

DOI 10.26886/2523-6946.1(4)2020.2

UDC 616.5-007.612.43

**ROLE IN THE DEVELOPMENT OF ROSACEA SPECIAL FEMALE
GENITAL CENTER: Part I**

V. A. Bocharov, MD, PhD, DSc, Professor

<http://orcid.org/0000-0002-9786-6665>

veronika.bocharova.80@gmail.com

Odessa National Medical University, Ukraine, Odessa

The subject of the study – rosacea. The aim of the work is to determine the possibility of considering the presence of a special female sexual center as a regulator of initial and subsequent pathophysiological changes in rosacea. The data show the relationship between regulatory molecular compounds of the hypothalamus (liberins, statins, releasing factors), pituitary gland (tropical hormones), ovaries (steroid sex hormones and non-steroidal compounds), which in the case of disorders of any of the These levels of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis involve the molecular functional systems of other centers of the nervous and endocrine systems to overcome them. Given the clinical data on the close relationship of manifestations in women with sexual hormonal disorders, there are grounds for objectifying the presence of a functional regulatory sexual center in them.

Keywords: rosacea, centers of the nervous and endocrine systems, dyshormonal sexual disorders.

В. А. Бочаров, доктор медичних наук, професор. Роль в розвитку розацеа спеціального жіночого статевого центру / Одеський національний медичний університет, Україна, Одеса

Предмет дослідження – розацеа. Мета роботи – визначити можливість розгляду наявності спеціального жіночого статевого

центру як регулятора початкових та подальших патофізіологічних змін при розацеа. Приведені дані, які свідчать про взаємозв'язок між регуляторними молекулярними сполуками гіпоталамусу (ліберини, статини, релізінг-фактори), гіпофізу (тропні гормони), яєчників (стероїдні статеві гормони та нестероїдні сполуки), які у разі розладів на будь-якому із цих рівнів гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі залучають для їх подолання молекулярні функціональні системи інших центрів нервової та ендокринної систем. З урахуванням клінічних даних про тісний зв'язок проявів у жінок зі статевими гормональними порушеннями є підстави для об'єктивізації наявності функціонального регулюючого статевого центру у них.

Ключові слова: розацеа, центри нервової та ендокринної систем, дисгормональні статеві розлади.

Введение. Патофизиологические нарушения, которые развиваются при клинических проявлениях такого дерматоза как розацеа, тесно связаны с функционированием различных центров головного мозга, а также с процессами аксонального транспорта секретов нейронов их ядер к гипофизу, секрецией тропных гормонов гипофизом и механизмами обратных влияний гормонов периферических эндокринных желез, которые через кровь воздействуют на соответствующие рецепторы гипоталамуса и затем через его статины и либерины, оказывают положительное или отрицательное влияние на секрецию и выделение тропных гормонов гипофиза.

В этой связи дискутируется вопрос, что среди вышеуказанных центров (гемодинамики, эмоционального, терморегулирующего и других) возможно и выделение отдельной структурно-функциональной регулирующей единицы – «специального женского полового центра»,

играющего одну из доминантных ролей в развитии как розацеа-приливов, так и последующих стадий этого заболевания.

Материалы к дискуссии. Все три основных группы гипоталамических «центров» (монапептидергические крупноклеточные, либерин- и статинэргические мелкоклеточные, моноаминэргические мелкоклеточные), образующихся в переднем, среднем и заднем гипоталамусе из соответствующих трёх групп одноимённых нейросекреторных клеток, играют значительную роль в патогенезе розацеа-приливов.

В первой группе нервных центров, кроме важных для обеспечения общего гомеостаза нейросекреторных нонапептидов вазопрессина и окситоцина, которые с аксоном поступают в заднюю долю гипофиза из продуцируемых в крупноклеточных супрахиазматических и паравентрикулярных ядер переднего гипоталамуса, в переднюю долю гипофиза из мелких нейронов этого же отдела гипоталамуса поступают продуцируемые в них регуляторные (в частности – кортиколиберин) и опиоидные пептиды, которые непосредственно участвуют в развитии розацеа-приливов: первый – влияя на выработку гонадотропных гормонов гипофиза, вторые – на невротические проявления «приливов». Играть роль могут и другие регуляторы нонапептидергических центров гипоталамуса (соматолиберин, тиролиберин, нейротензин, ангиотензин, ВИП и другие). Кроме т. с. «гипофизарного» аксонома важное значение имеет и другая (меньшая) часть аксонов этого центра гипоталамуса, образующая экстрагипоталамические пути к переднему, среднему, продолговатому и спинному мозгу и в этих отделениях ЦНС нонапептиды выполняют ещё и функции нейротропного и нейромедиаторного воздействия.

Все указанные эндокринные железы тесно связаны с гипоталамусом (как и с другими лимбическими структурами). Данный

аспект проблемы проявлений розацеа-приливов может быть одним из «ключевых», так как патофизиологические нарушения, которые развиваются при их клиническом проявлении, тесно связаны с функционированием «центров» гипоталамуса, аксонального транспорта секретов нейронов их ядер к гипофизу, секрецией тропных гормонов гипофизом и механизмами обратных влияний гормонов периферических эндокринных желез, которые через кровь воздействуют на соответствующие рецепторы гипоталамуса и затем через его статины и либерины – положительные или отрицательные влияния на секрецию и выделение тропных гормонов гипофиза.

Вторая группа нервных центров гипоталамуса межклеточные нейросекреторные клетки вырабатывают главные гипофизотропные гормоны (либерины и статины) и заканчиваются в срединном возвышении. Кроме связи с гипофизом имеют связи с желудочками головного мозга.

Третья группа центров мелкоклеточных моноаминоергических нейронов гипоталамуса вырабатывают такие «медиаторные» нейрогормоны как серотонин, норадреналин и дофамин и своими аксонами образуют, как внутригипоталамические связи, так и экстрагипоталамические – с разными отделами головного мозга (в том числе, желудочками) и гипофизом (не только с нейро- но и аденогипофизом).

Из гипофизотропных гормонов гипоталамуса в наибольшей степени «причастны» к патогенезу розацеа либерины (то есть те, которые усиливают высвобождение – рилизинг-факторы) и статины (те, которые угнетают/ингибируют секрецию и выделение/высвобождение соответствующих гормонов передней доли гипофиза).

Наибольшее значение для патогенеза розацеа из «либеринов» имеют кортико-, сомато-, гонадо-, пролакто-либерины. **Первой** особенностью кортиколиберина является то, что он выявляется в коре головного мозга, в различных подкорковых ядрах головного мозга и выступает в этих структурах ЦНС, как трансмисмиттер (координатор) её ответов на разные стрессовые ситуации. Непосредственно в гипоталамусе он вырабатывается в двух «центрах» (нона- и либеринэргических) нейроны которых локализируются в дугообразном, дорсо- и вентросоединительном «ядрах», а также – в небольшом количестве в паравентрикулярных «ядрах». Однако, и третий «центр» гипоталамуса (моноаминэргический) «причастен» к его бисинтезу, поскольку гипоталамические моноамины (серотонин, норадреналин, дофамин) модулируют скорость этого процесса и скорость его выведения. **Второй** особенностью кортиколиберина является то, что он избирательно увеличивает высвобождение общего «гипофизарного» предшественника не только адренотропного гормона (АКТГ), но и других пептидов. **Третьей** особенностью является то, что он стимулирует в гипофизе не только высвобождение, но и синтез АКТГ с помощью трёх разных вторых внутриклеточных посредников (мессенджеров) Ca^{2+} и цАМФ, инизитолфосфата, а ещё с помощью четвёртого (прокортикотропин-мессенджера РНК – мРНК) выполняет регуляторные функции. **Четвёртой** особенностью является то, что прокортикотропин-мессенджерный РНК выявляется и в других органах и структурах, в том числе спинном мозге и плаценте.

То, что у женщин источником иммунореактивного кортиколиберина является плацента, может иметь значение для тех больных розацеа у которых появление или прогрессирование заболевания связано с периодами беременности или родов, так как такая форма этого гормона в отличие от «гипоталамической» более продолжительно

высвобождает у них АКТГ и в период беременности уровень тропного кортиколиберина увеличивается, достигая пика во время родов, а после них быстро падает, достигая физиологических значений. В свою очередь АКТГ, стимулируя секрецию кортикостероидов корой надпочечников, влияя на их регуляторную функцию в отношении артериального давления, которую эти стероиды осуществляют вместе с катехоламинами, вазоактивными пептидами и альдостероном.

Наличие такого либерина гипоталамуса, как соматотропин-рилизинг гормон (соматолиберин) секретируемого в его ядрах при стимуляции биологически активными соединениями (БАС – серотонином, норадреналином и эндорфином) подчеркивает тесную связь гипоталамических центров между собой, так как эти БАС являются регуляторами ещё одного важнейшего для патогенеза розацеа либерина – гонадолиберина, продукция которого регулируется в основном половыми гормонами (наряду с вышеуказанными БАС) и осуществляется в основном нейронами срединного возвышения (большее их количество находится также в области медиабазального гипоталамуса между третьим желудочком и срединным возвышением). Кроме гипоталамических нейронов, эти регуляторы содержатся и в нейронах ЦНС, ответственных за эмоциональное и половое поведение, чем можно и объяснить соответствующие расстройства у больных розацеа. Особенностью высвобождения этого гормона из гипоталамуса является пульсирующий характер этого процесса (до 90 мг за один пульс), затем он через портальные сосуды транспортируется в гипофиз, где и связывается с плазматическими мембранами клеток его передней доли, тропные гормоны которой в свою очередь могут влиять на патогенетические процессы при розацеа у женщин, поскольку:

1) пролактин (лактотропин), кроме его влияний на функции яичников и молочных желез, обладает и антистрессовым действием.

2) фолликулостимулирующий гормон (фоллитропин) и лютеонин регулируя секрецию половых гормонов и овуляции, также влияют на возникновение соответствующих расстройств у женщин при розацеа.

Если в этом аспекте проанализировать «работу» всей этой гонадотропной оси, то следует учитывать и влияние соответствующего статина гипоталамуса – пролактостатина, который секретируется нейронами его латеральных туберальных ядер тормозит секрецию пролактина гипофизом, не исключено, что роль пролактина в организме выполняет дофамин. Еще один статин – соматостатин, локализующийся не только в нервных окончаниях наружного слоя срединного возвышения и в вентромедиальном ядре и коре вентрикулярных ядер гипоталамуса, но и в спинном мозге, хотя и не оказывает прямое влияние на эту ось, но вовлечен в процессы вегетативной регуляции мозга (что является одним из ключевых признаков приливов).

И наконец, чтобы в полном объеме проанализировать влияние всех составных частей гонадотропной оси на возможное развитие розацеа-приливов, кроме уже сказанного ранее о происхождении и функции половых гормонов у женщин, обратим внимание и на следующие аспекты.

1. Эстрогены (эстрон и эстридиол) угнетают секрецию гипофизарных тропных гормонов (фолли- и лютропина) и снижают их ответ на действие гонадолиберина (гипоталамического, а возможно и внегипоталамического происхождения); важными в отношении патогенеза розацеа являются и их функции по регулированию обменных процессов (липидов, электролитов; анаболических эффектов).

2. Из гормонов коры надпочечников, которые играют важную роль в развитии половых органов в детском возрасте (так как внутрисекреторная функция половых желез еще мало выражена) касательно достижения половой зрелости у женщин важным является то, что:

а) в фазу овариального цикла более половины андрогенов продуцируются именно в надпочечниках, а после овуляции она существенно снижается;

б) при старении (а возможно и при преждевременном старении, признаки которого отмечаются у женщин, страдающих розацеа-приливами) кора надпочечников становится наибольшим, а после прекращения функций половых желез – единственным источником секреции как андрогенов, так и эстрогенов.

Другие гормоны надпочечников также при этом имеют значение, поскольку:

а) при снижении образования минералокортикоидов цвет кожи приобретает землистый оттенок и отмечаются признаки астении; при повышении их образования – изменяется половое развитие из-за усиленного выделения половых гормонов;

б) при избыточном образовании глюкокортикоидов – развиваются клинические признаки так называемого «кушингоида» что нередко отмечается и у женщин с розацеа – приливами.

3. В надпочечниках (и строме яичников) у женщин андрогены секретируются в виде андростендиола, который в периферических тканях конвертируется в тестостерон, хотя в самих яичниках в небольших количествах синтезируется и собственно тестостерон, а также дегидро- и эпиандротестостерон.

4. Концентрация тестостерона в крови женщин в 20 раз меньше, чем у мужчин (а его свободной формы - в 40 раз) и поэтому у женщин с

розацеа –приливами, у которых имеет место повышение его уровня отмечаются признаки «маскуляризации».

5. Изменения секреции прогестерона (антагониста эстрогенов) играют роль у тех женщин с розацеа-приливами, у которых отмечаются осложнения акушерско-гинекологического анамнеза (и/или соответственно сопутствующая патология).

Все вышесказанное свидетельствует о значительной роли нарушений на различных уровнях координации системы, регулирующей различные виды половой функции у части женщин, страдающих розацеа-приливами. Половая функциональная система, как и многие другие построена из иерархически и последовательно объединенных основной и подсистем, и в женском организме она строится на специфических гормональных механизмах саморегуляции. Отличием этой системы является то, что она начинает функционировать значительно позже чем другие системы гомеостатического уровня (дыхание, питание и тому подобное) и ее становление и деятельность в первую очередь определяется половыми гормонами – от созревания половых желез, которые их секретируют, до (что являются крайне важным для проблемы розацеа-приливов) – их специфическом действии на специальные структуры мозга и весь организм, при чем это относится как к андрогенам («мужским» половым гормонам) так и «женским» половым гормонам (эстрогенам и прогестинам).

Однако, кроме специфических участков половых гормонов в жизненных процессах они уже и на уровне общих воздействий в значительной степени могут влиять на процессы, которые играют роль при розацеа-приливах, так как:

1) оказывают влияние на процессы возбуждения определенных групп нервных клеток;

2) осуществляют регуляцию генома клеток, фаз митоза и таким образом на «органном» и «тканевом» уровнях реализуют свои эффекты в отношении дифференциации их клеток, которые приобретают к половым гормонам специфические рецепторы;

3) синхронизируют биоритмы работы территориально разобщенных органов, так как, поступая в кровь, обладают дистантным и пролонгированным во времени действием;

4) их выработка (особенно у женщин) отчетливо зависит не только от деятельности половых желез, но и влияния внешних факторов, в том числе планетарных, солнечных и других; ритмичность (цикличность) секреции половых гормонов также больше выражена у женщин, что может у части из них влиять на периодичность реакции розацеа-приливов;

5) регулируют химические реакции половых функций во многих звеньях;

6) половая функциональная система является саморегулирующейся, результатом чего является определенный уровень андрогенов и эстрогенов в крови (внутреннее звено) и физиологическое протекание менструального цикла (внешнего звена этой интегративной системы) нарушение которых имеют место у части женщин с розацеа-приливами.

Фазы яичникового (овариального) цикла – фолликулярная (эстрогеновая) и лютеиновая (прогестероновая), а также его последовательные процессы – овуляция и менструация находятся в тесных взаимоотношениях с гипофизом, гипоталамусом и другими регулирующими системами нейроэндокринной системы:

1. Возрастание уровня овариальных эстрогенов трех классов (эстрон, эстрио, 17 β -эстрадиол) вытекающих из фолликулярной

жидкости оказывает дифференцированное влияние на чувствительность к лютеинизирующему и фолликулостимулирующему гормонам клеток яичников, синтезирующих предшественники эстрогенов – андрогены.

2. Вырабатываемые в клетке три класса андрогенов (андростендион, дегидроэпиандростерон, тестостерон; 25% тестостерона – в яичниках, 25% - в надпочечниках) в кровь выбрасываются в небольших количествах, но благодаря их последующему метаболизму (в том числе в коже) у женщин в крови появляется еще 50% тестостерона; патогенетически значимым для розацеа могут иметь изменения продукции или обмена андрогенов с их преобладанием над эстрогенами, что клинически проявляется признаками гермафродитизма.

3. Клинически важным для розацеа является и то, что у женщин преовуляторный гормональный выброс происходит утром (практически всегда) а регуляция суточного ритма в связи со световым режимом осуществляется в том числе супрахиазматическим ядром гипоталамуса и верхним шейным симпатичным ганглием, а также – эпифизом.

4. Желтое тело рассматривается, как «временная эндокринная железа», образующееся из элементов разорвавшегося фолликула и во второй половине яичникового цикла оно называется «менструальным» и его основным продуктом является прогестерон, а также оно секретирует такое же количество эстрадиола как и преовуляторный фолликул и как регулятор своей функции – окситоцин; это подтверждает тесную взаимосвязь разных регулирующих нейрогормональных систем организма (о которых говорилось выше).

5. Не только стероидные, но и другие гормоны яичника, которые ним вырабатываются в большом количестве (например,

простагландины), играют важную роль в патогенезе как розацеа в целом, так и розацеа-приливов.

6. О взаимосвязи нейрогуморальных регуляторных систем (которые также могут быть нарушенными у женщин, страдающих розацеа-приливами) свидетельствует и то, что серотонин, через «свои» рецепторы в нейросекреторных клетках паравентрикулярного и аркуатного ядер гипоталамуса регулирует продукцию его пролактолиберина, который обладает освобождающим действием в отношении пролактина.

Все вышесказанное свидетельствует о правомерности выделения в отдельную структурно-функциональную регулируемую единицу так называемого «специального женского полового центра», который, как и многие другие, важные для патогенеза розацеа-приливов, также локализуется в гипоталамусе и его нейроны имеют обширные связи как с ними, так и с околожелудочковыми образованиями головного мозга, а также с гипофизом, эпифизом и периферическими железами внутренней секреции. О функции многих из них мы уже упоминали в информации о рилизинг-гормонах, отметим лишь этот аспект проблемы в плане взаимоотношения «центров», например, таких как «тонический» (в медиабазальном гипоталамусе), регулирующим гонадотропные функции аденогипофиза и «циклический» (в супрахиазматическом ядре преоптической области гипоталамуса) включающегося в регуляцию деятельности половых желез в период овуляции.

Дополнительно к регуляции гонадолиберинов (о которых сообщалось ранее) следует относить также важные для развития розацеа- приливов аспекты, как особую плотность контактов с гонадолибериновыми клетками в области порталльных сосудов серотонин-, дофамин-, и норадреналинергических нейронов, а также

то, что угнетают продукцию гонадолиберинов некоторые регуляторные пептиды (эндорфины, энкефалины, субстанция Р и другие), а стимулируют их выделение выявленный недавно отдельный класс биологически активных соединений – так называемые «катехол-эстрогены» (то есть, сходные как с катехоламинами, так и эстрогенами).

Супрахиазматическое ядро гипоталамуса выполняет комплексную функцию «центра», регулирующего множество процессов, нарушения которых имеют место при розацеа (гемодинамики, терморегуляции, сенсорного анализатора, биоритмов и другие) среди которых, учитывая его тесную связь с гонадолибериновыми клетками, безусловно, важное место занимает его влияние на регуляцию суточного ритма секреции гонадолиберинов и процесс их разрушения (благодаря, синтезируемому в этом ядре соответствующему ферменту).

Следует отметить, что на работу специального женского полового регуляторного центра влияют и экстрагипоталамические структуры:

1) эпифиз – благодаря своему гормону мелатонину – угнетает продукцию гонадолиберина;

2) лимбические образования головного мозга – как регуляторы эмоциональных стрессовых реакций, при розацеа участвуют и в процессах овуляции (вплоть до временной ее блокады в экстремальных ситуациях);

3) ЦНС, посредством серотонин-, дофамин-, норадреналин-, холинэргических механизмов опосредует свои влияния на гипоталамус; активация норадренэргических механизмов наблюдается в предовуляторный пик секреции гипоталамического гонадолиберина; ослабление тормозных влияний на гипофиз отмечается со стороны

серотонин-, и дофаминергических механизмов, а также – опиоидной (нейропептидэргической) системы головного мозга.

Кроме этого «внутреннего» звена саморегулирующейся женской половой функциональной системы, играть роль в патогенезе розацеа-приливов может и ее «внешнее звено», а именно – нарушения менструального цикла (от латинского *menstruatio* – месячный), состоящего из ежемесячных событий: собственно менструации – циклических кровянистых выделений из матки, обусловленных десквамацией (от латинского *desquamatio* – отторжение) поверхностного слоя ее слизистой оболочки и – овуляции (происходящей также ежемесячно, но не совпадающей с менструацией, а предшествующей ей и протекающей, примерно, в середине между двумя менструациями). Отличаются эти два события и по гормональному «производству»: менструация протекает на фазе регрессии желтого тела, вызванной снижением и эстрогенов (как после овуляции) и прогестерона (как результат деградации желтого тела), овуляция же – является началом лютеиновой фазы и происходит на гормональном пике, но оба этих события сопровождаются колебаниями уровней всех половых гормонов и соответствующих им тропных гормонов гипофиза (то есть синхронизирующими изменениями гонадотропинов); изменение пролактина носит асинхронный характер (низкое содержание в фолликулярную и максимально высокое – в лютеиновую фазу), что может влиять и на «колебания» в проявлениях розацеа-приливов (наличие или отсутствие, степень выраженности). Нарушения половой функциональной системы у женщин в качестве одного из причинных факторов розацеа-приливов чаще могут «срабатывать» на предварительно подготовленной почве.

Выводы. Несмотря на то, что выделение в отдельную структурно-функциональную регулируемую единицу так называемого

специального женского полового центра является предметом дискуссий, имеется ряд фактов, подтверждающих актуальность этой проблемы для клинических проявлений розацеа у женщин:

1) из гипоталамических гипофизотропных гормонов в наибольшей степени причастны к патогенезу розацеа либерины и статины (соответственно, усиливающие или ингибирующие высвобождение необходимых рилизинг-факторов), при этом кортико-, гонадо-, пролакто-либерины могут выступать и в роли трансммиттеров (координаторов) работы различных центров головного мозга;

2) у части женщин, страдающих розацеа-приливами, на различных уровнях отмечаются изменения, регулирующие отдельные виды половой функции, приводящие к нарушениям иерархически и последовательно объединенных систем, построенных на специфических гормональных механизмах саморегуляции;

3) с учетом того, что деятельность этой системы определяется половыми гормонами (в первую очередь), специфически воздействующих на специализированные структуры мозга, а также то, что в ее функционировании имеет значение регулирующее влияние гипоталамического серотонина на продукцию пролактолиберины может быть основанием правомерности выделения в отдельную структурно-функциональную координирующую единицу специального женского полового регуляторного центра, который тесно связан с другими центрами в этой области, имеющими значение для патогенеза розацеа и. прежде всего – с центром гемодинамики, а так же с центрами эмоций и терморегуляции.

Литература:

1. Вундер П. А. *Эндокринология пола*. М.: Наука, 1980. 253 с.

2. Пальцев М. А. *Введение в молекулярную медицину*. М.: Медицина, 2004. 296 с.
3. Саркисов Д. С., Пальцев М. А., Хитров Н. К. *Общая патология человека*. 2-е издание. М.: Медицина, 1997. 608 с.
4. Смит Дж. *Эволюция полового размножения*; пер с англ. А. Д. Базыкина. М.: Мир, 1981. 271 с.
5. Теппермен Д., Теппермен Х. *Физиология обмена веществ и эндокринной системы*; пер с англ. В. И. Кондрора. М.: Мир, 1989. 656 с.
6. *Basic & Clinical Endocrinology*. Seventh edition Edited by Francis S. Greenspan David G. Gardner. – McGraw-Hill Companies, USA, 2004. 976 p.
7. Blalock J. E. *Neuroimmunotndocrinology. Chemical immunology: 3rd revisited and enlarged edition*. Base. Karger, 1997. 632 p.
8. Hall J. E. Neuroendocrine changes with reproductive aging in women. *Semin. Reprod. Med.* 2007. V. 25 (5). P. 344-351.
9. *Harrison's endocrinology*. Ed. by. J. Larry Jameson. MrGraw-Hell, USA. 2006. 536 p.
10. Kayisli U. A., Guzeloglu-Kayisli O., Arici A. Endocrine-immune interactions in human endometrium. *Ann. NY Acad. Sci.* 2004. V. 1034. P. 50-63.
11. Misery L. Neuro-immuno-cutaneous system (NICS). *Pathol. Biol.* 1996. V. 44 (10). P. 867-874.
12. Rehman H. U., Masson E. A. Neuroendocrinology of femaly aging. *Gend. Med.* 2005. V. 2. P. 41-56.

13. Slominski A., Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. *Endocrine Rew.* 2000. V. 21. P. 457-487.

References

1. Vunder, P.A. (1980). *Endokrinologiya pola* [Sex endocrinology]. Moskva: Nauka. [in Russian]
2. Paltsev, M.A. (2004). *Vvedenie v molekulyarnuyu meditsinu* [Introduction to Molecular Medicine]. Moskva: Meditsina. [in Russian]
3. Sarkisov, D.S., Paltsev, M.A. and Hitrov, N.K. (1997). *Obschaya patologiya cheloveka* [General human pathology]. 2nd ed. Moskva: Meditsina. [in Russian]
4. Smit, Dzh. (1981). *Evolyutsiya polovogo razmnozheniya* [The evolution of sexual reproduction], translated by Bazykin, A.D., Moskva: Mir. [in Russian]
5. Teppermen, D. and Teppermen, H. (1989). *Fiziologiya obmena veschestv i endokrinnoy sistemyi* [Physiology of metabolism and endocrine system], translated by Kondror, V.I., Moskva: Mir. [in Russian]
6. *Basic & Clinical Endocrinology*. (2004). Seventh edition Edited by Francis S. Greenspan David G. Gardner. McGraw-Hill Companies, USA.
7. Blalock, J.E. (1997). *Neuroimmunotndocrinology. Chemical immunology*: 3rd revisited and enlarged edition. Base. Karger.
8. Hall, J.E. (2007). Neuroendocrine changes with reproductive aging in women. *Semin. Reprod. Med.*, 25(5), 344-351.
9. *Harrison's endocrinology*. (2006). Ed. by. J. Larry Jameson. MrGraw-Hell, USA.
10. Kayisli, U.A., Guzeloglu-Kayisli, O. and Arici, A. (2004). Endocrine-immune interactions in human endometrium. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1034, 50-63.

11. Misery, L. (1996). Neuro-immuno-cutaneous system (NICS). *Pathol. Biol.*, 44(10), 867-874.
12. Rehman, H.U. and Masson, E.A. (2005). Neuroendocrinology of femaly aging. *Gend. Med.*, 2, 41-56.
13. Slominski, A. and Wortsman, J. (2000). Neuroendocrinology of the skin. *Endocrine Rew.*, 21, 457-487.