

Регуляция женского сексуального поведения и возможности медикаментозной терапии

П.В. Козлов, <https://orcid.org/0000-0002-9916-6128>, drkpv@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Женское половое поведение находится под сложным влиянием психологических, нейроэндокринных и социальных факторов. Реализация нормальной сексуальной активности у большинства женщин возможна при соблюдении многих условий и в первую очередь при обеспечении позитивного психоэмоционального фона, безопасности, удовлетворительного состояния здоровья, а также комфортных межличностных отношений. Помимо значимого психологического и социального влияния, накопленные современные научные данные подтверждают важную роль нейрогормональной регуляции сексуального поведения и предполагают потенциальную эффективность фармакологической терапии. Однако медикаментозные стратегии коррекции женских сексуальных расстройств, к сожалению, ограничены. В настоящее время в некоторых странах разрешены к применению несколько препаратов, повышающих женскую сексуальную активность, однако все они не зарегистрированы и не одобрены к применению на территории Российской Федерации. В статье кратко изложены нейронные механизмы основных областей центральной нервной системы, лежащие в основе восприимчивости и сексуального влечения, а именно обонятельной и лимбической системы, неокортекса. Основное внимание уделено функции нейромедиаторов и гормонов, критически участвующих в модуляции эмоций и полового поведения, в том числе тормозящего медиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), эстрогенов, тестостерона, возбуждающего медиатора глутамата. Подробно представлены этапы разработки, результаты экспериментальных и клинических исследований по оценке эффективности и безопасности у пациенток со снижением или утратой сексуального влечения уникального российского нейропептидного препарата Дизайрикс, являющегося стимулятором сексуального поведения благодаря механизму обратимого подавления ГАМК-эргической системы, неспецифической стимуляции дофаминергической системы мотивации и подкрепления положительных эмоций и растормаживания контролирующей функции неокортекса.

Ключевые слова: сексуальная активность, сексуальное влечение, неокортекс, нейрогормональная регуляция, нейромедиаторы, нейропептидный препарат

Для цитирования: Козлов П.В. Регуляция женского сексуального поведения и возможности медикаментозной терапии. *Медицинский совет*. 2023;17(5):15–20. <https://doi.org/10.21518/ms2023-063>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Regulation of female sexual behavior and possibilities of drug therapy

Pavel V. Kozlov, <https://orcid.org/0000-0002-9916-6128>, drkpv@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Female sexual behavior is under the complex influence of psycho-emotional, neuroendocrine and social factors. The realization of normal sexual activity in women is possible if many conditions are met and, first of all, ensuring a positive psycho-emotional background, safety, a satisfactory state of health, as well as comfortable interpersonal relationships for most women. In addition to significant psychological and social impact, accumulated modern scientific data confirm the important role of neuro-hormonal regulation of sexual behavior and suggest the potential effectiveness of pharmacological therapy. Unfortunately, however, medical strategies for correcting female sexual disorders are limited. Currently, in some countries, several drugs that increase female sexual activity are allowed for use, however, all of them are not registered and are not approved for use on the territory of the Russian Federation. The article briefly describes the neural mechanisms of the main areas of the central nervous system underlying receptivity and sexual attraction, namely the olfactory and limbic systems, the neocortex. The main attention is paid to the function of neurotransmitters and hormones that are critically involved in the modulation of emotions and sexual behavior, including the inhibitory mediator of gamma aminobutyric acid (GABA), estrogens, testosterone, and the excitatory mediator glutamate. The stages of development, the results of experimental and clinical studies to assess the effectiveness and safety of the unique Russian neuropeptide drug Desirex, which is a stimulant of sexual behavior due to the mechanism of reversible suppression of the GABAergic system, nonspecific stimulation of the dopaminergic system of motivation and reinforcement of positive emotions and disinhibition of the controlling function of the neocortex, are presented in detail.

Keywords: sexual activity, sexual desire, neocortex, neurohormonal regulation, neurotransmitters, neuropeptide drug

For citation: Kozlov P.V. Regulation of female sexual behavior and possibilities of drug therapy. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(5):15–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-063>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сексуальное здоровье – физическое, эмоциональное, психическое благополучие по отношению к сексуальности, подкрепленное правами человека, с уважительным, свободным от принуждения и насилия, безопасным подходом к сексуальным отношениям – является важным компонентом благополучия и качества жизни¹. Около 60% женщин указывают на то, что сексуальные отношения оказывают критическое влияние на развитие межличностных отношений и реализацию репродуктивной функции, однако более 40% сообщают о проблемах в интимной сфере, а у 10–12% женщин всех возрастных групп диагностируется стойкая сексуальная дисфункция [1–4].

РЕГУЛЯЦИЯ ЖЕНСКОГО ПОЛОВОГО ПОВЕДЕНИЯ

Основными факторами, определяющими сексуальное поведение, являются базовые инстинктивные программы, в том числе репродуктивная, пассивная (страх) или активная (агрессия) оборонительная, пищевая/питьевая, социализирующая, связанная с воспитанием в семье и различных социальных группах, культурными и религиозными традициями, социально-экономическим положением женщины и уровнем ее самосознания и самооценки, и нейрогормональная регуляция [1].

Основные области мозга, которые играют определяющую роль в регуляции сексуального поведения, – обонятельная и лимбическая система, префронтальная кора лобной доли. Обонятельная система является ключевым элементом, интегрирующим репродуктивную стратегию, мотивацию и влечение (либидо). Для проявления высокого уровня восприимчивости, либидо и процептивности (активного поведения в ответ на действия или привлекательность другой стороны) требуются хемосенсорные сигналы от обонятельных областей, воспринимающих индивидуальный запах и играющих решающую роль в идентификации потенциальных половых партнеров. Важными элементами индивидуального запаха человека являются выделяющиеся через кожу продукты распада стероидных гормонов и иммунобелки главного комплекса гистосовместимости (МНС – Major Histocompatibility Complex) – так называемые половые феромоны. Молекулы феромонов обнаруживаются обонятельными нейронами, аксоны которых передают первичную информацию в обонятельную луковицу и далее – в отделы лимбической системы и высшие области мозга. Через органы обоняния осуществляется самый быстрый способ передачи первичной информации, а введение медикаментов в виде спрея через слизистую носа – наиболее эффективный путь преодоления гематоэнцефалического барьера.

Нейронные механизмы обонятельной луковицы, лежащие в основе восприимчивости и влечения, зависят от уровня половых стероидов, норадренергической нейротрансмиссии, активности тормозящего медиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и возбуждающих

медиаторов глутамата и аспартата [5, 6]. При этом высокая ГАМК-эргическая активность является значимым фактором подавления либидо [7–9]. Обонятельный сигнал из луковицы попадает в миндалину и другие отделы лимбической системы, модулирующие эмоции и сексуальное поведение. Миндалина относится к подкорковым обонятельным центрам, и ее функции связаны с обеспечением оборонительного, условно-рефлекторного поведения, вегетативными, двигательными и эмоциональными реакциями. При воздействии зрительных, слуховых, интероцептивных, обонятельных или тактильных стрессоров миндалины благодаря высокой экспрессии глюкокортикоидных и андрогенных ядерных рецепторов формирует преимущественно отрицательные (страх, тревога, агрессия) эмоции, тем самым подавляя сексуальное поведение [9–12]. От миндалины нейронные сигналы поступают в гипоталамус – центральный хаб нейроэндокринной регуляции организма, где под влиянием нейропептидов и половых стероидов формируются вегетативные и гормональные реакции, эмоции, определяющие сексуальную мотивацию и влечение [8, 13].

Важную роль в модуляции сексуального поведения, настроения, эмоций и когнитивных функций играет цикличность синтеза половых стероидов. Предовуляторное повышение уровня эстрогенов и их связывание с эстрогенными рецепторами нейронов ксисспесина является прямым триггером секреции ГнРГ/ЛГ (гонадотропин-рилизинг-гормон / лютеинизирующий гормон) и важной частью мотивационной нервной цепи, которая запускается обонятельными сигналами и приводит к повышению либидо, эмоциональности у женщин и активации лордозного поведения у животных. Доказана роль овуляторного пика эстрогенов в снижении порога чувствительности тактильных рецепторов кожи, стимуляции сенсорных анализаторов и дофаминергической передачи [14, 15], увеличении связывания окситоцина² и повышении уровня глутамата в гипоталамусе [8, 16]. На фоне гипоестрогенемии, как физиологической, так и ятрогенной, у женщин реализуется ингибирующий эффект полового поведения путем увеличения уровня ГАМК и активации опиоидных рецепторов в медиальной преоптической области гипоталамуса, где преобладают ГАМК-эргические нейроны. Кроме того, экзогенное введение эстрогенов, в том числе в составе комбинированных оральных контрацептивов, индуцирует высвобождение нейропептида Y в дугообразном ядре гипоталамуса, который ингибирует сексуальное поведение путем повышения уровня ГАМК и β-эндорфина, подавляющих сексуальную активность.

Важнейшими стимуляторами женской сексуальной реакции, либидо и поддержания сексуальной мотивации и влечения являются тестостерон и мезолимбическая дофаминергическая система вознаграждения, участвующая в процессах подкрепления потребностей, стимуляции мотивации действий к получению удовольствия, в том числе оргазма и сексуального удовлетворения. Уровень дофамина повышается после получения

¹ Defining sexual health: Report of a technical consultation on sexual health. World Health Organization; 2002, pp. 28–31. Available at: <https://www.cesnas.lu/perchy/resources/whodefiningsexualhealth.pdf>.

² Окситоцин – основной гормон парной связи, привязанности, симпатии, преданности; играет стимулирующую роль в сексуальном желании и ожидании будущего вознаграждения. Уровень окситоцина увеличивается во время секса, повышая доверчивость, восприимчивость к сексуальным стимулам и оргазму, подавляя уровень тревожности и напряжения.

удовольствия и при предвкушении награды, при привычных действиях, предшествующих удовольствию [17–26].

Эмоции, инстинктивное поведение и сексуальные реакции генерируются у человека в лимбической системе головного мозга и, попадая в неокортекс, обрабатываются при помощи ассоциативной функции. Неокортекс отвечает за рациональное сексуальное поведение и сдерживает инстинктивные рефлексы и эмоции. Важнейшими центрами когнитивного контроля поведения являются передняя поясная извилина и префронтальная кора, где происходит преимущественно ингибирование сексуальной мотивации благодаря ГАМК-эргической и в меньшей степени серотонинергической системе. Мощный эффект, блокирующий поведенческое торможение и самоконтроль, оказывает низкий уровень ГАМК [8].

Таким образом, области мозга, регулирующие женское сексуальное поведение, используют гормоны и несколько типов химических мессенджеров, оказывающих противоположное или синергичное влияние. Например, норадренергическая, глутаматергическая активность, тестостерон, окситоцин и другие усиливают сексуальное возбуждение, облегчают генитальные реакции и оргазм. Противоположные эффекты оказывает ГАМК, серотонин, опиаты, пролактин и др. Глутамат и ГАМК являются основными нейромедиаторами центральной нервной системы, которые используют в качестве мессенджеров более 80% нейронов. Глутамат (глутаминовая кислота) – основной возбуждающий медиатор, модулирующий каналы передачи информации и ее распространение на смежные каналы мозга. ГАМК реализует нейросинаптический тормозящий эффект посредством активного энергозатратного процесса блокирования избыточных информационных потоков и стимулов. ГАМК взаимодействует с рецепторами ионных каналов ГАМК_A, вызывая быстрые реакции (миллисекунды), и метаболитными или G-белковыми медленными рецепторами ГАМК_B. С уровнем ГАМК / глутаматергической активности связано овуляторное повышение тактильной, сенсорной чувствительности и сексуальной активности, модулируемой эстрогенами и выбросом ГнРГ/ЛГ. В I фазу менструального цикла уровень ГАМК в гипоталамусе повышается и падает непосредственно перед всплеском ГнРГ/ЛГ и овуляцией [27–30]. Эффект неспецифического усиления ГАМК-эргической нейротрансмиссии агонистами ГАМК-рецепторов вызывает снижение чувствительности к стимулам окружающей среды и неспецифически угнетает сексуальное поведение. Лекарственные препараты, усиливающие эффекты ГАМК, тормозят мыслительные процессы, подавляют двигательную, в том числе сексуальную, активность (барбитураты, бензодиазепины, вальпроаты) [31, 32]. Типичным физиологическим примером торможения сексуального поведения является резкое увеличение концентрации ГАМК в спинномозговой жидкости после эякуляции или оргазма [33]. Напротив, результатом снижения уровня ГАМК при ингибировании рецепторов является отсутствие поведенческого торможения, снижение самоконтроля, акцентуализации внимания, что ведет к функции сексуального возбуждения/желания [34].

ИННОВАЦИИ В МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ЖЕНСКОГО СЕКСУАЛЬНОГО ВЛЕЧЕНИЯ

Современные знания о системе нейромедиаторной регуляции женского полового поведения явились основой для экспериментальных и клинических исследований, посвященных возможностям медикаментозного влияния на восприимчивость и активацию либидо у женщин.

В настоящее время в мире разрешены к применению несколько препаратов, повышающих женскую сексуальную активность, в том числе флибансерин – постсинаптический агонист серотониновых рецепторов подтипа 1A, антагонист серотониновых рецепторов подтипа 2A, слабый агонист D4-дофаминовых рецепторов (одобрен FDA (U.S. Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) в 2015 г. для лечения гиполибидемии только в пременопаузе). Однако на территории Российской Федерации лекарственные препараты для коррекции женского сексуального поведения не зарегистрированы. В связи с этим разработка отечественными учеными и регистрация в установленном порядке нейропептидного препарата Дизайрикс (экспериментальное наименование – BP101, международное непатентованное наименование – оренетид), состоящего из аминокислотной последовательности L-треонил-L-лизил-L-пролил-L-аргинил-L-пролин и являющегося по сути неспецифическим полипотентным стимулятором сексуального поведения, изменили подходы к лекарственной терапии сниженного либидо у женщин.

Созданию нейропептида предшествовали проведенные более 40 лет назад исследования научного коллектива Института молекулярной генетики РАН СССР под руководством академика Н.Ф. Мясоедова, посвященные разработке новых молекул-нейропептидов для военных целей. Ученые обратили внимание, что одна из синтезированных молекул-пептидов оказывала необычное влияние на лабораторных крыс в виде повышения интереса и выраженного дружелюбного поведения по отношению к особям другого пола. Особенно у самок участились элементы ухаживания и заигрывания с самцами вне зависимости от времени суток, повысилась фертильность. К сожалению, данная разработка не заинтересовала заказчиков работы, и дальнейшие исследования прекратились более чем на 20 лет.

В 2008 г. благодаря усилиям мецената М.А. Могутова были привлечены значительные инвестиции от частных организаций и государственных фондов, в том числе фонда «Сколково». Н.Ф. Мясоедов с коллегами вернулся к изучению свойств пептида и выделил аминокислотную последовательность фармакофора, которая непосредственно обеспечивала сексуальную активность у лабораторных животных. На основе фармакофора был создан пептид, состоящий из аминокислотной последовательности L-треонил-L-лизил-L-пролил-L-аргинил-L-пролин и ставший действующим веществом Дизайрикс (в экспериментальных и клинических исследованиях – BP101). Препарат является оригинальной отечественной разработкой для

поддержания терапевтического баланса при таких заболеваниях у женщин, как отсутствие или потеря сексуального влечения, отвращение к половым сношениям и отсутствие полового удовольствия, связанные с причинами центрального генеза, в том числе с психогенными факторами, не обусловленными органическими нарушениями или болезнью.

Доклинические исследования пептида показали его высокую активность в отношении стимуляции полового поведения и репродуктивной функции у экспериментальных животных. Препарат BP101 успешно завершил экспериментальную фазу исследований на грызунах и приматах, в которых была показана хорошая переносимость препарата при интраназальном и парентеральном введении однократных и повторных доз. Пептид обладал способностью восстанавливать половое влечение у самок крыс на модели патологически сниженного либидо (у овариэктомизированных самок). Кроме того, у экспериментальных мышей препарат увеличивал рождаемость здорового потомства приблизительно на 10%, хорошо переносился при длительном введении. В исследованиях 30-дневной токсичности у крыс и обезьян не было выявлено признаков токсичности, гиперчувствительности и системных нарушений, не зарегистрировано нежелательных побочных эффектов со стороны основных систем жизнеобеспечения (сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной). Высокая эффективность и безопасность препарата послужили основой для перехода к клиническим исследованиям.

Открытое одноцентровое когортное клиническое исследование I фазы по оценке безопасности, переносимости, фармакодинамики многократного применения препарата BP101 с эскалацией дозы у здоровых добровольцев закончено в 2015 г. (BP101-HV01). Целью исследования явилось определение эффективных свойств и оптимальной дозировки препарата, оценка частоты и степени тяжести нежелательных побочных явлений. В исследовании приняли участие 15 здоровых, сексуально активных женщин-добровольцев европеоидной расы. Критериями включения явились: возраст от 18 до 40 лет (средний возраст составил $29,3 \pm 6,4$ года), индекс массы тела от $18,5$ до 30 кг/м^2 , верифицированный диагноз «здоров» (предварительно проведенные стандартные клинко-лабораторные и инструментальные исследования не выявили наличия каких-либо заболеваний), нормальный менструальный цикл в течение не менее 6 мес. до включения в исследование, постоянный половой партнер. Дизайн исследования: добровольцы были разделены на три когорты по 5 женщин в каждой; препарат вводился трем когортам в дозах 0,8, 1,7 и 2,5 мг/сут соответственно; путь и режим введения – интраназально ежедневно 1 раз в день утром в течение 14 дней (2 нед.). Перерывов в курсе введения препарата, отмены препарата или коррекции дозы в исследовании не было. Все добровольцы завершили участие в исследовании по протоколу. На данном этапе зафиксирована максимальная переносимая доза препарата BP101 2,5 мкг/сут. В исследовании были зарегистрированы только легкие и быстро проходящие нежелательные явления у 8 из 15 добровольцев.

Результаты I фазы клинического исследования показали отсутствие негативного или токсического эффекта препарата на показатели жизненно важных функций вне зависимости от дозы, а также рост интереса к сексуальной активности у участниц (оценка по Аризонской шкале сексуального опыта).

Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование II фазы (BP101-SD01) было посвящено изучению эффективности и безопасности препарата Дизайрикс у пациентов со снижением или утратой сексуального влечения. В мае 2016 – апреле 2017 г. в исследовании приняли участие 12 медицинских центров по всей территории Российской Федерации. Целью исследования явилось изучение терапевтической эффективности и безопасности препарата BP101 в сравнении с плацебо. В исследование включены 110 женщин в возрасте от 21 до 48 лет европеоидной расы с нормальным регулярным менструальным циклом (стадии –5...–3а по градации STRAW10+ – stages of reproductive aging workshop +10), уровнем фолликулирующего гормона менее 25 мМЕ/л, стабильными моногамными отношениями с одним сексуально активным половым партнером-мужчиной длительностью не менее года, имеющие снижение или утрату сексуального влечения (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – F52.0) и оценку по шкале FSDS-R (Female Sexual Distress Scale-Revised) не менее 15 баллов. Текущий эпизод продолжительностью не менее 24 нед. Отметим, что одним из критериев исключения из исследования было получение нелекарственного психотерапевтического лечения по поводу проблем в сексуальной сфере или планирование такого курса психотерапии в период исследования и (или) проблем во взаимоотношениях с половым партнером в течение 12 нед. до начала исследования.

В 1-ю группу рандомизированы 55 пациенток, принимавших препарат Дизайрикс по 2 впрыскивания (2,5 мг) ежедневно утром в течение 4 нед. (28 дней). Во 2-ю группу включили 55 пациенток, в таком же режиме принимавших плацебо, т. е. внешне полностью аналогичную «пустышку». Продолжительность периода последующего наблюдения составила 8 нед. (56 дней).

Все рандомизированные пациентки были способны к деторождению, при этом 30,9% пациенток 1-й и 27,3% 2-й группы применяли гормональную контрацепцию не менее 6 мес. до начала и в течение всего периода исследования. Профили методов контрацепции в исследуемых группах были сопоставимыми. Исследуемый препарат продемонстрировал эффективность вне зависимости от метода контрацепции.

Оценка критериев эффективности в период получения исходных данных, после завершения лечения и последующего наблюдения проводилась по следующим показателям:

- общий показатель и показатель сферы желания (Desire domain) по шкале FSFI (Female Sexual Function Index);
- общий показатель и показатель пункта 13 модифицированной шкалы FSDS-R;
- показатели сексуальной функции по опроснику FSF (Female Sex Formula – Сексуальная формула женская);

■ число удовлетворительных половых актов (SSEs – Satisfying Sexual Events);

■ показатели оценки пациентками эффективности лечения по шкале PGI-I (Patient Global Impression of Improvement – Общее впечатление пациента об улучшении).

Была проведена дополнительная оценка следующих параметров эффективности:

■ изменение числа оргазмов, стандартизированных к 28-дневному периоду, через 28 дней (4 нед.) терапии, а также через 28 дней (4 нед.) и 56 дней (8 нед.) последующего наблюдения по сравнению с исходными данными (28 дней оценки до начала терапии);

■ изменение числа половых актов, стандартизированных к 28-дневному периоду, через 28 дней (4 нед.) терапии, а также через 28 дней (4 нед.) и 56 дней (8 нед.) последующего наблюдения по сравнению с исходными данными (28 дней оценки до начала терапии).

Оценка безопасности и переносимости проводилась путем регистрации нежелательных явлений, связанных с клиническим состоянием пациенток, а также регистрации отклонений от нормы в показателях лабораторных и инструментальных методов обследования. Существенных сдвигов в лабораторных показателях в исследуемых группах не наблюдалось: у 14 из 55 чел. в группе Дизайрикса и у 13 из 55 чел. в группе плацебо³. Наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль (18,2 и 10,9% пациенток в 1-й и 2-й группе соответственно), сухость слизистой оболочки носа (9,1 и 5,5%), раздражительность (7,3 и 1,8%). Нежелательные явления в большинстве случаев расценивались как не связанные или маловероятно связанные с исследуемым препаратом, имели легкую или среднюю степень тяжести и в большинстве случаев разрешались без принятия каких-либо мер. Не было зарегистрировано ни одного случая преждевременного прекращения терапии исследуемым препаратом и досрочного прекращения участия пациенток в исследовании в связи с нежелательными явлениями или летального исхода.

В ходе лечения препаратом BP101 было продемонстрировано улучшение по всем основным и дополнительным конечным точкам эффективности. Результаты анализа первой комбинированной основной конечной точки эффективности «изменение показателя сферы желания» (Desire domain) шкалы FSFI и второй комбинированной основной конечной точки эффективности «изменение показателя пункта 13 шкалы FSDS-R» («Вас беспокоило то, что у Вас пониженное половое влечение?») через 28 дней терапии BP101 по сравнению с исходными данными продемонстрировали значительное улучшение в 1-й группе по сравнению с группой плацебо. Более того, разница в пользу BP101 по сравнению с плацебо была статистически значимой либо имела тенденцию к статистической значимости и для таких дополнительных конечных точек эффективности, как изменения показателя сферы желания

по шкале FSFI, общего показателя по шкале FSFI, числа удовлетворительных половых актов и числа оргазмов.

Основные выводы из исследования II фазы:

1) в ходе лечения препаратом BP101 было продемонстрировано улучшение по всем основным и дополнительным конечным точкам эффективности;

2) разница в пользу BP101 по сравнению с плацебо была статистически значимой;

3) препарат BP101 показал хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности.

Клинические исследования препарата BP101 (торговое наименование Дизайрикс) в России длились 4 года и закончились в 2019 г. Результаты проведенной I, II и III фазы клинических исследований убедительно продемонстрировали способность Дизайрикса восстанавливать пониженную сексуальную активность у женщин [35].

В феврале 2022 г. был зарегистрирован Дизайрикс⁴ – единственный в России лекарственный препарат для лечения сниженного сексуального влечения (либидо) у женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Человеческая сексуальность многофакторна и зависит от интеграции психологических, биологических, реляционных и социокультурных детерминант. Концепция многомерности сексуальности тем более верна в отношении женского пола. Действительно, женское сексуальное поведение особенно сложно из-за взаимодействия инстинктивных и психологических реакций, находящихся под влиянием колебаний гормонального фона. Реализация нормальной сексуальной активности у большинства женщин возможна при соблюдении многих условий и в первую очередь при обеспечении позитивного психоэмоционального фона, безопасности, удовлетворительного состояния как соматического, так и гинекологического здоровья, а также комфортных межличностных отношений. В то же время накопленные научные данные подтверждают важную роль нейрогормональной регуляции сексуального поведения и возможности фармакологического влияния. К сожалению, медикаментозные стратегии коррекции женских сексуальных расстройств ограничены. Наиболее эффективным, универсальным и безопасным для лечения сниженного полового влечения в настоящее время является впервые разработанный в Российской Федерации препарат Дизайрикс, способный обратимо подавлять влияние ГАМК-эргической системы и таким образом стимулировать дофаминергическую систему мотивации и подкрепления положительных эмоций и растормаживать функцию неокортекса, облегчая половое поведение. Дизайрикс разработан с использованием современных высокотехнологичных молекулярных процессов в соответствии с актуальным медико-биологическим и социальным запросом.



Поступила / Received 27.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 13.03.2023

Принята в печать / Accepted 13.03.2023

³ Отчет о клиническом исследовании «Международное, многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование фазы IIIa по изучению эффективности и безопасности препарата BP101 у пациенток со снижением или утратой сексуального влечения». Номер протокола: BP101-SD01. 25 июля 2017 г. См. табл. 44, с. 121. Режим доступа: https://cloud.mail.ru/public/t51u/q45thcoVq/KI%202%20фазы%20РФ_BP101-SD01_Отчет_в.1.0_25.07.2017.pdf.

⁴ Государственный реестр лекарственных средств. Дизайрикс. Номер регистрации ЛП-007842, дата регистрации 01.02.2022. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fdede40a-1adf-4dde-bdd3-a8854ded7c4f.

Список литературы / References

- McCabe M.P., Sharlip I.D., Lewis R., Atalla E., Balon R., Fisher A.D. et al. Incidence and Prevalence of Sexual Dysfunction in Women and Men: A Consensus Statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med.* 2016;13(2):144–152. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2015.12.034>.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Female Sexual Dysfunction: ACOG Practice Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists, Number 213. *Obstet Gynecol.* 2019;134(1):e1–e18. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003324>.
- Thomas H.N., Hess R., Thurston R.C. Correlates of Sexual Activity and Satisfaction in Midlife and Older Women. *Ann Fam Med.* 2015;13(4):336–342. <https://doi.org/10.1370/afm.1820>.
- Shifren J.L., Monz B.U., Russo P.A., Segreti A., Johannes C.B. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol.* 2008;112(5):970–978. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181898cbb>.
- Guillamón A., Segovia S. Sex differences in the vomeronasal system. *Brain Res Bull.* 1997;44(4):377–382. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(97\)00217-7](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(97)00217-7).
- Brennan P.A., Kendrick K.M., Keverne E.B. Neurotransmitter release in the accessory olfactory bulb during and after the formation of an olfactory memory in mice. *Neuroscience.* 1995;69(4):1075–1086. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(95\)00309-7](https://doi.org/10.1016/0306-4522(95)00309-7).
- Kaba H., Hayashi Y., Higuchi T., Nakanishi S. Induction of an olfactory memory by the activation of a metabotropic glutamate receptor. *Science.* 1994;265(5169):262–264. <https://doi.org/10.1126/science.8023145>.
- Snoeren E.M.S. Female Reproductive Behavior. In: Coolen L., Grattan D. (eds.). *Neuroendocrine Regulation of Behavior.* Springer, Cham; 2018, pp. 1–44. https://doi.org/10.1007/7854_2018_68.
- Hamann S. Sex differences in the responses of the human amygdala. *Neuroscientist.* 2005;11(4):288–293. <https://doi.org/10.1177/1073858404271981>.
- Samuelsen C.L., Meredith M. Categorization of biologically relevant chemical signals in the medial amygdala. *Brain Res.* 2009;1263:33–42. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.01.048>.
- Shimogawa Y., Sakuma Y., Yamanouchi K. Efferent and afferent connections of the ventromedial hypothalamic nucleus determined by neural tracer analysis: implications for lordosis regulation in female rats. *Neurosci Res.* 2015;91:19–33. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2014.10.016>.
- Baum M.J., Cherry J.A. Processing by the main olfactory system of chemosignals that facilitate mammalian reproduction. *Horm Behav.* 2015;68:53–64. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.06.003>.
- Gu G., Cornea A., Simerly R.B. Sexual differentiation of projections from the principal nucleus of the bed nuclei of the stria terminalis. *J Comp Neurol.* 2003;460(4):542–562. <https://doi.org/10.1002/cne.10677>.
- Clayton A.H., Vignozzi L. Pathophysiology and Medical Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder. In: Goldstein I., Clayton A.H., Goldstein A.T., Kim N.N., Kingsberg S.A. (eds.). *Textbook of Female Sexual Function and Dysfunction.* Hoboken: Wiley & Sons Ltd.; 2018, pp. 59–100. <https://doi.org/10.1002/9781119266136.ch6>.
- Alimi R., Marvi N., Azmoude E., Heidarian Miri H., Zamani M. Sexual function after childbirth: a meta-analysis based on mode of delivery. *Women Health.* 2023;63(2):83–96. <https://doi.org/10.1080/03630242.2022.2158412>.
- Glica A., Wizla M., Gola M., Lewczuk K. Hypo- or hyperfunction? Differential relationships between compulsive sexual behavior disorder facets and sexual health. *J Sex Med.* 2023;20(3):332–345. <https://doi.org/10.1093/jsxmed/qdac035>.
- Davison S.L., Bell R., Donath S., Montalto J.G., Davis S.R. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):3847–3853. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0212>.
- Seftell A.D. Male and Female Sexual Function and Dysfunction; Andrology. *J Urol.* 2023;209(2):432. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003064>.
- Tobiansky D.J., Wallin-Miller K.G., Floresco S.B., Wood R.I., Soma K.K. Androgen Regulation of the Mesocorticolimbic System and Executive Function. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:279. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00279>.
- Symonds T., Kingsberg S.A., Simon J.A., Kroll R., Althof S.E., Parish S.J. et al. Symptoms and associated impact in pre- and postmenopausal women with sexual arousal disorder: a concept elicitation study. *J Sex Med.* 2023;20(3):277–286. <https://doi.org/10.1093/jsxmed/qdac043>.
- Davison S.L., Bell R., Donath S., Montalto J.G., Davis S.R. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):3847–3853. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0212>.
- Schroeder J.P., Packard M.G. Role of dopamine receptor subtypes in the acquisition of a testosterone conditioned place preference in rats. *Neurosci Lett.* 2000;282(1–2):17–20. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(00\)00839-9](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(00)00839-9).
- Cardona-Acosta A.M., Bolaños-Guzmán C.A. Role of the mesolimbic dopamine pathway in the antidepressant effects of ketamine. *Neuropharmacology.* 2023;225:109374. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109374>.
- Nunes E.J., Addy N.A. L-type calcium channel regulation of dopamine activity in the ventral tegmental area to nucleus accumbens pathway: Implications for substance use, mood disorders and co-morbidities. *Neuropharmacology.* 2023;224:109336. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109336>.
- Tsetsenis T., Broussard J.L., Dani J.A. Dopaminergic regulation of hippocampal plasticity, learning, and memory. *Front Behav Neurosci.* 2023;16:1092420. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.1092420>.
- Garritsen O., van Battum E.Y., Grossouw L.M., Pasterkamp R.J. Development, wiring and function of dopamine neuron subtypes. *Nat Rev Neurosci.* 2023;24(3):134–152. <https://doi.org/10.1038/s41583-022-00669-3>.
- Ogawa S., Eng V., Taylor J., Lubahn D.B., Korach K.S., Pfaff D.W. Roles of estrogen receptor- α gene expression in reproduction-related behaviors in female mice. *Endocrinology.* 1998;139(12):5070–5081. <https://doi.org/10.1210/endo.139.12.6357>.
- Bayat F., Ozgoli G., Mahmoodi Z., Nasiri M. Predictor Factors of Female Sexual Distress in a Population-Based Sample of Iranian Women: A Path Analysis. *Urol J.* 2023;7375. <https://doi.org/10.22037/uj.v20i.7375>.
- Argiolas A., Melis M.R. Neuropeptides and central control of sexual behaviour from the past to the present: a review. *Prog Neurobiol.* 2013;108:80–107. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.006>.
- Jarry H., Hirsch B., Leonhardt S., Wuttke W. Amino acid neurotransmitter release in the preoptic area of rats during the positive feedback actions of estradiol on LH release. *Neuroendocrinology.* 1992;56(2):133–140. <https://doi.org/10.1159/000126220>.
- Ägmo A., Soria P. GABAergic drugs and sexual motivation, receptivity and exploratory behaviors in the female rat. *Psychopharmacology (Berl).* 1997;129(4):372–381. <https://doi.org/10.1007/s002130050203>.
- Herbison A.E., Dyer R.G. Effect on luteinizing hormone secretion of GABA receptor modulation in the medial preoptic area at the time of proestrous luteinizing hormone surge. *Neuroendocrinology.* 1991;53(3):317–320. <https://doi.org/10.1159/000125735>.
- Robinson J.E., Kendrick K.M., Lambart C.E. Changes in the release of gamma-aminobutyric Acid and catecholamines in the preoptic/septal area prior to and during the preovulatory surge of luteinizing hormone in the ewe. *J Neuroendocrinol.* 1991;3(4):393–399. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.1991.tb00293.x>.
- Li H., Fernández-Guasti A., Xu Y., Swaab D. Retracted: Sexual orientation, neuropsychiatric disorders and the neurotransmitters involved. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;131:479–488. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.09.048>.
- Сухих Г.Т., Смуглевич А.Б., Стеньяева Н.Н., Неменов Д.Г., Прилепская В.Н., Хритинин Д.Ф. и др. Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования лекарственного препарата оренетид для лечения пациенток со снижением или утратой сексуального влечения. *Акушерство и гинекология.* 2022;8(9):95–106. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.8.95-106>.
- Sukhikh G.T., Smulevich A.B., Stenyaeva N.N., Nemenov D.G., Prilepская V.N., Khritinin D.F. et al. Results of a randomized placebo-controlled study of the drug orenetide for the treatment of patients with a decrease or loss of sexual desire. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2022;8(9):95–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.8.95-106>.

Информация об авторе:

Козлов Павел Васильевич, д.м.н., врач – акушер-гинеколог, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; drkpv@mail.ru

Information about the author:

Pavel V. Kozlov, Dr. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; drkpv@mail.ru