

Стресс-зависимые расстройства менструального цикла: современное состояние проблемы

Н.М. Подзолкова^{✉1,2}, О.Л. Глазкова^{1,2}, Л.А. Чепорев², Е.Е. Масс¹, Л.В. Сумятина¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Изменение параметров менструального цикла до определенных пределов вплоть до непродолжительной ановуляции можно рассматривать как нормальную и преходящую реакцию на неблагоприятные условия жизни, в том числе на стрессовые факторы. Грань, отделяющая такую нормальную реакцию от болезни, очень подвижна и при наличии предрасположенности может быть преодолена. К стрессовым воздействиям относятся объективно неблагоприятные и субъективно значимые факторы разной продолжительности и интенсивности. Предрасположенность к формированию нарушений менструального цикла может иметь генетические предпосылки, а также реализовываться под влиянием эпигенетических факторов. В обзоре литературы представлены актуальные данные по проблеме стресс-зависимых расстройств менструального цикла. В связи со значительной ролью нарушений обмена пролактина в генезе таких расстройств рассмотрена возможность применения растительных дофаминомиметиков, в том числе у юных пациентов.

Ключевые слова: нарушения менструального цикла, стресс, дофаминомиметики, пролактин

Для цитирования: Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л., Чепорев Л.А., Масс Е.Е., Сумятина Л.В. Стресс-зависимые расстройства менструального цикла: современное состояние проблемы. Гинекология. 2025;27(3):203–208. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203422

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Stress-dependent menstrual disorders: The current state of the problem. A review

Natalia M. Podzolkova^{✉1,2}, Olga L. Glazkova^{1,2}, Leonid A. Cheporev², Elizaveta E. Mass¹, Liliana V. Sumyatina¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center, Moscow, Russia

Abstract

Changing the features of the menstrual cycle to certain limits up to a short anovulation can be considered as a normal and transient response to adverse living conditions, including stress factors. The line separating such a normal reaction from a disease is very fluid and can be crossed in the setting of a predisposition. Stressful exposures include objectively adverse and subjectively significant factors of different duration and intensity. The predisposition to menstrual irregularities can have genetic prerequisites and be triggered by epigenetic factors. This literature review provides up-to-date data on the issue of stress-dependent menstrual disorders. Due to the significant role of prolactin metabolism disorders in the etiology of such disorders, the prospects of using plant-origin dopaminomimetics, including in young patients, have been considered.

Keywords: menstrual disorders, stress, dopaminomimetics, prolactin

For citation: Podzolkova NM, Glazkova OL, Cheporev LA, Mass EE, Sumyatina LV. Stress-dependent menstrual disorders: The current state of the problem. A review. Gynecology. 2025;27(3):203–208. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203422

Имманентным законом является изменение репродуктивного поведения и часто ограничение размножения живых организмов в неблагоприятных условиях. С этих позиций изменение параметров менструального цикла (МЦ) до определенных пределов – вплоть до непродолжительной ановуляции – можно рассматривать как нор-

мальную и преходящую реакцию на неблагоприятные условия жизни. Грань, отделяющая такую нормальную реакцию от болезни, очень подвижна и при наличии предрасположенности может быть преодолена. Мы живем в условиях постоянного воздействия различных стрессовых факторов разнообразной продолжительности и интенсивности. В работе

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Подзолкова Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, вед. науч. сотр. ГБУЗ «ММНҚ им. С.П. Боткина». E-mail: podzolkova@gmail.com

Глазкова Ольга Леонидовна – канд. мед. наук., доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач – акушер-гинеколог КО-1 КДЦ ГБУЗ «ММНҚ им. С.П. Боткина»

Чепорев Леонид Александрович – канд. мед. наук., врач – акушер-гинеколог отд-ния гинекологии №22 ГБУЗ «ММНҚ им. С.П. Боткина»

Масс Елизавета Евгеньевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Сумятина Лилиана Вячеславовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

[✉]Natalia M. Podzolkova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center. E-mail: PodzolkovaNM@mapo.ru; ORCID: 0000-0001-8991-1369

Olga L. Glazkova – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center. ORCID: 0000-0001-9324-2866

Leonid A. Cheporev – Cand. Sci. (Med.), Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center. ORCID: 0009-0001-0466-4707

Elizaveta E. Mass – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-9069-0337

Liliana V. Sumyatina – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-6443-8891

репродуктивной системы женщины наблюдается парадокс, когда сильный, но кратковременно действующий стрессовый фактор может вызывать выраженные, но часто обратимые изменения, а длительное воздействие стрессогенного фактора малой интенсивности может иметь разрушительные последствия [1]. Такие факторы малой интенсивности часто имеют место в профессиональной деятельности [2].

Частота стресс-зависимых расстройств МЦ оценивается различными авторами по-разному. Отчасти это связано с тем, какие именно нарушения учитываются в исследовании. Например, в последнее время в практику вошел термин «функциональная гипоталамическая аменорея» (ФГА), к причинам которой относят психологический стресс, потерю массы тела и чрезмерные физические нагрузки [3–7]. При этом понятно, что аменорея – это тяжелое нарушение, а в более легком варианте могут формироваться гиполутеинизм, ановуляция, а также аномальные маточные кровотечения, которые тоже являются серьезными медицинскими проблемами. Различные по продолжительности и объему аномальные маточные кровотечения возникают в циклах с недостаточной лютеиновой фазой, при ановуляции с персистенцией или атрезией фолликулами, а также из-за сформировавшейся патологии эндометрия. Описанные нарушения в классификации FIGO PALM-COEIN отнесены к грации *ovulatory dysfunction* – AUB-O (овуляторная дисфункция).

К стрессовым психологическим воздействиям можно отнести как имеющие объективно катастрофический характер (угроза жизни, военные действия и пр.), так и субъективно значимые (межличностные конфликты, экзаменационная сессия и пр.). Но на репродуктивную систему могут повлиять и другие стрессогенные факторы – переакклиматизация, переутомление, необходимость работать в ночное время, такие производственные факторы, как шумы, вибрации и пр. [2]. Поэтому в повседневной практике, с нашей точки зрения, не вполне правильно концентрироваться только на психологическом стрессе, чрезмерных физических нагрузках и потере массы тела как на причинах функциональных нарушений МЦ. Стресс всегда затрагивает функционирование эндокринной суперсистемы в целом, но в наибольшей степени изменения касаются осей «центральная нервная система – гипоталамус – гипофиз – гонады» и «центральная нервная система – гипоталамус – гипофиз – надпочечники», а также обмена пролактина. При этом наиболее значительные изменения происходят в синтезе гонадотропных гормонов, также могут сформироваться гиперкортизолемиа и гиперпролактинемия [8].

Не все женщины реагируют на стресс нарушениями МЦ. Предрасположенность к формированию таких нарушений лежит в сфере генетики, однако большое значение имеют также эпигенетические факторы.

Изучение генетических причин гипоталамических расстройств началось с анализа генотипа пациенток с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом, как ассоциированным с нарушениями обоняния (синдром Kallmann), так и не связанным с такими нарушениями [9, 10]. Взаимосвязь гипогонадизма и нарушения обоняния при синдроме Kallmann объясняется общим развитием в эмбриогенезе обонятельных нейронов и нейронов, секретирующих гонадолиберин. Последние мигрируют в гипоталамус из области закладки обонятельного эпителия. К развитию гипогонадизма приводят множественные редкие варианты генов, кодирующих белки, принимающие участие в развитии, миграции и работе нейронов, ответственных за выработку гонадолиберина [11].

Генетические мутации идентифицированы примерно у 40% пациентов с гипоталамическим гипогонадизмом (как мужчин, так и женщин) [12]. Так, геном, мутация которого приводит к формированию этого нарушения, является *KAL1*, расположенный в X-хромосоме. В процессе эмбриогенеза под влиянием мутировавшего гена *KAL1* нарушается миграция нейронов, секретирующих гонадолиберин. По мере развития технологий секвенирования была определена возможная роль других генов в формировании гипоталамических расстройств [13]. К таким генам относятся ген рецептора фактора роста фибробластов 1 (*fibroblast growth factor receptor 1* – *FGFR1*), гены фактора роста фибробластов 8 (*fibroblast growth factor 8*), а также ген прокинетицина (*prokineticin 2* – *PROK2*) и его рецептора (*PROK receptor 2* – *PROKR2*). Обнаружены также мутации в гене, кодирующем рецептор гонадолиберина.

К другим генам, экспрессия которых может оказывать влияние на выработку, пульсирующий выброс и рецепцию гонадолиберина, относятся гены, кодирующие пептиды кисспептин, лептин, тахикинин 3, нейрокинин В, а также их рецепторы. Эти вещества играют значимую роль как в эмбриогенезе, так и в функционировании гипоталамуса, а различные мутации определяют особенности и степень тяжести клинической картины [13, 14]. Например, около 20 мутаций описано для гена рецептора гонадолиберина, при этом у пациенток с такими мутациями могут иметь место различные нарушения: от семейных или спорадических форм гипогонадизма различной степени тяжести и задержки полового развития до появления умеренных симптомов только у взрослых и/или появления симптомов в ответ на стрессовое воздействие [15–18].

L. Caronia и соавт. (2011 г.) предположили, что некоторые мутации генов, связанных с развитием и работой гипоталамуса, могут иметь отношение к повышенной чувствительности репродуктивной системы к стрессу [19]. Так, оказалось, что у пациенток с ФГА обнаруживаются гетерозиготные мутации *FGFR1*, *PROKR2*, *KAL1* и *GnRHR* [19–21]. Впрочем, аналогичные особенности генотипа могли иметь место и у пациенток без ФГА, хотя и значительно реже [15–17]. A. Delaney и соавт. обнаружили 78 гетерозиготных вариантов мутаций у 58 женщин в группе из 106 пациенток с ФГА. По-видимому, некоторые гетерозиготные мутации не достаточны, чтобы вызвать развитие тяжелого гипогонадизма, но делают гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось уязвимой перед стрессом [15–17, 22, 23]. В последнем случае провоцирующим фактором могут служить гиперкортизолемиа или гиперпролактинемия, прием некоторых препаратов.

Эпигенетика изучает то, как экспрессия генов может меняться без изменения строения хроматина, т.е. как различные внешние факторы влияют на работу генов человека. Острый и хронический стресс, дефицит питания могут повлиять на такой важный эпигенетический механизм, как метилирование ДНК. Так, известно, что характер питания влияет на экспрессию гена кисспептина *KISS1*: при дефиците питания экспрессия уменьшается, что в свою очередь негативно влияет на синтез гонадолиберина [23, 24]. Кисспептин оказывает прямое стимулирующее воздействие на нейроны гипоталамуса, секретирующие гонадотропин-рилизинг-гормон. Также он играет ключевую роль в функционировании гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Воздействие стресса может снижать секрецию кисспептина. Также установлено, что у пациенток с нервной анорексией обнаруживается нарушение метилирования генов рецепторов дофамина, лептина, грелина и окситоцина [25–27].

Лептин вырабатывается в жировой ткани. Его функция в регуляции приема пищи не является единственной: он может оказывать влияние на репродукцию. Низкие концентрации лептина ассоциированы с супрессией выработки гонадолиберина, а повышение этой концентрации приводит к учащению пульсирующего выброса гонадолиберина у пациенток с ФГА [28]. Но действие лептина на высвобождение гонадолиберина, по-видимому, не прямое, так как нейроны, высвобождающие гонадолиберин, не имеют рецепторов этого адипокина. Вероятнее всего, эффект лептина реализуется опосредованно через другие пептиды, например через кисспептин, а также, возможно, нейрокинин В и динорфин [29]. Такие вещества, как нейропептид Y, окситоцин, грелин, инсулин и тиреоидные гормоны, вносят вклад в патогенез стресс-зависимых расстройств МЦ, в том числе ФГА [30, 31]. Грелин вместе с лептином регулирует пищевое поведение, увеличивая прием пищи. При голодании развивается грелинрезистентное состояние [32–34].

Не только ограничение питания, но и ожирение включает эпигенетические механизмы, приводящие к нарушениям в работе системы репродукции, при этом, по-видимому, велика роль кисспептина [35, 36].

В настоящее время внимание уделяют роли микроРНК в происхождении ФГА. Эти маленькие некодирующие молекулы, по-видимому, могут нарушать трансляцию РНК и вызвать ее деградацию. Не исключено, что микроРНК играет значительную роль в формировании реакции репродуктивной системы на стресс [37–40].

Стресс – как кратковременный, так и продолжительный – активирует ось «гипоталамус – гипофиз – надпочечники», увеличивая секрецию кортиколиберина, адренокортикотропного гормона, кортизола и эндогенных опиоидных пептидов, оказывающих супрессивное действие на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось. Глюкокортикоиды влияют на репродукцию как на центральном, так и на периферическом уровне. Показано, что глюкокортикоиды подавляют продукцию гонадолиберина *in vitro* [41]. Эндогенные опиоидные пептиды также способны подавлять пульсирующее высвобождение гонадолиберина и гонадотропинов на фоне стресса, а также влиять на обмен нейротрансмиттеров, в том числе серотонина и дофамина, а опосредованно – пролактина [42].

Говоря о формировании стресс-зависимых расстройств МЦ, нельзя обойти вниманием пролактин. Продукция этого гормона находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором принимают участие гормоны, вырабатываемые периферическими эндокринными железами, и нейромедиаторы. Известно, что гиперпролактинемия может сопровождать многие эндокринные заболевания и нейропсихические нарушения. Длительное время считалось, что синтез пролактина находится только под супрессивным контролем фактора, подавляющего лейкемию, некоторых простагландинов и, главным образом, дофамина. Дофамин, поступая в гипофиз из гипоталамуса, связывается с D2-рецепторами лактотрофов и тормозит продукцию пролактина. Стимулирующее воздействие на продукцию пролактина в некоторых обстоятельствах оказывают эстрогены, тиролиберин, окситоцин, вазоактивный кишечный пептид.

В 1998 г. идентифицирован пептид, который, предположительно, является пролактинстимулирующим фактором (Prolactin-releasing hormone – PRLH) [43]. Е.В. Шахтшнейдер и соавт. [44] провели у молодых пациенток с неопухолевой гиперпролактинемией исследование по таргетному секве-

нированию генов пролактина, рецептора пролактина и рецептора пролактинстимулирующего фактора (PRL, PRLK и PRLHR), но характерных генетических особенностей для неопухоловой гиперпролактинемии не выявили, что, вероятно, связано с множественностью путей ее формирования. Пролактин по праву называют одним из гормонов стресса, который в том числе оказывает активирующее действие на стероидогенез в надпочечниках. Вполне вероятно, что пролактин принимает участие также в защите организма от последствий стресса и в ограничении воспроизведения потомства в неблагоприятных условиях. Стойкая или транзиторная гиперпролактинемия является одной из характерных реакций на стрессовое воздействие и часто оказывается одной из ведущих причин нарушения менструально-овариального цикла [45–48].

Можно выделить группы женщин, у которых формирование нарушений МЦ по типу овуляторной дисфункции наиболее вероятно. К первой следует отнести подростков, у которых стресс ожидаемо оказывает более выраженное негативное действие на систему репродукции в силу ее незрелости. Особенностью возраста является усиленная реакция на стресс в форме тревожных и панических расстройств, более выраженная, чем у взрослых. Возникающие в ответ на стресс нарушения не только опасны сами по себе (как, например, аномальные маточные кровотечения, приводящие к развитию анемии), но и чреваты последствиями в виде эндокринного дисбаланса (патологией органов-мишеней, нарушением фертильности). Одной из причин неоднозначных по интенсивности и клиническим проявлениям реакций на стресс у пациенток различных возрастных групп является особенность реализации эффектов нейрорегуляторного аллопрегнанолон, оказывающего у взрослых седативное и антидепрессантное действие, а у подростков, напротив, усиливающего беспокойство и чувство немотивированной тревоги. С этих позиций именно у подростков наиболее целесообразным при стресс-индуцированных нарушениях МЦ, а также предменструальном синдроме и мастодинии является применение стандартизированного растительного лекарственного препарата на основе экстракта плодов *Vitex agnus-castus*, или прутняка обыкновенного (Циклодинон®, Bionorica SE, Германия), который оказывает мягкий дофаминимитический эффект. Оправданно применение данного препарата у подростков еще и потому, что в этой возрастной группе прием половых гормонов не всегда желателен на фоне незавершенных процессов полового созревания.

Другой группой риска транзиторной гиперпролактинемии являются женщины с нарушениями ритма сна и бодрствования и вообще биологических ритмов (например, при работе в ночное время, сюда в полной мере можно отнести медицинских работников – врачей и медицинских сестер). Это, по-видимому, связано с нарушениями в синтезе мелатонина, который принимает участие в регуляции секреции гонадотропных гормонов и пролактина.

Женщины, испытывающие значительный психологический стресс, с повышенной тревожностью и склонностью к депрессии – безусловные кандидаты на формирование нарушений в репродуктивной сфере. По нашим данным, среди девушек, получающих высшее образование, примерно в 3 раза чаще выявляются пациентки с овуляторной дисфункцией и, как следствие, аномальными маточными кровотечениями. Нарушения питания – как избыток, так и дефицит массы тела – часто лежат в основе нарушений в репродуктивной сфере. И, наконец, женщины, чья профессиональная деятельность связана с разнообразными стрессорными

воздействиями, также могут относиться к группе риска по формированию нарушений МЦ [2].

Эффективность растительного дофаминимитика (Циклодинон®) подтверждена в клинических исследованиях при лечении пациенток различного возраста, в том числе тех, у кого нарушения МЦ связаны со стрессом [49–56]. Так, в работе 2009 г. оценивалась эффективность препарата прутняка у женщин с НМЦ на фоне диссинхронизации [49]. В исследовании участвовало 30 медицинских работниц с 7 и более ночными дежурствами в месяц, средний возраст составил $29,1 \pm 3,5$ года. Через 3 мес терапии у 26,6% женщин наступила нормализация параметров МЦ, у 36,5% имел место частичный положительный эффект. В 83,3% наблюдений отмечено смягчение симптомов предменструального синдрома и/или мастодинии, а также нормализация уровня пролактина.

Часть исследований посвящена возможности применения этого препарата у юных пациенток [36, 52, 54]. В рандомизированном исследовании И.В. Кузнецовой и соавт. показано, что у подростков и молодых женщин с функциональной олигоменореей терапия препаратом Циклодинон® способствует достоверному укорочению межменструальных интервалов (с 44,4 до 31,8 дня, $p < 0,0001$) и улучшению контроля ациклических кровяных выделений [54]. Кроме этого достоверно уменьшается выраженность масталгии (с 5,2 до 2,4 баллов, $p < 0,0001$), улучшается вегетативная функция и нормализуется секреция пролактина. Схожие данные получены в работе Е.В. Брюхиной и соавт., нормализация цикла на фоне 4 мес терапии произошла у 75% подростков с нарушениями МЦ вследствие редуцированных диет, умственных перегрузок и смены климатических поясов [56].

Таким образом, можно отметить, что актуальность стресс-зависимых расстройств МЦ чрезвычайно высока, хотя их частота оценивается авторами по-разному. Учитывая значительную роль гиперпролактинемии в генезе нарушений репродуктивной регуляции, перспективным является применение препаратов растительных дофаминимитиков в группах женщин различного возраста, находящихся в состоянии кратковременного или продолжительного стресса.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

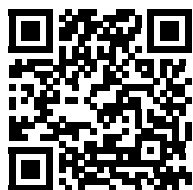
Литература/References

- Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Я., и др. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии. М., 1995 [Serov VN, Prilepskaia VN, Pshenichnikova TJa, et al. Prakticheskoe rukovodstvo po ginekologicheskoi endokrinologii. Moscow, 1995 (in Russian)].
- Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. Репродуктивное здоровье бортпроводниц гражданской авиации: медицинский мониторинг и профилактика. М.: Воздушный транспорт, 2004 [Podzolkova NM, Glazkova OL. Reproductivnoe zdorov'e bortprovodnits grazhdanskoi aviatsii: meditsinskii monitoring i profilaktika. Moscow: Vozdushnyi transport, 2004 (in Russian)].
- Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г., и др. Роль кисспептина в патогенезе функциональной гипоталамической аменореи. *Проблемы репродукции*. 2023;29(6):81-6 [Adamyan LV, Sibirskaia EV, Pivazyan LG, et al. Role of kisspeptin in the pathogenesis of the functional hypothalamic amenorrhea. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2023;29(6):81-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20232906181
- Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:1413-39. DOI:10.1210/jc.2017-00131
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril*. 2006;86:S148-55. DOI:10.1016/j.fertnstert.2006.08.013
- Saadeldine M, Kapoor E, Shufelt C. Functional hypothalamic amenorrhea: recognition and management of a challenging diagnosis. *Mayo Clin Proc*. 2023;98:1376-85. DOI:10.1016/j.mayocp.2023.05.027
- Gordon CM. Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 2010;363(4):365-71. DOI:10.1056/NEJMcp0912024
- Męczekalski B, Niwczyk O, Battipaglia C, et al. Neuroendocrine disturbances in women with functional hypothalamic amenorrhea: an update and future directions. *Endocrine*. 2024;84(3):769-85. DOI:10.1007/s12020-023-03619-w
- Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations. *Endocr Rev*. 1998;19:521-39. DOI:10.1210/edrv.19.5.0344
- Laitinen EM, Vaaralahti K, Tammiska J, et al. Incidence, phenotypic features and molecular genetics of Kallmann syndrome in Finland. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:41. DOI:10.1186/1750-1172-6-41
- Bianco SD, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:569-76. DOI:10.1038/nrendo.2009.177
- Stamou MI, Cox KH, Crowley WF Jr. Discovering genes essential to the hypothalamic regulation of human reproduction using a human disease model: adjusting to life in the "omics" Era. *Endocr Rev*. 2015;36:603-21. DOI:10.1210/er.2015-1045
- Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metabolism*. 2018;86:124-34. DOI:10.1016/j.metabol.2017.10.012
- Franco B, Guioli S, Pragliola A, et al. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. *Nature*. 1991;353:529-36. DOI:10.1038/353529a0
- Gianetti E, Hall JE, Au MG, et al. When genetic load does not correlate with phenotypic spectrum: lessons from the GnRH receptor (GNRHR). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E1798-807. DOI:10.1210/jc.2012-1264
- Beneduzzi D, Trarbach EB, Min L, et al. Role of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in patients with a wide spectrum of pubertal delay. *Fertil Steril*. 2014;102:838-46.e2. DOI:10.1016/j.fertnstert.2014.05.044
- Hietamäki J, Hero M, Holopainen E, et al. GnRH receptor gene mutations in adolescents and young adults presenting with signs of partial gonadotropin deficiency. *PloS One*. 2017;12:e0188750. DOI:10.1371/journal.pone.0188750
- de Roux N, Young J, Misrahi M, et al. A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *N Engl J Med*. 1997;337:1597-602. DOI:10.1056/NEJM199711273372205
- Caronia LM, Martin C, Welt CK, et al. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 2011;364:215-25. DOI:10.1056/NEJMoa0911064
- Kim SH, Hu Y, Cadman S, Bouloux P. Diversity in fibroblast growth factor receptor 1 regulation: learning from the investigation of Kallmann syndrome. *J Neuroendocrinol*. 2008;20:141-63. DOI:10.1111/j.1365-2826.2007.01627.x
- Matsumoto S, Yamazaki C, Masumoto KH, et al. Abnormal development of the olfactory bulb and reproductive system in mice lacking prokineticin receptor PKR2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:4140-5. DOI:10.1073/pnas.0508881103
- Delaney A, Burkholder AB, Lavender CA, et al. Increased burden of rare sequence variants in gnRH-associated genes in women with hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:e1441-52. DOI:10.1210/clinem/dgaa609
- Fontana L, Garzia E, Marfia G, et al. Epigenetics of functional hypothalamic amenorrhea. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:953431. DOI:10.3389/fendo.2022.953431
- Vazquez MJ, Toro CA, Castellano JM, et al. SIRT1 mediates obesity- and nutrient-dependent perturbation of pubertal timing by epigenetically controlling Kiss1 expression. *Nat Commun*. 2018;9:4194. DOI:10.1038/s41467-018-06459-9
- Frieling H, Gozner A, Römer KD, et al. Global DNA hypomethylation and DNA hypermethylation of the alpha synuclein promoter in females with anorexia nervosa. *Mol Psychiatry*. 2007;12:229-30. DOI:10.1038/sj.mp.4001931
- Neyazi A, Buchholz V, Burkert A, et al. Association of leptin gene DNA methylation with diagnosis and treatment outcome of anorexia nervosa. *Front Psychiatry*. 2019;10:197. DOI:10.3389/fpsy.2019.00197
- Batury VL, Walton E, Tam F, et al. DNA methylation of ghrelin and leptin receptors in underweight and recovered patients with anorexia nervosa. *J Psychiatr Res*. 2020;131:271-8. DOI:10.1016/j.jpsychires.2020.08.026
- Welt CK, Chan JL, Bullen J, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *New Engl J Med*. 2004;351:987-97. DOI:10.1056/NEJMoa040388
- Xie Q, Kang Y, Zhang C, et al. The role of kisspeptin in the control of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and reproduction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:925206. DOI:10.3389/fendo.2022.925206
- Morrison AE, Fleming S, Levy MJ. A review of the pathophysiology of functional hypothalamic amenorrhoea in women subject to psychological stress, disordered eating, excessive exercise or a combination of these factors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95:229-38. DOI:10.1111/cen.14399
- Laughlin GA, Dominguez CE, Yen SS. Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:25-32. DOI:10.1210/jcem.83.1.4502
- Batury VL, Walton E, Tam F, et al. DNA methylation of ghrelin and leptin receptors in underweight and recovered patients with anorexia nervosa. *J Psychiatr Res*. 2020;131:271-8. DOI:10.1016/j.jpsychires.2020.08.026
- Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*. 2001;409:194-8. DOI:10.1038/35051587
- Bernardoni F, Bernhardt N, Poosch S, et al. Metabolic state and value-based decision-making in acute and recovered female patients with anorexia nervosa. *J Psychiatry Neurosci*. 2020;45:253-61. DOI:10.1503/jpn.190031
- Barbagallo F, Condorelli RA, Mongioi LM, et al. Molecular mechanisms underlying the relationship between obesity and male infertility. *Metabolites*. 2021;11:840. DOI:10.3390/metabo11120840
- Болотова Н.В., Тимофеева С.В., Поляков В.К., и др. Роль кисспептина в нарушениях менструальной функции у девочек-подростков. *Коррекция клинко-гормональных нарушений. Доктор.Ру*. 2020;19(2):13-9 [Bolotova NV, Timofeeva SV, Polyakov VK, et al. The Role of Kisspeptin in Menstrual Disorders in Adolescent Girls. *Treatment of Clinically Manifested Endocrine Abnormalities. Doctor.Ru*. 2020;19(2):13-9 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2020-19-2-13-19

37. Fontana L, Garzia E, Marfia G, et al. Epigenetics of functional hypothalamic amenorrhea. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:953431. DOI:10.3389/fendo.2022.953431
38. Cao C, Ding Y, Kong X, et al. Reproductive role of miRNA in the hypothalamic-pituitary axis. *Mol Cell Neurosci*. 2018;88:130-7. DOI:10.1016/j.mcn.2018.01.008
39. Lannes J, L'Hôte D, Garrel G, et al. Rapid communication: A microRNA-132/212 pathway mediates GnRH activation of FSH expression. *Mol Endocrinol*. 2015;29:364-72. DOI:10.1210/me.2014-1390
40. Ye RS, Li M, Li CY, et al. miR-361-3p regulates FSH by targeting FSHB in a porcine anterior pituitary cell model. *Reproduction*. 2017;153:341-9. DOI:10.1530/REP-16-0373
41. Calogero AE, Burrello N, Bosboom AM, et al. Glucocorticoids inhibit gonadotropin-releasing hormone by acting directly at the hypothalamic level. *J Endocrinol Invest*. 1999;22:666-70. DOI:10.1007/BF03343627
42. Nappi RE, Petraglia F, Genazzani AD, et al. Hypothalamic amenorrhea: evidence for a central derangement of hypothalamic-pituitary-adrenal cortex axis activity. *Fertil Steril*. 1993;59:571-6. DOI:10.1016/S0015-0282(16)55802-6
43. Lin SH. Prolactin-releasing peptide. *Results Probl Cell Differ*. 2008;46:57-88. DOI:10.1007/400_2007_048
44. Шахтштейн Е.В., Иванов Д.Е., Воевода С.М., Рымар О.Д. Результаты таргетного секвенирования генов PRL, PRLR, PRLHR у молодых женщин с гиперпролактинемией неопухолевого генеза. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42 (4):79-86 [Shakhtshneider EV, Ivanoshchuk DE, Voevoda SM, Rymar OD. Results of targeted sequencing of the PRL, PRLR, PRLHR genes in young women with non-tumor hyperprolactinemia. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(4):79-86 (in Russian)]. DOI:10.18699/SSMJ20220407
45. Gala RR. The physiology and mechanisms of the stress-induced changes in prolactin secretion in the rat. *Life Sci*. 1990;46(20):1407-20. DOI:10.1016/0024-3205(90)90456-2
46. Torner L, Toschi N, Pohlner A, et al. Anxiolytic and anti-stress effects of brain prolactin: improved efficacy of antisense targeting of the prolactin receptor by molecular modeling. *J Neurosci*. 2001;21(9):3207-14.
47. Torner L, Toschi N, Nava G, et al. Increased hypothalamic expression of prolactin in lactation: involvement in behavioral and neuroendocrine stress responses. *Eur J Neurosci*. 2002;15:1381-9. DOI:10.1046/j.1460-9568.2002.01965.x
48. Faron-Górecka A, Kuśmider M, Solich J, et al. Involvement of prolactin and somatostatin in depression and the mechanism of action of antidepressant drugs. *Pharmacol Rep*. 2013;65(6):1640-6. DOI:10.1016/S1734-1140(13)71525-1
49. Подзолкова Н.М., Полетова Т.Н., Глазкова О.Л., Созаева Л.Г. Клиническая оценка негормональной монотерапии при нарушениях менструальной функции. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2009;8(3):33-6 [Podzolkova NM, Poletova TN, Glazkova OL, et al. A clinical evaluation of nonhormonal monotherapy in disorders of the menstrual function. *Vopr. ginek. akus. perinatol./Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2009;8(3):33-6 (in Russian)].
50. Артымук Н.В., Зотова О.А. Влияние препарата «Циклодинон» на сексуальную функцию у пациенток с бесплодием и нарушениями менструального цикла. *Акушерство и гинекология*. 2023;(11):158-68 [Artymuk NV, Zotova OA. The effect of the Cyclodiyon drug on sexual function in patients with infertility and menstrual disorders. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2023;(11):158-68 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2023.1939
51. Shahnazi M, Khalili AF, Hamdi K, Ghahremaninasab P. The Effects of Combined Low-Dose Oral Contraceptives and Vitex Agnus on the Improvement of Clinical and Paraclinical Parameters of Polycystic Ovarian Syndrome: A Triple-Blind, Randomized, Controlled Clinical Trial. *Iran Red Crescent Med J*. 2016;18(12):e37510. DOI:10.5812/ircmj.37510
52. Уварова Е.В. Эффективность и безопасность применения растительного лекарственного препарата Циклодинон® для лечения нарушений менструального цикла у девочек-подростков: обзор опыта клинического применения. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2021;17(2):51-6 [Uvarova EV. Effectiveness and safety of herbal medicinal product Cyclodiyon® in treatment of menstrual irregularities in adolescent girls: a review of clinical usage. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov*. 2021;17(2):51-64 (in Russian)]. DOI:10.33029/1816-2134-2020-17-2-51-64
53. Вуттке В., Ярри Г., Зайдлова-Вуттке Д., и др. Терапевтические возможности экстрактов из Авраамова дерева (Vitex Agnus castus) в гинекологической практике. *Проблемы репродукции*. 2009;(4):53-8 [Vuttker V, Jarri G, Zaidlova-Vuttker D, et al. Terapevticheskie vozmozhnosti ekstraktov iz Avraamova dereva (Vitex Agnus castus) v ginekologicheskoi praktike. *Problemy reproduktivnoy*. 2009;(4):53-8 (in Russian)].
54. Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б., Диль В.В., Гринева А.М. Использование растительных дофаминиметиков у подростков и молодых женщин с нарушенным менструальным циклом. *Акушерство и гинекология*. 2015;(11):70-7 [Kuznetsova IV, Uspenskaya YuB, Dil VV, Grineva AM. Use of herbal dopamine mimetics in adolescents and young women with menstrual irregularities. *Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2015;(11):70-7 (in Russian)].
55. Яворская С.Д. Место фитотерапии в лечении пациенток с гиперпролактинемией. *Гинекология*. 2013;15(4):28-30 [Yavorskaya SD. Herbal medicine in the treatment of hyperprolactinemia patients. *Gynecology*. 2013;15(4):28-30 (in Russian)].
56. Брюхина Е.В., Украинская О.А., Усольцева Е.Н. Опыт использования препарата циклодинон при лечении нарушений менструального цикла у подростков. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2008;3:37-40 [Bryukhina EV, Ukrainskaya OA, Usoltseva EN. Experience of using the drug cyclodiyon in the treatment of menstrual disorders in adolescents. *Reproductive health of children and adolescents*. 2008;3:37-40 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.08.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 29.08.2025



OMNIDOCTOR.RU