

# Лечение нарушений менструального ритма у женщин со стресс-зависимой гипоталамической дисфункцией

Н.Х.Хаджиева<sup>1</sup>, И.В.Кузнецова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Центральная клиническая больница «РЖД» Медицина, Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Высшая медицинская школа, Москва, Российская Федерация

**Цель.** Определить категорию пациенток с нарушениями менструального ритма вследствие стресс-зависимой гипоталамической дисфункции для назначения негормональной терапии и оценить эффекты экстракта витекса священного у этих женщин.

**Пациенты и методы.** Двухэтапное исследование включило одномоментное обследование 82 женщин с нарушениями менструального цикла после стрессовых событий и наблюдательное исследование 40 женщин с гипоталамической дисфункцией, ассоциированной с аномальной секрецией пролактина, которые получали экстракт витекса священного в течение 6 мес. В рамках исследования оценивали характеристики менструального цикла, уровни пролактина и параметры нейровегетативного статуса до и после курса терапии, а также спустя 6 мес после окончания лечения.

**Результаты.** Высокому уровню стрессовых событий (более 150 баллов по шкале Холмса–Рея) соответствовали уровни пролактина более 350 мМЕ/л. Назначение экстракта витекса священного у данной категории больных способствовало стойкому восстановлению регулярного ритма менструаций в 30% случаев, временному восстановлению регулярного ритма или существенному улучшению характеристик менструального цикла у 62,5% женщин. Достоверное улучшение вегетативного обеспечения зарегистрировано у всех пациентов.

**Заключение.** Применение экстракта витекса священного эффективно в терапии стресс-зависимой гипоталамической дисфункции, ассоциированной с высокой секрецией пролактина (более 350 мМЕ/л).

**Ключевые слова:** аменорея, вегетативная дистония, гиперпролактинемия, гипоталамическая аменорея, гипоталамическая дисфункция, менструальный цикл, олигоменорея, пролактин, стресс, экстракт витекса священного

**Для цитирования:** Хаджиева Н.Х., Кузнецова И.В. Лечение нарушений менструального ритма у женщин со стресс-зависимой гипоталамической дисфункцией. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19(2): 11–16. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-2-11-16

## Management of menstrual rhythm disorders in women with stress-related hypothalamic dysfunction

N.Kh.Khadzhieva<sup>1</sup>, I.V.Kuznetsova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Central Clinical Hospital «Russian Railways Medicine», Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>High School of Medicine, Moscow, Russian Federation

**Objective.** To determine a cohort of patients with disorders of the menstrual cycle due to stress-related hypothalamic dysfunction for administration of non-hormonal therapy and to assess the effects of chaste tree extract in these women.

**Patients and methods.** A two-stage study included a one-step examination of 82 women with menstrual cycle disorders developed after stressful events and an observational examination of 40 women with hypothalamic dysfunction associated with abnormal prolactin secretion, who received chaste tree extract for 6 months. During the study, we assessed the menstrual cycle characteristics, prolactin levels and parameters of the neuroautonomic status before and after the course of therapy, and 6 months after the end of treatment.

**Results.** A high level of stressful events (more than 150 scores of the Holmes and Rahe scale) corresponded to prolactin levels above 350 mIU/L. Administration of chaste tree extract in this cohort of patients contributed to a stable restoration of a regular menstrual cycle in 30% of cases, temporal restoration of regular rhythm or considerable improvement of menstrual cycle characteristics in 62.5% of women. A significant improvement of the status of the autonomic nervous system was recorded in all patients.

**Conclusion.** The use of chaste tree extract is effective in therapy of stress-related hypothalamic dysfunction associated with a high prolactin secretion (more than 350 mIU/L).

**Key words:** amenorrhoea, autonomic dysfunction, hyperprolactinemia, hypothalamic amenorrhoea, hypothalamic dysfunction, menstrual cycle, oligomenorrhoea, prolactin, stress, chaste tree extract

**For citation:** Khadzhieva N.Kh., Kuznetsova I.V. Management of menstrual rhythm disorders in women with stress-related hypothalamic dysfunction. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2020; 19(2): 11–16. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-2-11-16

### Для корреспонденции:

Хаджиева Нюржанна Хусеиновна, врач акушер-гинеколог  
Центральной клинической больницы «РЖД» Медицина

Адрес: 107078, Москва, ул. Новая Басманная, 5

Телефон: (495) 262-4320

E-mail: nurzhanna@yandex.ru

Статья поступила 31.01.2020 г., принята к печати 17.04.2020 г.

### For correspondence:

Nyurzhanna Kh. Khadzhieva, MD, obstetrician-gynaecologist  
at the Central Clinical Hospital «Russian Railways Medicine»

Address: 5 Novaya Basmannaya str., Moscow, 107078, Russian Federation

Phone: (495) 262-4320

E-mail: nurzhanna@yandex.ru

The article was received 31.01.2020, accepted for publication 17.04.2020

**Ф**ункциональные, не ассоциированные с очевидным органическим субстратом нарушения менструально-цикла часто встречаются в гинекологической практике. Их происхождение связывают со стрессовыми воздействиями, получающими физиологический нейроэндокринный ответ, который в условиях повышенной чувствительности к стрессу, при действии сильного стрессора или под влиянием других эндогенных и экзогенных факторов сопровождается выраженными нейрогормональными альтерациями и вторичными репродуктивными нарушениями [1–6].

Подавление репродуктивной функции является оптимальным адаптивным ответом при угрозе гомеостазу. Механизмы, лежащие в основе такой супрессии, включают как прямое воздействие на секрецию гонадолиберина, кортиколиберина, кортиколиберин-подобных пептидов, адренкортикотропного гормона, опиоидных пептидов, кортизола, так и опосредованные норадренергические, серотонинергические и другие нейрональные эффекты [7–9]. Но длительное дисфункциональное состояние чревато негативными последствиями для репродуктивной системы и здоровья женщины в целом [4, 6, 7]. Это определяет важность своевременной диагностики и адекватной терапии различных вариантов стресс-зависимых нарушений менструального цикла.

**Цель** – определение категории пациенток с нарушениями менструального ритма, вызванными стресс-зависимой гипоталамической дисфункцией, для назначения негормональных препаратов и оценка эффектов экстракта плодов витекса священного в лечении этих пациенток.

### Пациенты и методы

Было проведено двухэтапное исследование среди женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла: I этап – одномоментное, II этап – наблюдательное. Критерии включения в исследование: возраст 18–39 лет; расстройства менструального цикла; указание на стрессовое событие как предполагаемую причину нарушения менструального цикла; регулярный менструальный цикл в течение не менее года до стрессового события; индекс массы тела от 18 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>; отсутствие гормональной терапии в период 6 мес до момента обращения; согласие на использование контрацепции в течение всего периода исследования. Критерии исключения: органические заболевания репродуктивной системы (миома матки, аденомиоз, патология эндометрия и др.) как причина нарушений цикла; эндокринопатии (заболевания щитовидной железы, синдром поликистозных яичников, аденома гипофиза, врожденная гиперплазия надпочечников и др.); психические заболевания.

Характеристики менструального цикла оценивались за 3-месячный период до момента обращения; принимались во внимание число дней и обильность менструальных кровотечений, длительность промежутков между менструациями, наличие жалоб на самочувствие в предменструальные дни. Аменореей считали отсутствие менструаций более 3 мес при исходно регулярном цикле, 6 мес – при исходной олигоменорее. Длительность межменструальных промежутков более 38 дней расценивалась как олигоменорея. Аномальные маточные кровотечения (АМК) диагностировали при

числе дней кровяных выделений более 21 за 3 последних месяца или чрезмерных по обильности регулярных менструациях [10–13].

На этапе одномоментного исследования у всех пациенток определяли концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тиреотропного гормона (ТТГ), пролактина, кортизола, дигидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), тестостерона и эстрадиола иммунохемилюминисцентным методом на автоматизированном иммунохемилюминисцентном анализаторе ADVIA Centaur® (Bayer Diagnostics, США) и автоматической иммунохемилюминисцентной системе IMMULITE® 2000 (DPC, США).

После исключения эндокринопатий и органических заболеваний репродуктивной системы на основании клинической оценки и исследования уровней гормонов в плазме крови выносились следующие диагностические заключения. Гипоталамическая аменорея: отсутствие менструаций в течение 3 и более месяцев при уровне ФСГ <5 МЕ/л и соотношении ЛГ/ФСГ <1 [10]. Гипоталамическая дисфункция: нарушения менструального ритма по типу олигоменореи, аменореи или АМК при нормогонадотропном статусе [11]. Диагноз предменструального синдрома (ПМС) выставлялся в соответствии с критериями Международного общества по предменструальным расстройствам (ISPMD) [13].

Мы также проводили экспериментально-психологическое обследование с использованием шкалы депрессии Бека, шкалы тревожности Спилберга–Ханина, шкалы жизненных событий Холмса–Рея, опросников по оценке качества ночного сна и вегетативных расстройств.

На втором этапе было выполнено наблюдательное исследование эффектов применения стандартизированного экстракта витекса священного (лекарственный препарат Циклодинон) в дозе 40 мг/сут на протяжении 6 мес у пациенток с гипоталамической дисфункцией. Показаниями к применению Циклодинона являются нарушения менструального цикла, предменструальный синдром и мастодиния (масталгия). Эффект терапии оценивался по характеристикам менструальных кровотечений за 3-месячный период. Если за указанный период отмечалась тенденция к улучшению характеристик менструального цикла по сравнению с предшествующими 3 месяцами, терапию продолжали до 6 мес, отслеживая характер менструального цикла после окончания терапии. Период наблюдения после окончания терапии составил 6 мес.

Первичным параметром эффективности был выбран регулярный ритм менструаций в пределах от 24 до 38 дней с индивидуальной вариабельностью в пределах одной недели. Эффект терапии считали полным при восстановлении ритма менструаций и сохранении регулярного цикла вплоть до завершения исследования. Эффект считали частичным, если регулярные менструации сменялись периодами олигоменореи или если эффект терапии выражался только в сокращении задержек менструаций. В случае отсутствия эффекта лечения через 3 мес или, в случае частичного эффекта, через 6 мес пациенткам назначали гормональную терапию: комбинированные оральные контрацептивы или прогестагены, в зависимости от репродуктивных планов.

В качестве вторичных параметров оценивали содержание пролактина в плазме крови (3 измерения в течение 3-го и 6-го месяцев терапии, исключая предполагаемые перивуляторные дни), наличие и выраженность симптомов вегетативной дисфункции в виде синдрома вегетативной дистонии (СВД) или вегетативной лабильности, тревожных и депрессивных расстройств.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакетов статистических программ «Microsoft Excel 2003», «BIOSTAT» version 4,03, «SPSS» version 15,0 (США). Для проверки на нормальность распределения наблюдаемых признаков применялись критерии Колмогорова–Смирнова. Парный t-критерий Стьюдента, дисперсионный анализ и критерий Ньюмана–Кейлса вычислялись для нормально распределенных переменных, критерии Манна–Уитни, Крускала–Уоллиса,  $\chi^2$  – в случаях, когда закон распределения исследуемых величин отличался от нормального. Корреляционный анализ выполнялся с помощью метода Пирсона для нормально распределенных признаков, метода Спирмена – для остальных. В ходе анализа использовались три уровня значимости различий:  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$  – достоверность различий 95, 99 и 99,9%.

### Результаты исследования и их обсуждение

В одномоментное исследование были включены 82 женщины в возрасте от 18 до 39 лет (средний возраст  $25,9 \pm 5,78$  года) с нарушениями менструального цикла после стрессового события. Среди нарушений менструального цикла у участниц исследования доминировала олигоменорея – 65 (79,3%), аменорея наблюдалась у 12 (14,6%) пациенток. АМК и ПМС отмечены у 3 (3,7%) и 2 (2,4%) женщин соответственно. Гипоталамическая аменорея была диагностирована у 8 (9,8%), гипоталамическая дисфункция – у 74 (90,2%) больных. Характеристики гормонального профиля пациенток (таблица) достоверно отличались по значениям ЛГ, ФСГ, ЛГ/ФСГ, которые были выше у женщин с гипоталамической дисфункцией ( $p < 0,05$ ), в то время как содержание ДГЭА-С в крови было достоверно выше у пациенток с гипоталамической аменореей ( $p = 0,04$ ).

Уровни пролактина выше верхнего предела референсных значений (550 мМЕ/л) были отмечены у 6 (7,3%) пациенток с гипоталамической дисфункцией. Сопоставляя результаты тестирования по шкале Холмса–Рея с концентрациями гормонов в плазме крови у пациенток с гипоталамической дисфункцией, мы обнаружили прямую корреляцию уровней стрессогенности и пролактина ( $r = 0,2$ ), а также соответствие уровня стрессогенности более 150 баллов, отражающего вероятность негативного влияния стресса на здоровье, содержанию пролактина более 350 мМЕ/л [14]. На этом основании мы определили повышение уровней пролактина более 350 мМЕ/л как вероятный маркер функциональной дофаминергической недостаточности у женщин с гипоталамической дисфункцией.

На втором этапе мы включили в наблюдательное исследование 40 женщин с гипоталамической дисфункцией и уровнем пролактина, превышающем 350 мМЕ/л (из них 20 женщин участвовали в первом этапе, еще 20 были вклю-

Таблица. Показатели гормонального статуса у женщин с гипоталамической аменореей и гипоталамической дисфункцией ( $M \pm \sigma$ )

Table. Hormonal status parameters in women with hypothalamic amenorrhoea and hypothalamic dysfunction ( $M \pm \sigma$ )

Концентрации гормонов в плазме крови / Plasma hormone concentrations	Гипоталамическая аменорея / Hypothalamic amenorrhoea (n = 8)	Гипоталамическая дисфункция / Hypothalamic dysfunction (n = 74)	p
ЛГ, мМЕ/мл / LH, mIU/mL	$2,3 \pm 2,26$	$4,95 \pm 2,79$	0,002
ФСГ, мМЕ/мл / FSH, mIU/mL	$3,4 \pm 2,1$	$5,55 \pm 3,04$	0,01
ЛГ/ФСГ / LH/FSH	$0,61 \pm 0,42$	$0,989 \pm 0,522$	0,02
ТТГ, мМЕ/мл / TTH, $\mu$ IU/mL	$2,01 \pm 0,91$	$2,25 \pm 0,94$	0,3
Пролактин, мМЕ/мл / Prolactin, $\mu$ IU/mL	$238,6 \pm 152,6$	$308,4 \pm 155,9$	0,1
Эстрадиол, пмоль/л / Oestradiol, pmol/L	$159,5 \pm 107,4$	$198,2 \pm 112,4$	0,2
Тестостерон, нмоль/л / Testosterone, nmol/L	$1,7 \pm 0,8$	$1,63 \pm 0,77$	0,7
ДГЭА-С, мкмоль/л / DHEA-S, $\mu$ mol/L	$6,74 \pm 2,04$	$5,46 \pm 2,28$	0,04
Андростендион, нмоль/л / Androstenedione, nmol/L	$5,3 \pm 2,2$	$5,37 \pm 2,80$	0,9
Кортизол, нмоль/л / Cortisol, nmol/L	$514,4 \pm 139,4$	$454,4 \pm 135,4$	0,1
ДГЭА-С/кортизол / DHEA-S/cortisol	$0,01 \pm 0,007$	$0,013 \pm 0,008$	0,1
Эстрадиол/кортизол / Oestradiol/cortisol	$0,34 \pm 0,27$	$0,46 \pm 0,27$	0,1

чены путем дополнительного набора). Средний возраст участниц исследования составил  $23,9 \pm 3,4$  года (от 16 до 26 лет). Нарушения менструального цикла носили характер олигоменореи у 33 (82,5%) аменореи – у 6 (15%), АМК – у 1 (2,5%) пациентки.

После 6 месяцев терапии ритм менструаций в пределах 24–38 дней с вариабельностью не более 7 дней регистрировался у 22 (55%) женщин с исходными нарушениями цикла по типу олигоменореи, средняя величина межменструальных интервалов сократилась с  $45,23 \pm 7,54$  до  $29,44 \pm 3,63$  дня ( $p < 0,001$ ). Цикл сохранил свою регулярность вплоть до завершения периода последующего наблюдения у 12 (30%) пациенток, а у 10 (25%) отмечались 1–2 эпизода задержки менструации на 9–16 дней. У 15 (37,5%) пациенток в течение первого 3-месячного периода отслеживания эффекта терапии наблюдалась положительная динамика, которая выражалась в появлении спонтанных менструаций у 4 женщин с аменореей и укорочении межменструальных промежутков у 11 женщин с олигоменореей. Терапия у этих пациенток была продолжена, однако последующий 3-месячный период не сопровождался улучшением ритма менструаций, что послужило основанием для назначения гормональной терапии. Две пациентки с аменореей и одна женщина с АМК по типу полименореи не ответили на исследуемую терапию, и гормональные препараты были рекомендованы им через 3 месяца от начала лечения, в дополнение к экстракту витекса священного.

Уровень пролактина в плазме крови наблюдаемых женщин определяли исходно, на 3-м и 6-м месяцах терапии и сопоставляли результат с клиническим ответом. Средний уровень пролактина до начала терапии составлял  $476,9 \pm$

± 79,4 мМЕ/л. Анализ зависимости результатов терапии от исходного статуса показал, что хороший ответ ассоциировался с более высокими исходными уровнями гормона (494,5 ± 78,8 мМЕ/л) по сравнению с концентрацией пролактина у пациенток, плохо ответивших или не ответивших на лечение (451,1 ± 78,5 мМЕ/л) ( $p < 0,05$ ). На 3-м месяце терапии средний уровень пролактина снизился до 403,4 ± 94,3 мМЕ/л ( $p < 0,05$ ), без существенной разницы при анализе между подгруппами ответивших и недостаточно ответивших на терапию пациенток. Однако следует отметить более выраженное снижение концентрации пролактина у пациенток, положительно ответивших на лечение. На 6-м месяце исследования средний уровень пролактина существенно не изменился, составив 387,1 ± 61,5 мМЕ/л, и не зависел от характеристик менструального цикла, а также от дополнительного приема гормональных препаратов тремя пациентками.

Содержание пролактина, превышающее референсные значения в трех пробах при исходном обследовании (среднее значение 697,9 ± 90,5 мМЕ/л), было зарегистрировано у 5 (12,5%) пациенток, транзиторная гиперпролактинемия выявлена у 15 (37,5%). К окончанию терапии признаки стойкой или транзиторной гиперпролактинемии отсутствовали у всех пациенток.

При исходной оценке вегетативного статуса СВД был диагностирован у 10 (25%), вегетативная лабильность наблюдалась у 12 (30%) женщин. После окончания терапии СВД сохранился только у одной пациентки с олигоменореей, не ответившей на применение Циклодинона, у 9 женщин вегетативное обеспечение улучшилось, что позволило снять диагноз СВД, у 12 пациенток с исходной вегетативной лабильностью симптомы вегетативной дисфункции исчезли ( $p = 0,01$  по сравнению с исходным статусом).

Олигоменорея и вторичная аменорея являются частыми поводами для обращения к гинекологу. Распространенность этих форм нарушения менструального ритма составляет 10–15 и 3–4% соответственно [15]. Основой менструальных расстройств могут оказаться как эндокринопатии, так и дезадаптивные стрессовые реакции, которые требуют не меньшего внимания, чем хроническая эндокринная патология. Действительно, функциональные расстройства менструального цикла ассоциированы с высоким риском нарушений женского здоровья, а восстановление нормального спонтанного ритма менструаций, с другой стороны, отражает стабилизацию нейроэндокринных взаимодействий после перенесенного дистресса [4, 6, 7].

Стресс-зависимая аменорея отнюдь не всегда носит гипогонадотропный характер. Согласно нашим данным, развитие сценария гипоталамической аменореи с уровнем ФСГ менее 5 мМЕ/мл и отношением ЛГ/ФСГ менее 1 присутствовало у 8 из 12 пациенток с 3-месячным отсутствием менструаций после стрессового события. У 4 женщин уровни ЛГ превышали уровни ФСГ, что не позволяло ставить диагноз гипоталамической аменореи и означало, на наш взгляд, гипоталамическую дисфункцию. У пациенток с олигоменореей гонадотропный статус отличался разнонаправленными тенденциями, и не исключено, что при спонтанном развитии заболевания у части больных через

непродолжительное время сформировалась бы гипоталамическая аменорея, но, тем не менее, на момент обследования абсолютные значения уровней гонадотропинов и их соотношения свидетельствовали только о гипоталамической дисфункции.

В процесс стрессовой реакции вовлекается большое число нейронных сетей, что обуславливает разнообразие эндокринных ответов в рамках гипоталамической дисфункции. Один из вариантов таких ответов включает в себя снижение активности дофаминергических нейронов, что приводит к увеличению секреции пролактина. Связь этого события и нарушений ритма менструаций далеко не очевидна, и причиной овариальной дисфункции в равной степени могут оказаться изменения секреции как пролактина, так и самого дофамина или других нейрогормонов [16]. В последнем случае повышение уровней пролактина будет служить маркером гипоталамической дисфункции.

Учитывая неоднозначную роль нарушений секреции пролактина в генезе менструальных расстройств у пациенток с гипоталамической дисфункцией, в качестве средства терапии мы выбрали стандартизованный экстракт витекса священного (Циклодинон). Циклодинон – это высокоэффективный растительный лекарственный препарат, произведенный по уникальной технологии, основанной на концепции «фитониринга» (phytoneering). Терапевтическая эффективность этого лекарственного растительного препарата связана с дофаминергическим, опиоидергическим, серотонинергическим и, вероятно, ГАМК-ергическим свойствами его биологически активных компонентов [17, 18]. Дофаминергическое действие, подтверждаемое снижением секреции пролактина до 20–30% от исходного уровня, компенсирует функциональный недостаток нейромедиатора в центральной нервной системе [18]. В нашем исследовании уровни пролактина уменьшались на 15,4%, а у женщин с хорошим ответом на терапию – на 18,4%. Следует отметить, что в наше исследование включались пациентки не только с повышенным, но и высоким-нормальным уровнем пролактина, поэтому величина редукции была не столь значима, как в исследованиях, включавших пациенток с гиперпролактинемией, но, как и в других исследованиях, применение препарата на основе экстракта витекса священного не редуцировало секрецию пролактина ниже порога референсных значений [19].

Положительное влияние экстракта витекса священного на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось было отмечено в исследованиях среди женщин с доброкачественной дисплазией молочных желез [20]. Со стабилизацией адреналовой функции авторы связывали улучшение вегетативного статуса у обследованных больных. Мы также получили положительный клинический ответ на терапию экстрактом витекса священного, что выразилось в достоверном сокращении симптомов вегетативной дистонии и уменьшении их тяжести.

Гипоталамическую дисфункцию у женщин, переживающих стрессовую ситуацию, следует рассматривать как физиологическую реакцию организма, выключающую овуляцию, реже менструации, при необходимости перераспределить ресурсы на обеспечение жизнедеятельности и предот-

вратить наступление беременности в неблагоприятных условиях [6]. Негормональная терапия у таких пациентов направлена не столько на возобновление менструаций, сколько на повышение адаптационного потенциала организма, который обеспечит, в свое время, спонтанное восстановление менструального цикла. Поэтому гормональная терапия обоснована только в случаях отсутствия эффекта от применения адаптогенов или при наличии дополнительных потребностей, таких как планирование беременности либо необходимость контрацепции.

Стандартизированный экстракт витекса священного (Циклодинон) можно отнести к препаратам «стартовой» терапии для коррекции нарушений менструального цикла и улучшения психовегетативного статуса у пациенток с гипоталамической стресс зависимой дисфункцией, ассоциированной с высокой нормальной или умеренно повышенной секрецией пролактина.

#### Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

#### Financial support

No financial support has been provided for this work.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

#### Литература

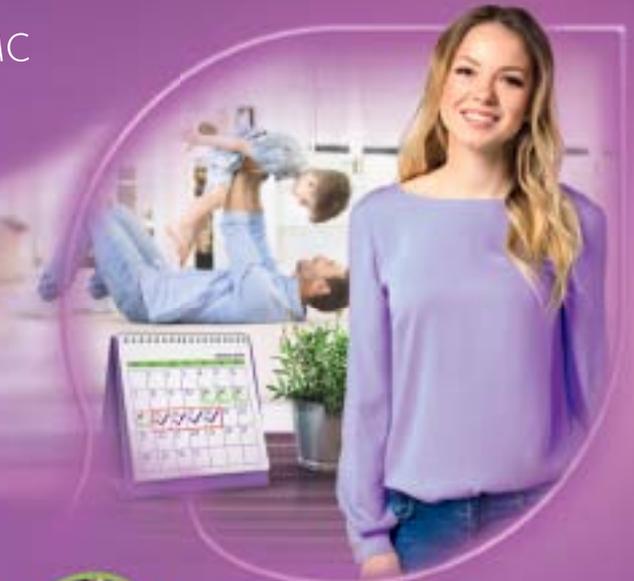
1. Кузнецова ИВ, Успенская ЮБ. Применение фитоэстрогенов у женщин в период менопаузального перехода и постменопаузе. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014;13(2):82-7.
2. Кузнецова ИВ, Землина НС, Мусина РА, Мусина КС, Бекчанова ЕС, Джибладзе ТА, и др. Применение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток с целью восстановления эндометрия у пациенток со сниженной фертильностью. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(6): 34-40. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-34-40
3. McEwen BS, Gray JD, Nasca C. Recognizing resilience: learning from the effects of stress on the brain. Neurobiol Stress. 2015;1:1-11.
4. Давыдов АИ, Дворецкий ЛИ, Лебедев ВА, Новрузова НХ. Аномальные маточные кровотечения и железодефицитная анемия. Патогенетическое обоснование выбора препарата железа. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018;17(6):89-96. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-6-89-96
5. Lucassen PJ, Pruessner J, Sousa N, Almeida OF, Van Dam AM, Rajkowska G, et al. Neuropathology of stress. Acta Neuropathol. 2014 Jan;127(1):109-35. DOI: 10.1007/s00401-013-1223-5
6. Valsamakis G, Chrousos G, Mastorakos G. Stress, female reproduction and pregnancy. Psychoneuroendocrinology. 2019 Feb;100:48-57. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.031
7. Toufexis D, Rivarola MA, Lara H, Viau V. Stress and the reproductive axis. J Neuroendocrinol. 2014 Sep;26(9):573-86. DOI: 10.1111/jne.12179
8. Вейн АМ, Вознесенская ТГ, Голубев ВЛ, Дюкова ГМ. Депрессия в неврологической практике. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007.



При нарушениях менструального цикла и ПМС  
РАСТИТЕЛЬНЫЙ НЕГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ

# Циклодинон®

Рег. укл.: П N013429/01 от 07.05.2010;  
П N013429/02 от 07.05.2010



- ✓ Бережно и эффективно нормализует цикл и облегчает симптомы ПМС<sup>1,2</sup>
- ✓ Улучшает эмоциональное состояние<sup>2</sup>
- ✓ Применяется один раз в день



[www.bionorica.ru](http://www.bionorica.ru)  
[www.mastopatiaforum.ru](http://www.mastopatiaforum.ru)

РЕКЛАМА

1. Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б. и соавт. Использование растительных дофаминомиметиков у подростков и молодых женщин с нарушенным менструальным циклом. Акушерство и гинекология. 2015. №11. С. 70-77. 2. Прилепская В.Н., Ледина А.В., Тагиева А.В., Ревазова Ф.С. Лечение предменструального синдрома препаратом на основе сухого экстракта аврамова дерева. Проблемы репродукции 2007. № 2. С. 28-34.

9. Кубасов РВ, Барачевский ЮЕ, Лупачев ВВ. Функциональные изменения гипофизарно-гонадного и тиреоидного эндокринных звеньев в ответ на стрессовые факторы. *Фундаментальные исследования*. 2014;10-5:1010-4.
10. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 May 1;102(5):1413-39. DOI: 10.1210/jc.2017-00131
11. Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine Causes of Amenorrhea – An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Mar;100(3):812-24. DOI: 10.1210/jc.2014-3344
12. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, for the FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143:393-408.
13. Ismaili E, Walsh S, O'Brien PMS, Bäckström T, Brown C, Dennerstein L, et al; Consensus Group of the International Society for Premenstrual Disorders. Fourth consensus of the International Society for Premenstrual Disorders (ISPM): auditable standards for diagnosis and management of premenstrual disorder. *Arch Womens Ment Health*. 2016 Dec;19(6):953-8. DOI: 10.1007/s00737-016-0631-7
14. Holmes TH, Rahe RH. The Social Readjustment Rating Scale. *J Psychosom Res*. 1967;11(2):213-8. DOI: 10.1016/0022-3999(67)90010-4
15. Gibbs RS, Karlyn BY, Haney AF, Nygaard I. *Danforth's obstetrics and gynecology: Wolters Kluwer Health Adis (ESP)*, 2012.
16. Grattan DR. 60 years of neuroendocrinology: The hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol*. 2015 Aug;226(2):T101-22. DOI: 10.1530/JOE-15-0213
17. Вуттке В, Зайдлова-Вуттке Д, Ярри Г, Артымук НВ. Роль Витекса священного в гинекологической эндокринологии. *Гинекология*. 2012;14(1):8-11.
18. Van Die MD, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med*. 2013 May;79(7):562-75. DOI: 10.1055/s-0032-1327831
19. Ooi SL, Watts S, McClean R, Pak SC. Vitex Agnus-Castus for the Treatment of Cyclic Mastalgia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020 Feb;29(2):262-78. DOI: 10.1089/jwh.2019.7770
20. Федосова ЛН, Сотникова ЛС, Элькад ЕВ, Тонких ОС, Гаглоева ЦН, Оккель ЮВ, и др. Сочетание диффузной доброкачественной дисплазии молочных желез с вегетативной дисфункцией. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2010;25(4-2):94-6.
6. Valsamakis G, Chrousos G, Mastorakos G. Stress, female reproduction and pregnancy. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 Feb;100:48-57. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.031
7. Toufexis D, Rivarola MA, Lara H, Viau V. Stress and the reproductive axis. *J Neuroendocrinol*. 2014 Sep;26(9):573-86. DOI: 10.1111/jne.12179
8. Vein AM, Voznesenskaya TG, Golubev VL, Dyukova GM. *Depressiya v nevrologicheskoi praktike*. Moscow: OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2007. (In Russian).
9. Kubasov RV, Barachevskiy YE, Lupachev VV. Endocrine system functional changes in response to extreme environment factors. *Fundamental research*. 2014;10-5:1010-4. (In Russian).
10. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 May 1;102(5):1413-39. DOI: 10.1210/jc.2017-00131
11. Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine Causes of Amenorrhea – An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Mar;100(3):812-24. DOI: 10.1210/jc.2014-3344
12. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, for the FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143:393-408.
13. Ismaili E, Walsh S, O'Brien PMS, Bäckström T, Brown C, Dennerstein L, et al; Consensus Group of the International Society for Premenstrual Disorders. Fourth consensus of the International Society for Premenstrual Disorders (ISPM): auditable standards for diagnosis and management of premenstrual disorder. *Arch Womens Ment Health*. 2016 Dec;19(6):953-8. DOI: 10.1007/s00737-016-0631-7
14. Holmes TH, Rahe RH. The Social Readjustment Rating Scale. *J Psychosom Res*. 1967;11(2):213-8. DOI: 10.1016/0022-3999(67)90010-4
15. Gibbs RS, Karlyn BY, Haney AF, Nygaard I. *Danforth's obstetrics and gynecology: Wolters Kluwer Health Adis (ESP)*, 2012.
16. Grattan DR. 60 years of neuroendocrinology: The hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol*. 2015 Aug;226(2):T101-22. DOI: 10.1530/JOE-15-0213
17. Vuttke V, Zaidlova-Vuttke D, Yarrı G, Artymuk NV. Rol' Vitexa svyashchennogo v ginekologicheskoi endokrinologii. *Gynecology*. 2012;14(1):8-11. (In Russian).
18. Van Die MD, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med*. 2013 May;79(7):562-75. DOI: 10.1055/s-0032-1327831
19. Ooi SL, Watts S, McClean R, Pak SC. Vitex Agnus-Castus for the Treatment of Cyclic Mastalgia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020 Feb;29(2):262-78. DOI: 10.1089/jwh.2019.7770
20. Fedosova LN, Sotnikova LS, ElAkad EV, Tonkikh OS, Gagloyeva TsN, Okkel YuV, et al. Combination of the benign mammary dysplasia with vegetative dysfunction. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Tomsk)*. 2010;25(4-2):94-6. (In Russian).

## References

### Информация о соавторе:

Кузнецова Ирина Всеволодовна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель направления «Гинекологическая эндокринология» Высшей медицинской школы  
 Адрес: 107023, Москва, ул. Малая Семёновская, 3А, стр. 2  
 Телефон: (495) 032-5139  
 E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

### Information about co-author:

Irina V. Kuznetsova, MD, PhD, DSc, professor, head of the direction «Gynaecological endocrinology», High School of Medicine  
 Address: 3A/2 Malaya Semenovskaya str., Moscow, 107023, Russian Federation  
 Phone: (495) 032-5139  
 E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com