наличие связи между психоэмоциональным состоянием женщин и уровнями гипоталамических маркеров у женщин с ПНЯ вследствие коронавирусной инфекции.

Выводы

1. Опросник «DASS-21» для оценки психоэмоционального состояния женщин, перенесших COVID-19, следует использовать для выявления групп риска развития ПНЯ.
2. Тревога, стресс, депрессия вследствие COVID-19 во взаимосвязи с сывороточным киспептином и мозговым нейротрофическим фактором являются наиболее значимыми прогностическими показателями развития ПНЯ.
3. Киспептин можно рассматривать как перспективный нейропептид для регуляции женской репродуктивной системы и коррекции нарушений репродуктивной функции. Нейротрофический фактор головного мозга следует рассматривать как маркер депрессии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Фахрутдинова С.С. Роль клинико-генетических маркеров в прогнозировании преждевременной недостаточности яичников: /автореф. дисс. PhD, Ташкент. 2019;97.
2. Abu Helwa HA, Mitaeb AA, Al-Hamshri S, Sweileh WM. Prevalence of dysmenorrhea and predictors of its pain intensity among Palestinian female university students. //BMC Womens Health 2018;18(1):18. doi: 10.1186/s12905-018-0516-1
3. Begliomini S., Casarosa E., Pluchino N. et al. Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor. Hum Reprod 2007;22:995-1002.
4. Czyzyk A, Filipowicz D, Podfigurna A, Ptas P, Piestrzynska M, Smolarczyk R, Genazzani AR, Meczekalski B. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plasma concentration in patients diagnosed with premature ovarian insufficiency (POI). Gynecol Endocrinol. 2017 May;33(5):413-417. doi: 10.1080/09513590.2017.1290073.
5. Dorfman M, Garcia-Rudaz C, Alderman Z, et al. Loss of Ntrk2/ Kiss1r signaling in oocytes causes premature ovarian failure. //Endocrinology 2014;155:3098-3111.
6. Gaytan F, Garcia-Galiano D, Dorfman MD, et al. Kisspeptin receptor haplo-insufficiency causes premature ovarian failure despite preserved gonadotropin secretion. //Endocrinology 2014;155: 3088-97.
7. Karakuş, Burçin Serum kisspeptin düzeyleri açısından erken over yetmezliği olgularının değerlendirilmesi. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA/Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 2020;01-29.
8. Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, Phillips KK, Trent JM, Weissman BE, Welch DR: KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. //J Natl Cancer Inst. 1996;88:1731-7. 10.1093/jnci/88.23.1731
9. Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, et al. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. //Hum Reprod 2003;18:199-206.
10. Padda J, Khalid K, Moosa A, et al. (August 31, 2021) Role of Kisspeptin on Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Pathology and Its Effect on Reproduction. Cureus 2021 August 31;13(8):e17600. DOI 10.7759/cureus.17600
11. Phelan N, Behan LA and Owens L (2021) The Impact of the COVID-19 Pandemic on Women's Reproductive Health. Front. Endocrinol. 2021;12:642-755. doi:10.3389/fendo.2021.642755
12. Rawa Auda Hussein, Nadia Saddam Fahad and Husam Mohammad Kredy (2021) Estimation of Kisspeptin hormone in the serum of women with premature ovarian insufficiency. Biochem. Cell. Arch. 2021;21:5199-5204. DocID: <https://connectjournals.com/03896.2021.21.5199>
13. Reis F.M.; Bouissou D.R.; Pereira V.M.; Camargos A.F.; dos Reis A.M.; Santos R.A. Angiotensin-(1-7), its receptor mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary. //Fertil. Steril. 2011;95:176-181.
14. The ESHRE Guideline Group on POI, L. Webber, M. Davies, R. Anderson, J. Bartlett, D. Braat, B. Cartwright, R. Cifkova, S. de Muinck Keizer-Schrama, E. Hogervorst, F. Janse, L. Liao, V. Vlaisavljevic, C. Zillikens, N. Vermeulen, ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency, //Human Reproduction, 2016 May;31(5):926-937, <https://doi.org/10.1093/humrep/dew027>
15. Williams NI, Berga SL, Cameron JL. Synergism between psychosocial and metabolic stressors: impact on reproductive function in cynomolgus monkeys. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007;293(1):E270-6. doi: 10.1152/ajpendo.00108.2007

Поступила 20.06.2023