

© Коллектив авторов, 2019

УДК: 616.433;618.17

DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-15-27

## Этиопатогенетические аспекты центрального (гипогонадотропного) женского гипогонадизма

А.С. Локтионова, И.А. Иловайская

*Московский областной научно-исследовательский клинический  
институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия*

Центральный гипогонадизм (ЦГ) – редкое заболевание, причиной которого является нарушение продукции, секреции или биологического действия гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), являющегося главным гормональным регулятором гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у человека. ЦГ у женщин является важной медицинской и социальной проблемой ввиду большого количества бесплодных браков. Этиология данного состояния гетерогенна, и является различной для врожденных и приобретенных форм гипогонадизма. Врожденные формы гипогонадизма имеют генетические причины; на сегодняшний день известно около 50 генов, мутации в которых ассоциированы с ЦГ. В то же время, всего в половине случаев ЦГ удается выявить генетическую основу. Что касается приобретенных форм, их причины разнятся в зависимости от состояния хиазмально-селлярной области (ХСО): при интактном состоянии ХСО можно диагностировать функциональную форму ЦГ, наличие структурных нарушений в этой области говорит в пользу органической причины ЦГ. В данном обзоре изложены современные представления об этиологии и патогенезе центрального гипогонадизма у женщин.

**Ключевые слова:** обзор, центральный гипогонадизм, врожденный гипогонадотропный гипогонадизм, гонадотропин-рилизинг гормон, аменорея, женское бесплодие.

**Для цитирования:** Локтионова А.С., Иловайская И.А. Этиопатогенетические аспекты центрального (гипогонадотропного) женского гипогонадизма. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(4):15-27. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-15-27

**Контактное лицо:** Анна Сергеевна Локтионова, ann-lok@yandex.ru.

## Etiopathogenetic aspects of central (hypogonadotropic) hypogonadism in female

A.S. Loktionova, I.A. Ilovayskaya

*MF Vladimirsky Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute, Moscow, Russia*

Central hypogonadism (CH) is a rare endocrine disorder caused by the dysfunction of production, secretion and/or biological action of gonadotropin-releasing hormone (GnRH), which is the main hormonal regulator of hypothalamo-pituitary-gonadal axis in human. Female CH is important medical and social concern due to large amount of infertile couples. Etiological structure of this condition is heterogeneous and differs between congenital and acquired forms. Congenital forms have a genetic predisposition: currently about 50 genes associated with CH have been found. However, genetic basis can be identified just in half of CH cases. Speaking about acquired forms of CH, important to pay attention on hypothalamo-pituitary area condition. In case of intact state the functional form of CH can be diagnosed, the presence of structural disorders in this area speaks in favor of the organic cause of CH. In this review are summarized current knowledge in the field of etiology and pathogenesis of female central hypogonadism.

**Key words:** review, central hypogonadism, congenital hypogonadotropic hypogonadism, gonadotropin-releasing hormone, amenorrhea, female infertility.

**For citation:** Loktionova A.S., Ilovayskaya I.A. Etiopathogenetic aspects of central (hypogonadotropic) hypogonadism in female. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(4):15-27. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-15-27

**Corresponding author:** Anna S. Loktionova, ann-lok@yandex.ru

## Введение

Одной из приоритетных медицинских проблем на сегодняшний день является сохранение репродуктивного потенциала мужчин и женщин. К сожалению, частота бесплодных браков в России составляет, по данным разных исследований, 17,2 – 24 %<sup>1</sup>. Каждый четвертый случай бесплодного брака обусловлен эндокринным фактором, а именно отсутствием овуляции у женщин репродуктивного возраста [1,2].

За становление и поддержание репродуктивной и менструальной функций у женщин отвечает пульсирующий паттерн секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) гипоталамусом. Благодаря нормальной частоте и амплитуде пиков секреции ГнРГ в разные периоды менструального цикла секретируется различное количество гонадотропинов, лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. Они же, в свою очередь, руководят фолликулогенезом и стероидогенезом в яичниках [3]. Дисрегуляция работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси (ГГЯО) выражается различными нарушениями менструального цикла, вплоть до аменореи. Распространенность нефизиологической аменореи (т.е. не связанной с беременностью или грудным вскармливанием) составляет около 3 – 5% среди женщин репродуктивного возраста [4,5], и расстройствами работы центральных звеньев ГГЯО (гипоталамуса и гипофиза) обусловлено более трети случаев вторичной аменореи [6,7]. В литературе для обозначения аменореи центрального генеза на фоне гипогонадотропии и при отсутствии других причин используются термины «изолированная недостаточность гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ)» (Isolated Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Deficiency (IGD)); «гипогонадотропный гипогонадизм», ГГ (hypogonadotropic hypogonadism, HH); «центральный гипогонадизм», ЦГ (central hypogonadism, CH). Учитывая тот факт, что при дисфункции гипоталамуса и гипофиза могут быть выявлены референсные уровни гонадотропинов при наличии дефекта их импульсной секреции, термин «центральный гипогонадизм» наиболее полно описывает патогенез данного состояния.

Целью данного обзора является освещение этиологии и патогенеза центрального гипогонадизма у женщин.

## Определение и классификация

ЦГ у женщин — это синдром, основным клиническим проявлением которого является аменорея на фоне гипогонадотропии вследствие снижения адекватной (центральной, или гипоталамо-гипофизарной) регуляции работы яичников, при исключении других причин аменореи. Иными словами, при этом состоянии отсутствует нормальная реакция гипофиза в виде повышения уровней гонадотропинов в ответ на снижение концентраций эстрадиола в сыворотке крови. Аменорея при этом может быть как первичной, так и вторичной [8].

Существует два основных этиологических варианта ЦГ: генетически обусловленный и возникший вследствие

структурного поражения хиазмально-селлярной области (ХСО). Характеристики указанных вариантов ЦГ представлены в табл. 1.

## Врожденные формы центрального гипогонадизма

Как уже было упомянуто, при центральном гипогонадизме у женщин отмечается аменорея на фоне гипогонадотропии и низких (либо нормальных) уровней гонадотропинов. В классическом варианте этот синдром характеризуется, во-первых, полным или частичным отсутствием секреции ЛГ, которую в норме индуцирует ГнРГ; во-вторых, нормализацией функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой в ответ на экзогенное введение ГнРГ; в-третьих, нормальным состоянием хиазмально-селлярной области по данным радиологических исследований и нормальным функционированием других гипоталамо-гипофизарных осей [9]. Врожденный ЦГ может быть представлен исключительно недостаточностью ГнРГ и, как следствие, бесплодием, а может быть сопряжен с другими аномалиями развития, такими как расщелины губы и/или нёба, дентальная агенезия, аномалии строения уха, врожденные нарушения слуха, агенезия почек, бимануальная синкения и скелетные аномалии [10]. В случае ассоциации ЦГ с гипосмией/аносмией диагностируется т.н. синдром Каллмана (СК), который является результатом нарушения миграции ГнРГ-нейронов из назальной плакоды (места их закладки) в гипоталамус (место их функционирования) [11,12]. Врожденные формы ЦГ среди женщин встречаются с частотой примерно 1:125 000, что в 4 раза реже, чем у мужчин [13], при этом нормосмические формы (нЦГ) составляют примерно 2/3 от этого количества. Распространенность СК среди мужчин также выше и составляет примерно 1:8000-10000 (у женщин, опять же, в 3 – 5 раз реже) [14]. Таким образом, заболевание является редким и в РФ относится к орфанным.

Считается, что врожденные формы ЦГ обусловлены генетическими причинами. В течение последних 10 лет выявлено более 30 генов, мутации в которых приводят к фенотипическим проявлениям ЦГ [15]. Всего насчитывается около 50 генов, альтерации в которых ассоциированы с развитием ЦГ [16]. В то же время, мутации в тех или иных репродуктивно заинтересованных известных генах обнаруживаются только в 40 – 50 % случаев данного синдрома [13,17]. Тот факт, что генетическую причину удастся выявить не в каждом случае ЦГ, может быть объяснен двояко. Во-первых, несмотря на динамичные темпы открытий в этой области, еще не все гены, обуславливающие дисфункцию репродуктивной оси, нам известны. А во-вторых, есть вероятность наличия эпигенетической регуляции функций уже известных генов. На данный момент проводятся исследования мРНК нейроразвивающих генов, участвующих в нормальном формировании ГГЯО, и по предварительным данным у пациентов с ЦГ при отсутствии мутаций в этих генах отмечаются отклонения в их экспрессии [18].

С момента обнаружения в 1991 г. первой генной аберрации, ассоциированной с СК (мутация гена *KAL1* (ANOS)) [19], ЦГ считался заболеванием с моногенным типом наследования. Но данные последних двух десятилетий, отмеченных повышенным интересом к поиску

<sup>1</sup> Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации. Москва, 2019 г.

Таблица / Table 1

Этиологическая структура форм центрального гипогонадизма у женщин  
*Etiology of female central hypogonadism*

Характеристики <i>Characteristics</i>	Генетически обусловленные <i>Genetically determined</i>		Органически обусловленные <i>Structurally determined</i>	
	Врожденные (СК, нЦГ) <i>Inherited (KS, nCH)</i>	Приобретенные (ФГА) <i>Acquired (FHA)</i>	Манифест до пубертата <i>Start before puberty</i>	Манифест после пубертата <i>Start after puberty</i>
Спонтанное менархе <i>Spontaneous menarche</i>	Отсутствует <i>Absence</i>	Присутствует, в старшем возрасте по сравнению со здоровыми добровольцами [8] <i>Present at an older age compared to healthy women [8]</i>	Отсутствует <i>Absent</i>	Присутствует <i>Present</i>
Картина ХСО по дан- ным визуализирующих методов исследования <i>CSR in radiologic investi- gation methods</i>	Интактное состояние ХСО <i>Intact CSR</i>	Интактное состояние ХСО <i>Intact CSR</i>	Органическое поражение ХСО <i>Organic damage of CSR</i>	Органическое поражение ХСО <i>Organic damage of CSR</i>

**Примечание:** СК — синдром Каллмана, нЦГ — нормосмическая форма центрального гипогонадизма, ФГА — функциональная гипоталамическая аменорея, ХСО — хиазмально-селлярная область.

**Note:** KS — Kallmann syndrome, nCH — normosmic central hypogonadism, FHA — functional hypothalamic amenorrhea, CSR — chiasmosellar region.

причин ЦГ, привели к тому, что представление о моногенном наследовании меняется в пользу так называемого «олиогенного», когда у одного пациента можно выявить мутации сразу нескольких ответственных за развитие ЦГ генов [20]; олиогенная этиология выявляется примерно в каждом пятом случае врожденного ЦГ [16]. При этом гены проявляют некоторую специфичность: в то время как альтерации в одних приводят к СК, мутации в других фенотипически выражаются как нЦГ, и есть группа генов, мутации в которых обнаруживают и при СК, и при нЦГ [13]. Учитывая особенности онтогенеза ГнРГ-нейронов, некоторые исследователи предлагают дифференцировать так называемые «нейроразвивающие» гены, отвечающие за нормальное развитие и миграцию этих нейронов, и «нейроэндокринные», влияющие на выработку ГнРГ и оказание им биологического эффекта на гонадотрофы гипофиза. Очевидно, что нейроразвивающие гены большей частью ответственны за развитие фенотипа СК.

### Нейроразвивающие гены

Итак, слаженную работу репродуктивной оси координирует ГнРГ, который вырабатывается нейронами аркуатного ядра гипоталамуса. Всего в гипоталамусе примерно 1500 ГнРГ-нейронов [13]. Во время эмбриогенеза эти нейроны зарождаются в медиальной обонятельной плакоде, затем мигрируют сквозь пластинку решетчатой кости, через развивающиеся обонятельные луковицы, и затем, после прохождения через полушария переднего мозга, заканчивают путь в гипоталамусе, где в течение жизни и выполняют свою функцию [11]. Уже упомянутый *KAL1* (*ANOS1*) как раз играет очень важную роль в

этой миграции: продукт этого гена, белок аносмин, ассоциирован с нейрональной клеточной адгезией и аксональной миграцией. Результатом мутаций в этом гене является дисфункция аносмина, вследствие которой нарушается процесс миграции ГнРГ-нейронов в гипоталамус. Аносмин экспрессируется не только в центральной нервной системе, но также и в пищеварительной, дыхательной, мочеполовой, сердечно-сосудистой и опорно-двигательной системах [21]. Именно этой широтой экспрессии гена *KAL1* в различных органах и тканях можно объяснить наличие внепродуктивных фенотипических признаков СК, таких как агенезия почек или синкинезии (патологические зеркальные движения конечностей).

Примерно через 10 лет после открытия гена *KAL1* количество генов-кандидатов на роль причины ЦГ стало постепенно расти. При изучении генотипов пациентов, страдающих недостаточностью ГнРГ, выявлены новые нейроразвивающие гены. Одним из первых был ген рецептора 1 фактора роста фибробластов, *FGFR1*. После открытия роли этого гена в патогенезе ЦГ, было описано множество мутаций его экзонов [22]. Несмотря на наличие 23 известных лигандов этого рецептора (белков ФРФ, факторов роста фибробластов), только ФРФ-8 был описан как лиганд, ответственный за нейрональную миграцию; мутации гена *FGF8* также были найдены у пациентов с ЦГ [23]. Таким образом, продукты генов *FGF8* и *FGFR1* также имеют важное значение для нормальной миграции ГнРГ-нейронов. Чуть позже, при изучении белок-белковых взаимодействий, был выявлен еще ряд генов, продукты которых необходимы для развития ГнРГ-нейронов: *FGF17*, *IL17RD*, *DUSP6*, *SPRY4*, *GLCE*, и *FLRT3*, а также лиганды рецептора *IL17RD* [24].

Еще одна важная пара лиганд-рецептор — это *PROK2* и *PROKR2*. Ген *PROKR2* (он же *KAL3*) кодирует рецептор, связанный с G-белком, рецептор-2 прокинетина; ген *PROK2* (он же *KAL4*) кодирует белок прокинетин 2 (PK2). При взаимодействии этой пары запускается сигнальный киназный каскад, необходимый для нейрогенеза и миграции олифакторных и ГнРГ-нейронов [25]. Также работа этой лиганд-рецепторной пары участвует в высвобождении ГнРГ нейронами гипоталамуса.

В сумме, порядка 30 генов, известных на данный момент в качестве причины ЦГ, можно отнести к нейроразвивающим. Среди них, кроме уже перечисленных, гены, участвующие в процессах межклеточного взаимодействия, ответственные за аксональный рост и за миграцию клеток нервного гребня, а также различные транскрипционные факторы [13].

### Нейроэндокринные гены

Ген самого ГнРГ (*GNRH1*) и рецептора к нему (*GNRHR*) являются, пожалуй, самыми очевидными кандидатами на роль причины ЦГ. Действительно, у ряда пациентов с врожденным ЦГ были выявлены мутации в гене *GNRHR* с различными паттернами наследования — аутосомно-рецессивным моногенным и олиогенным [26]. Вариации *GNRH1*, также приводящие к фенотипу нЦГ, встречаются намного реже; впервые мутации этого гена были обнаружены в крупном исследовании с участием более чем 300 пациентов с нормосмической формой врожденного гипогонадотропного гипогонадизма [27].

В 2003 г. две независимые группы ученых одновременно выявили аутосомно-рецессивный тип наследования мутации гена *KISS1R* (ранее известного как *GPR54*), которые приводят к развитию нЦГ [28,29]. Белок *KISS1R* — рецептор, основным лигандом которого является кисспептин-1 (ранее также известный как кисспептин-54). Ген кисспептина-1 (*KISS1*) — также является исключительно важным в работе репродуктивной оси, и мутации в нем описаны как одна из причин нЦГ [30]. Белок кисспептин был открыт в 1996 г. как супрессор метастазирования меланомы: его мРНК была выделена из тканей неметастазирующей меланомы, в то время как в тканях метастазирующей опухоли её выявлено не было. В связи с этим белок получил свое первое название «метастатин» [31]. В последующем было показано, что кисспептин секретируется KISS-нейронами гипоталамуса, и было изучено его прямое и опосредованное стимулирующее влияние на секрецию ГнРГ. На данный момент эта лиганд-рецепторная пара является, без преувеличения, самым мощным известным регулятором работы ГнРГ-нейронов. В ходе научных работ эта исключительная роль кисспептина в репродуктивной функции млекопитающих была подтверждена и у животных [32], и у человека: в исследовании на контрольной группе здоровых добровольцев-мужчин было продемонстрировано дозо-зависимое увеличение уровня ЛГ при введении им кисспептина-10, и, в меньшей степени, прирост уровней ФСГ и тестостерона [33]. Измерение ГнРГ в крови напрямую является технически сложным ввиду его малого содержания в периферической крови, поэтому влияние кисспептина на выработку ГнРГ оценивалось опосредованно через повы-

шение уровней гонадотропинов. Помимо всего прочего, увеличение импульсной секреции кисспептина инициирует начало полового созревания у человека [34].

Еще одной важной для работы ГГЯО парой лиганд-рецептор является пара лептина (ген *LEP*) и его рецептора (ген *LEPR*). Мутации в генах этой пары, как правило, идентифицируют у пациентов с ожирением и нЦГ [35]. После синтеза лептина в жировой ткани и секреции его в кровотока он, по данным исследований, действует на уровне гипоталамуса тремя способами: 1) подавляет активность NPY-нейронов (секретирующих нейропептид-Y), таким образом уменьшая тягу к приему пищи и снижая ингибирование KISS-нейронов нейропептидом Y; 2) активирует синтез меланоцит-стимулирующего гормона (МСГ), чьей функцией является подавление аппетита; и 3) прямо воздействует на субпопуляцию KISS-нейронов для дальнейшего усиления стимулирующего воздействия на высвобождение ГнРГ и секрецию гонадотропинов гипоталамуса [13]. Любые изменения энергетического баланса влияют на секрецию лептина, что отражается на секреции ГнРГ. Лептин рассматривается как посредник между энергетическим обменом и кисспептином, на который и возложены основные регуляторные функции. И хотя в исследованиях было показано, что введение лептина приводит к повышению уровня экспрессии гена *KISS1* в гипоталамусе [36], селективная делеция рецептора лептина в KISS-нейронах у мышей не оказала значимого влияния на способность животных достигать половой зрелости и реализовывать репродуктивную функцию [37]. Этот факт подтверждает наличие других путей влияния лептина на репродукцию — в том числе и через нейропептид Y.

Заметный прогресс в области идентификации генов, сопряженных с различными заболеваниями, был достигнут благодаря широким исследованиям GWAS (genome-wide association study, полногеномный поиск ассоциаций). Например, при проведении подобного исследования по определению генетических предикторов возраста наступления менархе и менопаузы, были выявлены гены, локусы которых находятся в непосредственной близости от локусов генов, сопряженных с ЦГ [38,39]. С учетом того, что на данный момент лишь не более чем в половине случаев ЦГ удастся выявить генетическую причину, в ближайшее время стоит ожидать появления новых генов-кандидатов на роль причины ЦГ.

Известные на сегодняшний день гены, мутации которых выявлены у пациентов с ЦГ, перечислены в табл. 2.

### Функциональные формы центрального гипогонадизма

Кроме упомянутых выше синдрома Каллмана и нормосмической формы врожденного ЦГ, которые представляют собой наиболее «яркие» фенотипические проявления недостаточности ГнРГ, существует целая когорта «мягких» проявлений данного состояния. К ним относятся: гипоталамическая аменорея [40], конституциональная задержка полового созревания [41], а также тип центрального гипогонадизма, возникающий во взрослом возрасте, т.н. adult-onset hypogonadotropic hypogonadism, АНН: частным вариантом данного типа ЦГ у женщин и является функциональная гипоталамическая аменорея



Таблица / Table 2.

**Гены, ответственные за развитие ЦГ и их характеристики ([13], адаптировано)**  
**Genes responsible for CH development and their characteristics ([13], adapt.)**

Ген Gene	Продукт гена Gene product	Хромосома Chromosome	Фенотип Phenotype
1	2	3	4
Нейроразвивающие гены <i>Neurodevelopmental genes</i>			
<i>KAL1</i>	Аносмин-1 <i>Anosmin-1</i>	chrXp22.31	СК KS
<i>NSMF</i>	NMDA-рецептор синаптонуклеарной передачи сигналов и фактор миграции нейронов <i>NMDA receptor synaptonuclear signaling and neuronal migration factor</i>	chr9q34.3	СК, нЦГ KS, nCH
<i>FGFR1</i>	Рецептор-1 фактора роста фибробластов <i>Fibroblast growth factor receptor 1</i>	chr8p11.23	СК, нЦГ KS, nCH
<i>FGF8</i>	Фактор роста фибробластов 8 <i>Fibroblast growth factor 8</i>	chr10q24.32	СК, нЦГ, ФГА KS, nCH, FHA
<i>FGF17</i>	Фактор роста фибробластов 17 <i>Fibroblast growth factor 17</i>	chr8p21.3	СК, нЦГ KS, nCH
<i>IL17RD</i>	Рецептор D интерлейкина 17 <i>Interleukin 17 receptor D</i>	chr3p14.3	СК KS
<i>DUSP6</i>	Фосфатаза двойной специфичности-6 <i>Dual specificity phosphate 6</i>	chr12q21.33	СК KS
<i>SPRY4</i>	<i>Sprouty drosophila homolog of 4</i>	chr5q31.3	СК, нЦГ KS, nCH
<i>GLCE</i>	Эпимераза глюкуроновой кислоты <i>Glucuronic acid epierase</i>	chr15q23	СК, нЦГ KS, nCH
<i>FLRT3</i>	Фибронектиноподобный домен, содержащий богатый лейцином трансмембранный белок 3 <i>Fibronectin like domain containing leucine rich transmembrane protein 3</i>	chr20p12.1	СК и нЦГ KS, nCH
<i>PROK2</i>	Прокинетицин 2 <i>Prokineticin 2</i>	chr3p13	СК, нЦГ KS, nCH
<i>PROKR2</i>	Рецептор прокинетицина 2 <i>Prokineticin receptor 2</i>	chr20p12.3	СК, нЦГ, ФГА KS, nCH, FHA
<i>HS6ST1</i>	Гепарансульфат-6-О сульфотрансфераза <i>Heparin sulfate 6 O sulfutransferase</i>	chr2q14.3	СК, нЦГ KS, nCH
<i>CHD7</i>	Хромодомен-хеликаза ДНК-связывающий белок 7 <i>Chromodomain helicase DNA binding protein 7</i>	chr8q12.2	СК, нЦГ KS, nCH
<i>WDR11</i>	Белок 11 содержащий WD-повторы <i>WD Repeat-Containing protein 11</i>	chr10q26.12	СК, нЦГ KS, nCH
<i>SEMA3A</i>	Семафорин 3А <i>Semaphorin 3A</i>	chr7q21.11	СК KS
<i>SEMA3E</i>	Семафорин 3Е <i>Semaphorin 3E</i>	chr7q21.11	СК, нЦГ KS, nCH
<i>TUBB3</i>	Тубулин бета 3 <i>Tubulin beta 3</i>	chr16q24.3	СК KS
<i>SOX10</i>	SRY box 10	chr22q13.1	СК KS
<i>OTUD4</i>	Белок 4 содержащий OUT-домен <i>OUT domain containing protein 4</i>	chr4q31.21	нЦГ и атаксия nCH and ataxia
<i>FEZF1</i>	Fez family zinc finger protein 1	chr7q31.32	СК KS
<i>RNF216</i>	Ring finger protein 216	chr7p22.1	нЦГ и атаксия nCH and ataxia

1	2	3	4
<i>POLR3A</i>	Субъединица А РНК-полимеразы III <i>Polymerase III RNA subunit A</i>	chr10q22.3	нЦГ и атаксия <i>nCH and ataxia</i>
<i>POLR3B</i>	Субъединица В РНК-полимеразы III <i>Polymerase III RNA subunit B</i>	chr12q23.3	нЦГ и атаксия <i>nCH and ataxia</i>
<i>PNPLA6</i>	Белок 6 содержащий пататин-подобный фосфолипаз- ный домен <i>Patatin-like phospholipase domain-containing protein 6</i>	chr19p13.2	нЦГ и атаксия <i>nCH and ataxia</i>
<i>STUB1</i>	Stip1 homologous and U box containing protein 1	chr16p13.3	нЦГ и атаксия <i>nCH and ataxia</i>
Нейроэндокринные гены <i>Neuroendocrine genes</i>			
<i>DMXL2</i>	DMX -подобный белок 2 <i>DMX like 2</i>	chr15q21.2	нЦГ <i>nCH</i>
<i>GNRH1</i>	ГнРГ <i>GnRH</i>	chr8p21.2	нЦГ <i>nCH</i>
<i>GNRHR1</i>	Рецептор ГнРГ <i>GnRH receptor</i>	chr4q13.2	нЦГ и ФГА <i>nCH and FHA</i>
<i>KISS1</i>	Кисспептин-1 <i>Kisspeptin-1</i>	chr1q32.1	нЦГ <i>nCH</i>
<i>KISSR1</i>	Рецептор кисспептина-1 <i>Kisspeptin - receptor</i>	chr19p13.3	нЦГ <i>nCH</i>
<i>TAC3</i>	Тахикинин-3 <i>Tachykinin-3</i>	chr12q13.3	нЦГ <i>nCH</i>
<i>TACR3</i>	Рецептор тахикинина-3 <i>Tachykinin receptor 3</i>	chr4q24	нЦГ <i>nCH</i>
<i>LEP</i>	Лептин <i>Leptin</i>	chr7q32.1	нЦГ и ожирение <i>nCH and obesity</i>
<i>LEPR</i>	Рецептор лептина <i>Leptin receptor</i>	chr1p31.3	нЦГ и ожирение <i>nCH and obesity</i>
<i>NROB1</i>	Член 1 группы В субсемейства 0 ядерных рецепторов <i>Nuclear receptor subfamily 0, group B, member 1</i>	chrXp21.2	нЦГ <i>nCH</i>

(ФГА) [42]. В случае вышеперечисленных состояний так же, как и при СК и нЦГ, радиологическими методами исследования регистрируется нормальное состояние хиазмально-селлярной области.

Функциональная гипоталамическая аменорея — весьма важная и нередко недооцениваемая медицинская проблема. Наличие центрального гипогонадизма у женщины не только приводит к бесплодию; отсутствие в организме физиологического уровня периферических половых стероидов отрицательно сказывается на состоянии липидного обмена, сердечно-сосудистой системы, костной ткани, эмоциональном состоянии и в итоге выражено снижает качество жизни женщины [5,8].

По одному из определений, ФГА представляет собой форму хронической ановуляции при отсутствии органических причин [43]. Более широкое определение описывает ФГА как форму гипогонадотропного гипогонадизма, обусловленную аберрациями пульсирующего паттерна секреции ГнРГ гипоталамусом [44]. На первый взгляд, эти определения совпадают с определением врожденной формы ЦГ. Почему же эти понятия разделяют и как отличить одно от другого?

С одной стороны, врожденные формы ЦГ логично рассматривать как необратимые, и это могло быть отличительной чертой между врожденными и приобретенными формами ЦГ. Но в течение последних примерно 10 лет

появляются сведения о том, что около 10 – 20 % случаев врожденного гипогонадизма могут регрессировать под действием терапии, даже у пациентов с обнаруженными мутациями репродуктивно заинтересованных генов, а также пациентов с синдромом Каллмана и неопределяемыми обонятельными луковицами [45,46]. В указанных исследованиях применялась терапия половыми стероидами, аналогами гонадотропинов и ГнРГ.

Для того, чтобы дифференцировать ФГА и врожденную форму ЦГ у женщин, исследователи предлагают проведение стимуляционного теста с введением ГнРГ или его аналога [5]. В случае повышения уровней гонадотропинов в ответ на введение ГнРГ диагностируется гипоталамический уровень поражения ГГЯО, и далее необходимо лишь, используя современные визуализирующие методы, исключить органические поражения гипоталамической области. Дополнительным критерием в пользу ФГА будет являться наличие в анамнезе женщины таких факторов риска, как снижение массы тела, расстройства пищевого поведения, интенсивные физические нагрузки (более 5 часов в неделю), психологический стресс [40], а также вторичный характер аменореи, так как ФГА обнаруживаются примерно в 20 – 35 % случаев вторичной аменореи и всего в 3 % случаев первичной [5].

В патогенезе ФГА важную роль играют нейропептиды и нейромедиаторы, регулирующие выработку ГнРГ.

Особенное внимание стоит уделить таким субстанциям, как кассепептин, нейропептид Y, лептин, а также грелин, кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ), бета-эндорфин и аллопрегненолон.

Кассепептин, лептин и нейропептид Y физиологически связаны между собой, и, как уже было упомянуто, составляют комплекс, активирующий секрецию ГнРГ [13,47]. Грелин в пределах репродуктивной оси проявляет себя как ингибитор: область его ответственности – это поддержание аменореи в случае недостаточной массы тела женщины до тех пор, пока ее масса тела не нормализуется; у женщин с ФГА регистрируются высокие уровни грелина по сравнению со здоровыми женщинами [48].

КРГ регулирует не только гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, но и ГГЯО. Физический или эмоциональный стресс приводит к стойкому повышению КРГ в пределах центральной нервной системы; КРГ, в свою очередь, стимулирует гипофизарную секрецию АКТГ и других про-опиомеланокортин-ассоциированных пептидов, таких как бета-эндорфин и бета-липотропный гормон, и, в завершение, АКТГ активирует надпочечники. Повышенный уровень глюкокортикостероидов ингибирует выработку ГнРГ и, как следствие, гонадотропинов. Этот путь описывает стресс-ассоциированный механизм развития ФГА [49]. Описанный механизм схож с развитием ФГА на фоне интенсивных физических нагрузок: каждый из этих патофизиологических путей характеризуется повышенной опиоидергической активностью [50].

Аллопрегненолон является нейростероидом, действующим как эндогенный модулятор возбудимости ЦНС. У пациенток с ФГА были продемонстрированы значительные пики секреции аллопрегненолона. Этот специфический пульсирующий паттерн секреции схож по частоте с таковым у здоровых женщин; но, в то же время, у пациенток с ФГА амплитуда пульсов является более высокой. Аналогично, в случае аменореи отмечаются более высокие уровни аллопрегненолона плазмы крови по сравнению с контрольной группой в плазме [51].

В 2011 г. в крупном исследовании было показано наличие у пациенток с ФГА мутаций в генах, ответственных за развитие врожденной формы ЦГ [40]. В этой работе была освещена общность генетических причин врожденных форм ЦГ и ФГА, а также показано, что даже при наличии такого фактора риска, как интенсивная физическая нагрузка, аменорея возникает только при наличии генетической предрасположенности (табл. 3). Этот факт позволяет считать ФГА частным случаем врожденного центрального гипогонадизма, который может быть скорректирован нормализацией массы тела и пищевого поведения, либо даже психотерапией [52].

#### Органические причины центрального гипогонадизма

Органические формы ЦГ развиваются вследствие анатомо-функциональных расстройств хиазмально-селлярной области (табл. 4).

Большинство органических причин центрального гипогонадизма могут быть отнесены к поражениям гипофиза и гипоталамуса, но также существуют другие структурные причины. К ним можно отнести инфильтративные заболевания, включая саркоидоз и гемохроматоз, травму головы, облучение черепа [54]. Органические причины ЦГ могут влиять как на нейрональную передачу сигнала от гипоталамуса к гипофизу, так и напрямую на клетки аденогипофиза.

Аденомы гипофиза занимают особое место среди органических причин ЦГ. В силу того, что некоторые из них являются гормонально активными, нарушение ритма секреции ГнРГ происходит под влиянием не только самой массы опухоли, но и продуцируемых ею гормонов.

Наиболее частая форма гормонально активных аденом гипофиза — пролактинома [55]. У женщин с опухолевой гиперпролактинемией наблюдаются различные нарушения менструального цикла. При введении ГнРГ в

Таблица / Table 3

Частота мутаций у женщин исследованных групп ([40], адаптировано)  
*Mutation frequency in females of investigated groups ([40], adapt.)*

Мутации <i>Mutations</i>	Пациентки с ФГА (n=55) <i>Patients with FHA (n=55)</i>	Пациентки с нЦГ (n=160) <i>Patients with nCH (n=160)</i>	Контроль 1* (n=375) <i>Control group 1* (n=375)</i>	Контроль 2* (n=47) <i>Control group 2* (n=47)</i>
FGFR1				
- R756H	1	0	0	0
- G260E	1	0	0	0
PROKR2				
- R85H	1	0	0	0
- L173R	1	5	0	0
GNRHR				
- R262Q	2	3	0	0
KAL1				
- V371I	1	0	0	0

**Примечание:** \* — женщины с нормальным менструальным циклом, не занимающиеся физическими упражнениями; \*\* — женщины с нормальным менструальным циклом, занимающиеся физическими упражнениями более 5 часов в неделю.

**Note:** \* — *menstruating but not exercising*, \*\* — *menstruating and exercising more than 5 hr/week*.

Таблица / Table 4

**Характеристика органических причин приобретенной формы ЦГ [53]**  
*Characterization of CH organic causes [53]*

Органические причины приобретенного центрального гипогонадизма <i>Organic causes of acquired central hypogonadism</i>	
Органические гипоталамические нарушения <i>Organic hypothalamic disorders</i>	Органические гипофизарные нарушения <i>Organic pituitary disorders</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Разрушение ножки гипофиза <i>Pituitary stalk destruction</i></li> <li>Последствия облучения области гипоталамуса (телегамма- и рентгенотерапия) <i>Consequences of radiation exposure on the hypothalamus</i></li> <li>Последствия нейрохирургического вмешательства <i>Neurosurgery consequences</i></li> <li>Опухоли ЦНС, локализующиеся в гипоталамической области (астроцитомы, краниофарингиомы, менингиомы и др.) <i>CNS-tumors of hypothalamic region (astrocytoma, craniopharyngioma, meningioma, etc.)</i></li> <li>Поражение гипоталамуса токсического, инфильтративного, инфекционного и др. генеза <i>Hypothalamic damages due to the toxic, infiltrative, infectious and other causes</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Опухоли хиазмально-селлярной области <i>Tumors of the chiasmosellar region</i></li> <li>Ишемический или геморрагический некроз гипофиза <i>Ischemic or hemorrhagic pituitary necrosis</i></li> <li>Последствия облучения области гипофиза (телегамма- и рентгенотерапия, протонотерапия) <i>Consequences of radiation exposure on the pituitary</i></li> <li>Последствия нейрохирургического вмешательства <i>Neurosurgery consequences</i></li> <li>Лимфоцитарный гипофизит <i>Lymphocytic hypophysitis</i></li> <li>Синдром «пустого» турецкого седла <i>Empty sella turcica syndrome</i></li> <li>Тромбоз кавернозного синуса <i>Cavernous sinus thrombosis</i></li> <li>Прочие (гемосидероз, инфекционные и инфильтративные заболевания и др.) <i>Other (hemosiderosis, infectious and infiltrative diseases, etc.)</i></li> </ul>

пульсирующем режиме таким пациенткам наблюдается нормализация менструального цикла, и это указывает на нарушение импульсной секреции ГнРГ как на причину гиперпролактинемического гипогонадизма [56]. Более того, макропролактинемы за счет масс-эффекта могут нарушать функционирование гонадотрофов, либо затруднять передачу ГнРГ в аденогипофиз при сдавлении ножки гипофиза.

Более чем у половины женщин, страдающих акромегалией, отмечаются нарушения менструального цикла и ановуляция [57]. В случае соматотропиномы причины ЦГ следующие: гипопитуитаризм вследствие сдавления или разрушения гонадотрофов массой опухоли; гиперпролактинемия при наличии смешанной соматотропактиномы, выступающая в роли нарушителя ритма секреции ГнРГ; сдавление ножки гипофиза.

Кортикотропиномы также вносят вклад в этиологическую структуру органических причин ЦГ. Помимо уже описанного выше АКТГ-зависимого пути нарушения секреции ГнРГ (в ключе стресс-ассоциированного механизма развития ФГА), повышенный уровень кортизола при наличии кортикотропиномы функционально влияет на ГнРГ-нейроны. Вследствие гиперкортицизма при сопутствующем ему ожирении происходит дисрегуляция экстрагонадной конверсии андрогенов в эстрадиол в жировой ткани и, таким образом, нарушается механизм отрицательной обратной связи в системе яичники – гипофиз [58]. Таким образом, можно сказать, что кортикотропиномы являются и структурной, и функциональной причиной ЦГ.

Отдельно нужно упомянуть другие интракраниальные опухоли, являющиеся причиной ЦГ исключительно вследствие физического воздействия образования на

ХСО, и обычно приводящие к дефициту не только гонадотропинов, но и других гормонов гипофиза. К ним можно отнести краниофарингиомы, менингиомы, эпендимомы и другие опухоли центральной нервной системы [59].

Инфильтративные и системные заболевания являются редкими причинами дефицита ГнРГ. Тем не менее, не стоит забывать о возможности развития центральной формы гипогонадизма при наличии лимфопролиферативных заболеваний, гистиоцитоза Х, эозинофильной гранулемы, а также гранулематозных расстройств: саркоидоза, гранулематоза Вегенера, туберкулеза [55]. Различные формы гипофизитов, включая аутоиммунные, лимфоцитарный гипофизит, могут также быть причислены к органическим причинам ЦГ [60].

### Закключение

Репродуктивная, или гипоталамо-гипофизарно-яичниковая, ось у женщин является сложно устроенной системой, в которой важен каждый элемент. Большое количество функциональных и структурных расстройств может нарушить тонкое равновесие этого механизма. В каждом конкретном случае центрального женского гипогонадизма необходим индивидуальный подход для выявления этиологии данного состояния, с целью подбора наиболее эффективного метода терапии для улучшения качества жизни женщины, снижения риска осложнений гипозестрогенного состояния и восстановления репродуктивной функции.

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*



## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Назаренко Т.А. *Стимуляция функции яичников*. – Москва: МЕДпресс-информ; 2008.
2. Norton W. Fertility. // *Nursing Management of Women's Health* – 2019. – P. 103–125. DOI:10.1007/978-3-030-16115-6\_6
3. Stamatiades G.A., Kaiser U.B. Gonadotropin regulation by pulsatile GnRH: signaling and gene expression. // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2018. – V.463. – P.131–141. DOI: 10.1016/j.mce.2017.10.015
4. Pettersson F, Fries H., Nillius S.J. Epidemiology of secondary amenorrhea: I. Incidence and prevalence rates. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1973. – V.117(1). – P. 80–86. DOI:10.1016/s0002-9378(16)33686-9
5. Meczekalski B., Katulski K., Czyzyk A., Podfigurna-Stopa A., Maciejewska-Jeske M. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. // *J. Endocrinol. Invest.* – 2014. – V.37(11). – P.1049–1056. DOI:10.1007/s40618-014-0169-3
6. Чернуха Г.Е., Гусев Д.В., Табеева Г.И., Прилуцкая В.Ю. Патологические особенности развития функциональной гипоталамической аменореи у пациенток с нервной анорексией. // *Гинекология*. – 2018. – Vol.20(1). DOI:10.26442/2079-5696\_20.1.16-22
7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea // *Fertility and sterility*. – 2004. – V.82. – P.33–39. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.08.013
8. Иловайская И.А., Зекцер В.Ю., Михайлова Д.С., Дониная Е.Ю., Гончаров Н.П., Мельниченко Г.А. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы при центральном гипогонадизме у женщин. // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2008. – V.7(5) – P.22–28.
9. Seminara S.B., Hayes F.J., Crowley Jr W.F. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations. // *Endocr. Rev.* – 1998. – V.19(5). – P.521–539. DOI:10.1210/edrv.19.5.0344
10. Boehm U., Bouloux P.-M., Dattani M.T., de Roux N., Dodé C., Dunkel L. et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment. // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2015. – V.11(9). – P. 547–564. DOI: 10.1038/nrendo.2015.112
11. Wray S., Grant P., Gainer H. Evidence that cells expressing luteinizing hormone-releasing hormone mRNA in the mouse are derived from progenitor cells in the olfactory placode. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1989. – V.86(20). – P.8132–8136. DOI:10.1073/pnas.86.20.8132
12. Shin S.-J., Sul Y., Kim J.H., Cho J.H., Kim G.-H., Kim J.H., et al. Clinical, endocrinological, and molecular characterization of Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: a single center experience. // *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2015. – V.20(1). – P.27. DOI: 10.6065/apem.2015.20.1.27
13. Stamou M.I., Georgopoulos N.A. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. // *Metabolism* – 2018. – V.86. – P.124–134. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.10.012
14. Dye A.M., Nelson G.B., Diaz-Thomas A. Delayed puberty. // *Pediatr. Ann.* – 2018. – V.47(1). – P.e16–e22. DOI: 10.3928/19382359-20171215-01
15. Stamou M.I., Cox K.H., Crowley Jr W.F. Discovering genes essential to the hypothalamic regulation of human reproduction using a human disease model: adjusting to life in the
1. Nazarenko T.A. *Stimulation of ovarian function*. Moscow. MEDpress-inform; 2008 (In Russ).
2. Norton W. Fertility. In: *Nursing Management of Women's Health*; 2019. p. 103–25. DOI:10.1007/978-3-030-16115-6\_6
3. Stamatiades GA, Kaiser UB. Gonadotropin regulation by pulsatile GnRH: signaling and gene expression. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;463:131–41. DOI: 10.1016/j.mce.2017.10.015
4. Pettersson F, Fries H, Nillius SJ. Epidemiology of secondary amenorrhea: I. Incidence and prevalence rates. *Am J Obstet Gynecol.* 1973;117(1):80–6. DOI:10.1016/s0002-9378(16)33686-9
5. Meczekalski B, Katulski K, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, Maciejewska-Jeske M. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(11):1049–56. DOI:10.1007/s40618-014-0169-3
6. Chernukha GE, Gusev DV, Tabeeva GI, Prilutskaia VY. Pathophysiological features of development of functional hypothalamic amenorrhea in patients with anorexia nervosa. *Gynecology.* 2018;20(1). (In Russ) DOI:10.26442/2079-5696\_20.1.16-22
7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril.* 2006;86(5):S148–55. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.08.013
8. Ilovayskaya IA, Zektser VYu, Mikhaylova DS, Donina EYu, Goncharov NP, Mel'nichenko GA. The functional state of the hypothalamic-hypophyseal-ovarian system in central hypogonadism in women. *Voprosy ginekologii akusherstva i perinatologii.* 2008;7(5):22–8. (In Russ).
9. Seminara SB, Hayes FJ, Crowley Jr WF. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations. *Endocr Rev.* 1998;19(5):521–39. DOI:10.1210/edrv.19.5.0344
10. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, De Roux N, Dodé C, Dunkel L, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(9):547–64. DOI: 10.1038/nrendo.2015.112
11. Wray S, Grant P, Gainer H. Evidence that cells expressing luteinizing hormone-releasing hormone mRNA in the mouse are derived from progenitor cells in the olfactory placode. *Proc Natl Acad Sci.* 1989;86(20):8132–6. DOI:10.1073/pnas.86.20.8132
12. Shin S-J, Sul Y, Kim JH, Cho JH, Kim G-H, Kim JH, et al. Clinical, endocrinological, and molecular characterization of Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: a single center experience. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;20(1):27. DOI: 10.6065/apem.2015.20.1.27
13. 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
14. Dye AM, Nelson GB, Diaz-Thomas A. Delayed puberty. *Pediatr Ann.* 2018;47(1):e16–22. DOI: 10.3928/19382359-20171215-01
15. Stamou MI, Cox KH, Crowley Jr WF. Discovering genes essential to the hypothalamic regulation of human reproduction using a human disease model: adjusting to life in the
16. Topaloglu AK. Update on the Genetics of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9(Suppl 2):113–22. DOI: 10.4274/jcrpe.2017.s010

- “-omics” era. // *Endocr. Rev.* – 2015. – V.2016(1). – P.4–22. DOI: 10.1210/er.2015-1045
16. Topaloglu A.K. Update on the Genetics of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* – 2017. – V.9(Suppl 2). – P. 113–122. DOI: 10.4274/jcrpe.2017.s010
  17. Cassatella D, Howard SR, Acierno JS, Xu C, Papadakis GE, Santoni FA, et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty have distinct genetic architectures. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(4):377–88. DOI: 10.1530/eje-17-0568
  18. Енева Н.Г., Нефедова Л.Н., Локтионова А.С., Хусниyarova К.А., Иловайская И.А., Ким А.И. Проблема женского бесплодия: поиск генетических маркеров. // *Журнал общей биологии* – 2017. – V.78(2). – P.3–13. DOI: 10.1134/s2079086418030040
  19. Franco B, Guioli S, Pragliola A, Incerti B, Bardoni B, Tonlorenzi R, et al. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. // *Nature* – 1991. – V.353(6344). – P.529. DOI: 10.1038/353529a0
  20. Sykietis G.P., Plummer L., Hughes V.A., Au M., Durrani S., Nayak-Young S, et al. Oligogenic basis of isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2010. – V.107(34). – P.15140–15144. DOI: 10.1073/pnas.1009622107
  21. Hardelin J, Julliard AK, Moniot B, Soussi-Yanicostas N, Verney C, Schwanzel-Fukuda M, et al. Anosmin-1 is a regionally restricted component of basement membranes and interstitial matrices during organogenesis: implications for the developmental anomalies of X chromosome-linked Kallmann syndrome. // *Dev. Dyn. an Off. Publ. Am. Assoc. Anat.* – 1999. – V.215(1). – P.26–44. DOI: 10.1002/(sici)1097-0177(199905)215:1<26::aid-dvdy4>3.3.co;2-4
  22. Pitteloud N., Meysing A., Quinton R., Acierno Jr JS, Dwyer AA, Plummer L, et al. Mutations in fibroblast growth factor receptor 1 cause Kallmann syndrome with a wide spectrum of reproductive phenotypes. // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2006. – V.254. – P. 60–69. DOI: 10.1016/j.mce.2006.04.021
  23. Falardeau J., Chung W.C.J., Beenken A., Raivio T., Plummer L., Sidis Y, et al. Decreased FGF8 signaling causes deficiency of gonadotropin-releasing hormone in humans and mice. // *J. Clin. Invest. Am Soc Clin Investig* – 2008. – V.118 (8). – P. 2822–2831. DOI: 10.1172/jci34538
  24. Miraoui H. Dwyer A.A., Sykietis G.P., Plummer L., Chung W., Feng B, et al. Mutations in FGF17, IL17RD, DUSP6, SPRY4, and FLRT3 are identified in individuals with congenital hypogonadotropic hypogonadism. // *Am. J. Hum. Genet.* – 2013. – V. 92(5). – P. 725–743. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.04.008
  25. Prosser H.M., Bradley A., Caldwell M.A. Olfactory bulb hypoplasia in Prokr2 null mice stems from defective neuronal progenitor migration and differentiation. // *Eur. J. Neurosci.* – 2007. – V. 26(12). – P. 3339–3344. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05958.x
  26. Cerrato F, Shagoury J, Kralickova M., Dwyer A., Falardeau J., Ozata M. et al. Coding sequence analysis of GNRHR and GPR54 in patients with congenital and adult-onset forms of hypogonadotropic hypogonadism // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – V. 155(suppl\_1). – P. S3–S10. DOI: 10.1530/eje.1.02235
  27. Chan Y.-M., de Guillebon A., Lang-Muritano M., Plummer L., Cerrato F, Tsiaras S., et al. GNRH1 mutations in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2009. – V.106 (28). – P. 11703–11708. DOI: 10.1073/pnas.0903449106
  28. Cassatella D, Howard SR, Acierno JS, Xu C, Papadakis GE, Santoni FA, et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of growth and puberty have distinct genetic architectures. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(4):377–88. DOI: 10.1530/eje-17-0568
  29. Eneva NG, Nefedova LN, Loktionova AS, Khusniyarova KA, Ilovaiskaya IA, Kim AI. On the problem of female infertility: a search for genetic markers. *Biology Bulletin Reviews.* (In Russ) 2018;8(3):256–65. DOI: 10.1134/s2079086418030040
  30. Franco B, Guioli S, Pragliola A, Incerti B, Bardoni B, Tonlorenzi R, et al. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. *Nature.* 1991;353(6344):529. DOI: 10.1038/353529a0
  31. Sykietis GP, Plummer L, Hughes VA, Au M, Durrani S, Nayak-Young S, et al. Oligogenic basis of isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(34):15140–4. DOI: 10.1073/pnas.1009622107
  32. Hardelin J, Julliard AK, Moniot B, Soussi-Yanicostas N, Verney C, Schwanzel-Fukuda M, et al. Anosmin-1 is a regionally restricted component of basement membranes and interstitial matrices during organogenesis: implications for the developmental anomalies of X chromosome-linked Kallmann syndrome. *Dev Dyn an Off Publ Am Assoc Anat.* 1999;215(1):26–44. DOI: 10.1002/(sici)1097-0177(199905)215:1<26::aid-dvdy4>3.3.co;2-4
  33. Pitteloud N, Meysing A, Quinton R, Acierno Jr JS, Dwyer AA, Plummer L, et al. Mutations in fibroblast growth factor receptor 1 cause Kallmann syndrome with a wide spectrum of reproductive phenotypes. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;254:60–9. DOI: 10.1016/j.mce.2006.04.021
  34. Falardeau J, Chung WCJ, Beenken A, Raivio T, Plummer L, Sidis Y, et al. Decreased FGF8 signaling causes deficiency of gonadotropin-releasing hormone in humans and mice. *J Clin Invest.* 2008;118(8):2822–31. DOI: 10.1172/jci34538
  35. Miraoui H, Dwyer AA, Sykietis GP, Plummer L, Chung W, Feng B, et al. Mutations in FGF17, IL17RD, DUSP6, SPRY4, and FLRT3 are identified in individuals with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Am J Hum Genet.* 2013;92(5):725–43. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.04.008
  36. Prosser HM, Bradley A, Caldwell MA. Olfactory bulb hypoplasia in Prokr2 null mice stems from defective neuronal progenitor migration and differentiation. *Eur J Neurosci.* 2007;26(12):3339–44. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05958.x
  37. Cerrato F, Shagoury J, Kralickova M, Dwyer A, Falardeau J, Ozata M, et al. Coding sequence analysis of GNRHR and GPR54 in patients with congenital and adult-onset forms of hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(suppl\_1):S3–10. DOI: 10.1530/eje.1.02235
  38. Chan Y-M, de Guillebon A, Lang-Muritano M, Plummer L, Cerrato F, Tsiaras S, et al. GNRH1 mutations in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106(28):11703–8. DOI: 10.1073/pnas.0903449106
  39. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno Jr JS, Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med.* 2003;349(17):1614–27. DOI: 10.1056/nejmoa035322
  40. de Roux N, Genin E, Carel J-C, Matsuda F, Chaussain J-L, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci.* 2003;100(19):10972–6. DOI: 10.1073/pnas.1834399100
  41. Topaloglu AK, Tello JA, Kotan LD, Ozbek MN, Yilmaz MB, Erdogan S, et al. Inactivating KiSS1 mutation and hypogo-

28. Seminara S.B., Messenger S., Chatzidaki E.E., Thresher R.R., Acierno J.S., Shagoury J.K., et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – V. 349 (17). – P. 1614–1627. DOI: 10.1056/nejmoa035322
29. de Roux N., Genin E., Carel J.-C., Matsuda F., Chaussain J.-L., Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2003. – V. 100(19). – P. 10972–10976. DOI: 10.1073/pnas.1834399100
30. Topaloglu A.K., Tello J.A., Kotan L.D., Ozbek M.N., Yilmaz M.B., Erdogan S. et al. Inactivating KiSS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol.366(7). – P.629–635. DOI: 10.1097/ogx.0b013e31825bc1be
31. Murphy K.G. Kisspeptins: regulators of metastasis and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. // *J. Neuroendocrinol.* – 2005. – V. 17(8). – P. 519–525. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2005.01328.x
32. Navarro V.M., Gottsch M.L., Chavkin C., Okamura H., Clifton D.K., Steiner R.A. Regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion by kisspeptin/dynorphin/neurokinin B neurons in the arcuate nucleus of the mouse. // *J. Neurosci.* – 2009. – V.29(38). – P. 11859–11866. DOI: 10.1523/jneurosci.1569-09.2009
33. George J.T., Veldhuis J.D., Tena-Sempere M., Millar R.P., Anderson R.A. Exploring the pathophysiology of hypogonadism in men with type 2 diabetes: kisspeptin-10 stimulates serum testosterone and LH secretion in men with type 2 diabetes and mild biochemical hypogonadism. // *Clin. Endocrinol.* – 2013. – V. 79(1). – P. 100–104. DOI: 10.1111/cen.12103
34. Cortés M.E., Carrera B., Riosco H., Pablo del Río J., Vigil P. The role of kisspeptin in the onset of puberty and in the ovulatory mechanism: a mini-review. // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2015. – V.28(5). – P. 286–291. DOI: 10.1016/j.jpjag.2014.09.017
35. Strobel A., Issad T., Camoin L., Ozata M., Strosberg A.D. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. // *Nature Genetics* – 1998. – V. 18 (3). – P. 213. DOI: 10.1038/ng0398-213
36. Cravo R.M., Margatho L.O., Osborne-Lawrence S., Donato J., Atkin S., Bookout A.L. et al. Characterization of Kiss1 neurons using transgenic mouse models. // *Neuroscience* – 2011. – V. 173. – P. 37–56. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.11.022
37. Donato Jr J., Cravo R.M., Frazão R., Elias C.F. Hypothalamic sites of leptin action linking metabolism and reproduction. // *Neuroendocrinology*. – 2011. – V. 93 (1). – P. 9–18. DOI: 10.1159/000322472
38. Perry J.R.B., Day F., Elks C.E., Sulem P., Thompson D.J., Ferreira T., et al. Parent-of-origin-specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche. // *Nature*. – 2014. – V. 514(7520). – P. 92. DOI: 10.1038/nature13545
39. Perry J.R.B., Corre T., Esko T., Chasman D.I., Fischer K., Franceschini N. et al. A genome-wide association study of early menopause and the combined impact of identified variants // *Hum. Mol. Genet.* – 2013. – V.22(7). – P. 1465–1472. DOI: 10.1093/hmg/dd551
40. Caronia L.M., Martin C., Welt C.K., Sykiotis G.P., Quinton R., Thambundit A. et al. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – V. 364(3). – P. 215–225. DOI: 10.1056/nejmoa0911064
41. Zhu J., Choa RE-Y., Guo M.H., Plummer L., Buck C., Palmert M.R. et al. A shared genetic basis for self-limited delayed puberty and idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – V. 100(4). – P. E646–E654. DOI: 10.1210/jc.2015-1080
42. Dwyer A.A., Hayes F.J., Plummer L., Pitteloud N., Crowley W.F. The long-term clinical follow-up and natural history of nadotropic hypogonadism. // *N. Engl. J. Med.* 2012;366(7):629–35. DOI: 10.1097/ogx.0b013e31825bc1be
31. Murphy K.G. Kisspeptins: regulators of metastasis and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. // *J. Neuroendocrinol.* 2005;17(8):519–25. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2005.01328.x
32. Navarro V.M., Gottsch M.L., Chavkin C., Okamura H., Clifton D.K., Steiner R.A. Regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion by kisspeptin/dynorphin/neurokinin B neurons in the arcuate nucleus of the mouse. // *J. Neurosci.* 2009;29(38):11859–66. DOI: 10.1523/jneurosci.1569-09.2009
33. George J.T., Veldhuis J.D., Tena-Sempere M., Millar R.P., Anderson R.A. Exploring the pathophysiology of hypogonadism in men with type 2 diabetes: kisspeptin-10 stimulates serum testosterone and LH secretion in men with type 2 diabetes and mild biochemical hypogonadism. // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2013;79(1):100–4. DOI: 10.1111/cen.12103
34. Cortés ME, Carrera B, Riosco H, del Río JP, Vigil P. The role of kisspeptin in the onset of puberty and in the ovulatory mechanism: a mini-review. // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2015;28(5):286–91. DOI: 10.1016/j.jpjag.2014.09.017
35. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. // *Nat Genet.* 1998;18(3):213. DOI: 10.1038/ng0398-213
36. Cravo RM, Margatho LO, Osborne-Lawrence S, Donato Jr J, Atkin S, Bookout AL, et al. Characterization of Kiss1 neurons using transgenic mouse models. // *Neuroscience*. 2011;173:37–56. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.11.022
37. Donato Jr J, Cravo RM, Frazão R, Elias CF. Hypothalamic sites of leptin action linking metabolism and reproduction. // *Neuroendocrinology*. 2011;93(1):9–18. DOI: 10.1159/000322472
38. Perry JRB, Day F, Elks CE, Sulem P, Thompson DJ, Ferreira T, et al. Parent-of-origin-specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche. // *Nature*. 2014;514(7520):92. DOI: 10.1038/nature13545
39. Perry JRB, Corre T, Esko T, Chasman DI, Fischer K, Franceschini N, et al. A genome-wide association study of early menopause and the combined impact of identified variants. // *Hum Mol Genet.* 2013;22(7):1465–72. DOI: 10.1093/hmg/dd551
40. Caronia LM, Martin C, Welt CK, Sykiotis GP, Quinton R, Thambundit A, et al. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. // *N Engl J Med.* 2011;364(3):215–25. DOI: 10.1056/nejmoa0911064
41. Zhu J, Choa RE-Y, Guo MH, Plummer L, Buck C, Palmert MR, et al. A shared genetic basis for self-limited delayed puberty and idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):E646–54. DOI: 10.1210/jc.2015-1080
42. Dwyer AA, Hayes FJ, Plummer L, Pitteloud N, Crowley Jr WF. The long-term clinical follow-up and natural history of men with adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4235–43. DOI: 10.1016/s0022-5347(11)60183-3
43. 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;102(5):1413–39. DOI: 10.1210/jc.2017-00131
44. Gordon CM. Functional hypothalamic amenorrhea. // *N Engl J Med.* 2010;363(4):365–71. DOI: 10.1056/nejmc0912024
45. Sidhoum VF, Chan YM, Lippincott ME, Balasubramanian R, Quinton R, Plummer L, et al. Reversal and relapse of hypogonadotropic hypogonadism: Resilience and fragility of the re-



- men with adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – V. 95(9). – P. 4235–4243. DOI: 10.1016/s0022-5347(11)60183-3
43. Gordon C.M., Ackerman K.E., Berga S.L., Kaplan J.R., Mastorakos G., Misra M. et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an endocrine society clinical practice guideline. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2017. – V. 102(5). – P. 1413–1439. DOI: 10.1210/jc.2017-00131
  44. Gordon C.M. Functional hypothalamic amenorrhea. // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – V. 363(4). – P. 365–371. DOI: 10.1056/nejmc0912024
  45. Sidhoum V.F., Chan Y-M., Lippincott M.F., Balasubramanian R., Quinton R., Plummer L. et al. Reversal and relapse of hypogonadotropic hypogonadism: Resilience and fragility of the reproductive neuroendocrine system. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – V. 99(3). – P. 861–870. DOI: 10.1210/jc.2013-2809
  46. Dwyer A.A., Raivio T., Pitteloud N. Management of endocrine disease: reversible hypogonadotropic hypogonadism. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2016. – V. 174(6). – P. R267–R274. DOI: 10.1530/eje-15-1033
  47. Meczekalski B., Genazzani A.R., Genazzani A.D., Warenik-Szymankiewicz A., Luisi M. Clinical evaluation of patients with weight loss-related amenorrhea: neuropeptide Y and luteinizing hormone pulsatility. // *Gynecol. Endocrinol.* – 2006. – V. 22(5). – P. 239–243. DOI: 10.1080/14767050600761992
  48. Tolle V., Kadem M., Bluet-Pajot M-T, Frere D., Foulon C., Bossu C., et al. Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – V. 88(1). – P. 109–116. DOI: 10.1210/jc.2002-020645
  49. Rivier C., Brownstein M., Spiess J., Rivier J., Vale W. In vivo corticotropin-releasing factor-induced secretion of adrenocorticotropin,  $\beta$ -endorphin, and corticosterone. // *Endocrinology.* – 1982. – V. 110(1). – P. 272–278. DOI: 10.1210/endo-110-1-272
  50. Remorgida V., Venturini P.L., Anserini P., Salerno E., De Cocco L. Naltrexone in functional hypothalamic amenorrhea and in the normal luteal phase. // *Obstet. Gynecol.* – 1990. – V. 76(6). – P. 1115–1120. Доступно по ссылке: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2122343>. Ссылка активна на 4.11.2019
  51. Genazzani A.D., Luisi M., Malavasi B., Strucchi C., Luisi S., Casarosa E. et al. Pulsatile secretory characteristics of allopregnanolone, a neuroactive steroid, during the menstrual cycle and in amenorrheic subjects. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2002. – V. 146(3). – P. 347–356. DOI: 10.1530/eje.0.1460347
  52. Michopoulos V., Mancini F., Loucks T.L., Berga S.L. Neuroendocrine recovery initiated by cognitive behavioral therapy in women with functional hypothalamic amenorrhea: a randomized, controlled trial. // *Fertil. Steril.* – 2013. – V. 99(7). – P. 2084–2091. DOI: 10.3410/f.717995501.793475957
  53. Иловайская И.А. Опухолевые и неопухолевые заболевания гипофиза и репродуктивная система. // *Acta Biomed. Sci.* – 2012. – №3 (85), часть I. Доступно по ссылке: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/871>. Ссылка активна на 4.11.2019
  54. Warren M.P., Vu C. Central causes of hypogonadism-functional and organic. // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2003. – V. 32(3). – P. 593–612. DOI: 10.1016/s0889-8529(03)00042-2
  55. Unuane D., Tournaye H., Velkeniers B., Poppe K. Endocrine disorders & female infertility. // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – V. 25(6). – P. 861–873. DOI: 10.1016/j.beem.2011.08.001
  56. Bergh T., Skarin G., Nillius S.J., Wide L. Pulsatile GnRH therapy—an alternative successful therapy for induction of ovulation in infertile normo- and hyperprolactinaemic amenorrhoeic women with pituitary tumours. // *Eur J Endocrinol.* 1985;110(4):440–4. DOI: 10.1530/acta.0.1100440
  57. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Satta MA, Islam N, Monson JP, et al. Menstrual irregularity in women with acromegaly. // *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2731–5. DOI: 10.1210/jcem.84.8.5858
  58. Newell-Price J, Grossman AB. Differential diagnosis of Cushing's syndrome. // *Arch Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(8):1199–206. DOI: 10.1590/s0004-27302007000800005
  59. Ferreira L, Silveira G, Latronico AC. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):1781–8. DOI: 10.1210/jc.2012-3550
  60. Faje A. Hypophysitis: evaluation and management. // *Clin diabetes Endocrinol.* 2016;2(1):15. DOI: 10.1186/s40842-016-0034-8
  - productive neuroendocrine system. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):861–70. DOI: 10.1210/jc.2013-2809



- of ovulation in infertile normo- and hyperprolactinaemic amenorrhoeic women with pituitary tumours. // *Eur. J. Endocrinol.* – 1985. – V. 110(4). – P. 440–444. DOI: 10.1530/acta.0.1100440
57. Kaltsas G.A., Mukherjee J.J., Jenkins P.J., Satta M.A., Islam N., Monson J.P. et al. Menstrual irregularity in women with acromegaly. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – V. 84(8). – P. 2731–2735. DOI: 10.1210/jcem.84.8.5858
58. Newell-Price J., Grossman A.B. Differential diagnosis of Cushing's syndrome. // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2007. – V. 51(8). – P. 1199–1206. DOI: 10.1590/s0004-27302007000800005
59. Ferreira L., Silveira G., Latronico A.C. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – V. 98(5). – P. 1781–1788. DOI: 10.1210/jc.2012-3550
60. Faje A. Hypophysitis: evaluation and management. // *Clin. diabetes Endocrinol.* – 2016. – V. 2(1). – P. 15. DOI: 10.1186/s40842-016-0034-8

### Информация об авторах

**Локтионова Анна Сергеевна**, ассистент курса частной эндокринологии при кафедре эндокринологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия. ORCID 0000-0001-6836-6592. Email: ann-lok@yandex.ru.

**Иловайская Ирэна Адольфовна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии, доцент курса частной эндокринологии при кафедре эндокринологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия. ORCID 0000-0003-3261-7366. Email: irena.ilov@yandex.ru.

### Information about the authors

**Anna S. Loktionova**, assistant of Particular endocrinology course, Department of Endocrinology, MF Vladimirsky Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute, Moscow, Russia. ORCID 0000-0001-6836-6592. E-mail: ann-lok@yandex.ru.

**Irena A. Ilovayskaya**, Cand. Sci. (Med.), heading researcher of the Therapeutic Endocrinology Department, Associate Professor of Particular endocrinology course, Endocrinology Department, MF Vladimirsky Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute, Moscow, Russia. ORCID 0000-0003-3261-7366. E-mail: irena.ilov@yandex.ru.

Получено / Received: 5.11.2019

Принято к печати / Accepted: 30.11.2019