ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Осадчая Евгения Игоревна

СТРАТЕГИЯ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СТРЕСС-АССОЦИИРОВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ АНОВУЛЯЦИЕЙ

3.1.4 – Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Р.Б. Балтер

Самара – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение 4

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ АНОВУЛЯЦИИ, ЕЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ У ЖЕНЩИН, ПОДВЕРЖЕННЫХ ХРОНИЧЕСКОМУ СТРЕССУ 14

1.1. Механизм формирования ановуляции, ассоциированной с хроническим стрессом у женщин 15

1.2. Стадии хронического стресса и их биологическое влияние на женский организм 29

1.3. Методы восстановления репродуктивной оси у женщин со стресс-ассоциированной хронической ановуляцией 34

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 43

2.1. Дизайн и материалы исследования 43

2.2. Медико-социальная характеристика женщин выделенных групп 46

2.3. Методы ультразвуковой диагностики 52

2.4. Методы психологического тестирования и расшифровки полученных результатов 52

2.5. Методы определения биомаркеров стресса в слюне (профиль кортизола, ДГЭА) 53

2.6. Методы определения содержания гормонов в сыворотке крови (кортизол, ДГЭА-С, пролактин, ФСГ, ЛГ, ТТГ, Т3 свободный, Т4 свободный, антитела к тиреопероксидазе, АМГ) 54

2.7. Методы оценки менструального цикла (PdG-тесты)……..56

2.8. Методы статистической обработки полученных результатов 58

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ 58

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО, КЛИНИЧЕСКОГО И ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП 58

3.1. Клиническая психологическая характеристика и оценка степени хронического стресса, основанная на определении биомаркеров стресса у женщин групп сравнения 58

3.2. Верификация диагноза и результаты обследования пациенток сравниваемых групп. Обоснование терапии 69

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕАЛИЗАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ..... 73

4.1. Результаты психологического тестирования и определения гормональных маркеров хронического стресса 73

4.2. Прогностическое значение результатов психологического тестирования и гормональных маркеров стресса в восстановлении репродуктивной оси женщин с стресс-ассоциированной хронической ановуляцией 81

Обсуждение результатов 96

Выводы 114

Практические рекомендации.....116

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования.....118

Список литературы.....119

Список сокращений 142

Приложения..... 145

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

Увеличение информационной нагрузки и изменение образа жизни представителей последних поколений оказывает существенное влияние на функционирование репродуктивной системы. Подтверждением этого является низкий коэффициент рождаемости в странах, где доминирует индустриальный и постиндустриальный тип экономики [Петров И.А., Дмитриева М.Л. и соавт., 2017; Ахунова Э.Р., Александрова И.В., 2015; Garenne M.L., 2011 и др.]. Помимо социальных и экономических изменений в обществе огромное значение имеют изменения состояния здоровья женщин и отсроченное деторождение [Londero A.P., Rossetti E. et al., 2020; Göttmark F., Andersson M., 2020 и др.]. Согласно прогнозу ООН (United Nations, 2022) в конечном итоге все страны придут к единому показателю общей рождаемости – чуть ниже уровня воспроизводства, который составляет примерно 2,1 ребёнка на одну женщину [Aitken R.J., 2024].

Несмотря на масштабные междисциплинарные исследования и появление новых сведений о женской фертильности [Li Piani L., Vigano P. et al., 2023], о персональном биологическом возрасте, определяемом по показателям овариального резерва [Ryan K.P., Hayes M.G. et al., 2018; Simpson D.J. and Chandra T., 2021 и др.], многие вопросы по регуляции функции яичников остаются открытыми.

При наличии в научном сообществе определенных представлений о том, что стресс оказывает влияние на фертильность, остаются дискуссионными вопросы о том, какой именно стресс (маркеры объективных критериев стадии стресса), через какие механизмы и как именно влияет на репродуктивную функцию. Открыт вопрос о том, как эффективно исправить ситуацию и какими мерами воздействия на женский организм (медикаментозными, психологическими или посредством применения ВРТ) можно восстановить фертильность у конкретной женщины.

В связи с изложенным настоящее исследование является значимым и актуальным, а решение поставленных в исследовании задач позволит дополнить представления о влиянии стресса на репродуктивную систему и более точно прогнозировать возможность коррекции выявленных нарушений на современном этапе развития медицины.

Степень разработанности темы исследования.

В 2018 году Palomba S., Daolio G., Romeo S. et al. представили подробный обзор литературы о влиянии стресса и качества жизни на женскую фертильность. Авторами были собраны все опубликованные до 2017 года сведения, в которых обсуждалась взаимосвязь между стрессом, качеством жизни и женским бесплодием. Они отмечали, что в большинстве исследований акцент делается на стресс, вызванный уже имеющимся нарушением репродуктивной функции – бесплодием или невынашиванием беременности, в то время как стресс в качестве фактора, приводящего к патологическим нарушениям репродуктивной системы, рассматривается лишь в единичных работах и полученные результаты весьма противоречивы. В частности, имеются исследования, подтверждающие тот факт, что стресс не тождествен нервному напряжению. Влияние стресса на менструальную функцию осуществляется посредством механизма развития гиперпролактинемии, которая требует медикаментозной коррекции [Филиппов Г.Г., Кузнецов И.В. и соавт., 2017; Горелышев А., Кузнецова И., 2015 и др.].

В более поздних публикациях имеются сведения о таких причинах нарушения овуляции в менструальном цикле, как дисфункция гипоталамуса на фоне стресса, метаболические нарушения, острые вирусные инфекции и др. [Дели А.Д., Каспарова А.Э. и соавт., 2023; Бондаренко К.Р., Казанцева В.Д., Доброхотова Ю.Э., 2022 и др.].

Несмотря на активное обсуждение в литературе общих вопросов влияния хронического стресса на патогенез расстройств гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, методы дифференциальной диагностики стрессового влияния на характер менструальной функции не описаны и конкретные рекомендации

по восстановлению нормального менструального цикла в имеющихся клинических рекомендациях отсутствуют.

Таким образом, вопросы, касающиеся диагностики, профилактики и вариантов лечения хронической ановуляции (ХА), возникшей у женщин с сохраненным ритмом менструаций на фоне лдительного стресса, требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования – оптимизация мер профилактики и разработка алгоритма восстановления овуляторного менструального цикла у женщин со стресс-ассоциированной хронической ановуляцией.

Задачи исследования:

1. Выделить диагностические критерии хронической ановуляции, ассоциированной с длительным стрессом.
2. Оценить уровень хронического стресса по шкале PSS в сравниваемых группах.
3. Провести объективный анализ традиционных биомаркеров у женщин со средним уровнем хронического стресса (кортизол, ДГЭА в слюне), вошедших в группы сравнения.
4. Определить изменения уровня тиреоидных и гипофизарных гормонов у женщин со стресс-ассоциированной ХА.
5. Оценить эффективность комплексного лечения женщин с ХА, ассоциированной с длительным стрессом.
6. Определить прогностические критерии успешности лечения пациенток в зависимости от уровня надпочечниковых, тиреоидных и гипофизарных гормонов и баллов по шкале PSS.
7. Научно обосновать алгоритм спонтанного восстановления овуляторного менструального цикла у женщин с ХА.

Научная новизна исследования.

Настоящее исследование представляет одно из направлений гинекологии в изучении особенностей координации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы в условиях современного мира и дополняет представление о влиянии

хронического стресса на регуляцию менструального цикла и овуляцию. Впервые установлено, что стадии стресса, оцениваемые по шкале воспринимаемого стресса PSS и подтвержденные динамикой уровня кортизола и содержания ДГЭА в слюне, не имеют прямой корреляции с яичниковой регуляцией. При прогнозировании эффективности проводимого лечения и возможности восстановления овуляции у женщин с ХА наибольшую информативность имеет соотношение ДГЭА/кортизол.

Установлено, что определение уровня кортизола в крови менее эффективно в плане диагностики причин и прогнозирования нарушения гипофизарно-яичниковой регуляции. Более значимо изменение концентрации кортизола в слюне в течение суток. Впервые установлено, что десинхронизация выработки кортизола в течение суток вызывает повышение уровня пролактина (макропролактина) и ТТГ в крови, что тоже требует медикаментозной коррекции для восстановления двухфазного менструального цикла. У женщин с сохраненным ритмом менструаций, «тонким» эндометрием и мультифолликулярными яичниками при нормальном содержании кортизола в крови пограничные значения пролактина (высокие – макропролактина) и ТТГ могут являться маркерами хронической ановуляции, что требует дополнительного исследования суточной динамики кортизола для оценки менструального цикла.

Наиболее эффективным маркером прогнозирования успешности восстановления репродуктивной оси до проведения терапии является исходная комбинация «показатели по шкале PSS + содержание Т4 (свободного) + содержание пролактина + соотношение ДГЭА/кортизол (или ДГЭА-С/кортизол)».

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Для пациенток с хронической ановуляцией, ассоциированной с длительным стрессом, разработан и внедрен диагностический алгоритм, включающий определение маркеров ановуляции при ультразвуковом исследовании, психологическое тестирование, оценку гормонального статуса.

Предложены базовая и альтернативная модели оценки вероятности излечения пациенток на диагностическом этапе.

На фоне полученного диагностического результата предложены схемы восстановления овуляторного менструального цикла, включающие психологическую и фармакологическую коррекцию нарушений.

Разработана программа ЭВМ, позволяющая прогнозировать успешность восстановления репродуктивной функции в зависимости от гормонального профиля при хроническом стрессе до начала терапии. Женщинам с высоким риском сохранения ХА рекомендовано проводить лечебные мероприятия и психологическую коррекцию с фармподдержкой более 6 месяцев.

Методология и методы исследования.

Методология диссертационного исследования основана на изучении и обобщении литературных данных по проблеме развития ХА, ее диагностики, клинических проявлений и коррекции у женщин с сохраненным ритмом менструаций.

Выполнено психологическое тестирование с использованием шкалы воспроизводимого стресса (PSS), ультразвуковые, биохимические, иммунологические, гормональные и медико-статистические исследования. Проведено исследование биомаркеров хронического стресса (суточная динамика содержания кортизола и ДГЭА-S в слюне, пролактина, ТТГ, ФСГ и ЛГ в венозной крови). При выявлении изменений в содержании ТТГ или пролактина проводилось дополнительное обследование на содержание тиреоидных гормонов (Т3 свободный, Т4 свободный, антитела к тиреопероксидазе) и исключалась пролактинома (МРТ гипофиза). При выявлении патологии щитовидной железы или гипофиза назначалась консультация эндокринолога и проводилась коррекция нарушений, так как в клинической практике целесообразно использование двухуровневой модели оценки вероятности излечения: базовой (показатели по шкале PSS + содержание Т4 св. + содержание пролактина) для первичных пациенток и углубленной (показатели по шкале PSS + соотношение ДГЭА-С/кортизол) для пациенток с резистентностью к терапии, что позволяет индивидуализировать лечение, направив усилия не только на гормональную коррек-

цию, но и на управление стрессом и восстановление адаптационных резервов организма.

Положения, выносимые на защиту:

1. Развитие хронической ановуляции у женщин на фоне длительного стресса обусловлено не только абсолютными уровнями гормонов, но и истощением адаптационных резервов организма, что объективно подтверждается статистически значимым снижением интегрального показателя – соотношения ДГЭА-С/кортизол в крови (< 20) – и нарушением циркадного ритма секреции кортизола в слюне.

2. Эффективность восстановления овуляторной функции у женщин со стресс-индуцированной ановуляцией определяется не только назначением заместительной гормональной терапии, но и обязательным включением в лечебный комплекс мероприятий, направленных на снижение аллостатической нагрузки (когнитивно-поведенческая терапия, модификация образа жизни, коррекция микронутриентного дефицита), что подтверждается восстановлением циркадного ритма кортизола и повышением адаптационного индекса (ДГЭА-С/кортизол) в группе с положительным ответом на лечение.

3. Высокой прогностической значимостью в отношении восстановления овуляторного менструального цикла обладает комбинированная оценка уровня воспринимаемого стресса (PSS < 29 баллов) и соотношения ДГЭА-С/кортизол в крови (≥ 25), которая позволяет с точностью до 85 % (AUC = 0,85) стратифицировать пациенток по вероятности положительного ответа на терапию и оптимизировать лечебную тактику.

4. Функциональное состояние щитовидной железы является критически важным прогностическим фактором эффективности терапии стресс-ассоциированной хронической ановуляции: снижение уровня свободного тироксина (Т4 св. ≤ 9,8 пмоль/л) и свободного трийодтиронина (Т3 св. < 4,45 пмоль/л) ассоциируется с неблагоприятным исходом и обладает самостоятельной прогностической ценностью (AUC = 0,75 и 0,72 соответственно). Значимость данного

фактора является более высокой, чем значимость показателей гонадотропной функции гипофиза.

Объект и этапы исследования**.**

На первом этапе был проведен анализ базы данных библиотеки Кокрейна, Embase, PubMed и Web of Science по проблеме влияния хронического стресса на репродуктивную систему женщин и коррекции развившихся нарушений, что стало основой настоящего исследования.

Далее проводилось общеклиническое обследование, психологическое тестирование, УЗИ органов малого таза, определение гормонального профиля у 114 женщин активного репродуктивного возраста. В основную группу вошли 54 женщины с хронической ановуляцией, в контрольную группу – 60 здоровых женщин с нормальным менструальным циклом, планирующих беременность и не использующих гормональные контрацептивы. Данные о женщинах были собраны в условиях многопрофильной клиники Постникова (ООО «Центр комплексной стоматологии») с 2020 по 2025 год.

На последнем этапе оценивались результаты проведенного лечения – через 6 месяцев после его завершения, осуществлялись разработка и внедрение практических рекомендаций по ведению женщин с ХА.

Личный вклад автора.

Осадчей Евгенией Игоревной проведен сбора архивного материала, ретропроспективного обследования 114 и лечения 54 женщин из них, с хронической функциональной ановуляцией. У всех женщин собраны медико-социологические данные по специально разработанной анкете, проведены необходимые для выполнения работы исследования, в том числе психологическое тестирование, лабораторные и ультразвуковые исследования. Все обследования проведены непосредственно автором, либо при его активном участии. Диссертант лично выполнила статистическую обработку полученных данных, анализ результатов исследования, подготовку статей к публикации, написание глав

диссертационной работы. Осадчая Евгения Игоревна лично участвовала в апробации результатов исследования.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность полученных в ходе исследования научных результатов обусловлена использованием достаточного числа современных методов, применением критериев доказательной медицины и экспертизой первичной документации, оформлявшейся на всех этапах исследования.

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология (медицинские науки). Результаты диссертации соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 3 (Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний) и 4 (Разработка и совершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний) паспорта специальности.

Апробация результатов исследования.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на межкафедральном совещании с участием кафедр ультразвуковой диагностики ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ, акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ, акушерства и гинекологии Института клинической медицины ФГБОУ ВО СамГМУ.

Сообщения по теме диссертации были представлены автором на конференциях, посвященных актуальным проблемам гинекологии, ультразвуковой и функциональной диагностики: международных научно-практических конференциях «Цифровизация: новые тренды и опыт внедрения» (г. Уфа, 1 июля 2025 г.), «Междисциплинарные подходы в современной науке: вызовы, достижения и перспективы» (г. Уфа, 5 декабря 2025 г.), «Разработка и применение наукоемких технологий в интересах модернизации современного общества» (г. Уфа, 1 декабря 2025 г.).

Внедрение результатов исследования. Теоретические положения, сформулированные в диссертации, используются в учебном процессе на кафедре ультразвуковой диагностики ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,

а также в лечебно-диагностической работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «МЦ Династия», Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская поликлиника №3», Многопрофильной клинике Постникова ООО «Центр комплексной стоматологии».

Связь исследования с планом научно-исследовательских работ университета по акушерству и гинекологии.

Диссертационная работа соответствует инициативному плану НИР ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, комплексной теме кафедры ультразвуковой диагностики ИПО и новой теме («Формирование и пренатальная УЗИ-диагностика нарушений репродуктивного здоровья женщин и их детей с позиции инновационных подходов к факторам риска до, во время беременности и послеродового периода, а также внутриутробного состояния плода и новорожденного. Новые медико-организационные технологии профилактики и лечения», регистрационный номер 121051700031-9).

Публикации по теме диссертации.

По материалам диссертации опубликованы 11 печатных работ в сборниках всероссийских и региональных научно-практических конференций, из них 3 – в рекомендованных ВАК журналах, 7 – в центральных и местных журналах. Создана программа ЭВМ – «Программа по выявлению особенностей ведения женщин с мультифолликулярными яичниками для реализации репродуктивной функции» (свидетельство о государственной регистрации № 2025668165 от 11.07.2025), представляющая собой алгоритм дифференциальной диагностики хронической функциональной ановуляции, обусловленной влиянием длительного стресса, а также прогнозирования восстановления нормального менструального цикла после лечения пациенток с такой патологией.

Данные, полученные в результате применения программы, служат основой для выбора ВРТ в случае неблагоприятного прогноза восстановления овуляторного менструального цикла, что позволяет систематизировать и широко внедрять полученные результаты работы в практическое здравоохранение.

Объем и структура диссертации.

Диссертационная работа представлена на 149 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, в том числе 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, описания перспектив развития темы, списка литературы и приложений. Диссертация содержит 29 таблиц и 9 рисунков. Список литературы включает 200 источников, из них 68 отечественных и 132 зарубежных авторов.

Глава 1
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ АНОВУЛЯЦИИ, ЕЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН, ПОДВЕРЖЕННЫХ ХРОНИЧЕСКОМУ СТРЕССУ

Условия современной жизни, профессиональная деятельность, повышенная информационная нагрузка и ускоряющийся технический прогресс являются серьезной нагрузкой на человеческий организм [91, 173]. Индивидуальная реакция может проявляться в развитии хронического стресса, который сопровождается изменением эмоционального восприятия действительности и, как следствие, изменением нейрорегуляции репродуктивной оси, следствием чего могут стать ановуляция и бесплодие [21, 73, 175, 192, 197].

В совокупности с общим снижением рождаемости, отсроченным деторождением в экономически развитых странах и депопуляцией населения проблема приобретает особую значимость [107, 114, 141].

Впервые термин «стресс» был предложен У. Кэнноном в 1929 году, а широкое распространение получил благодаря работам его ученика Г. Селье, изданным в 1946 году и позже. С этого времени термин начали использовать в физиологии, психологии и медицине. В работах Г. Селье указано, что хронический стресс определяется неспособностью психики и нервной системы адаптироваться к окружающей среде [169]. Поскольку нервная система включает в себя практически все регулирующие центры человеческого организма, последствия этого состояния определяют работу всех органов и систем, в частности репродуктивной оси женщин [39, 53, 68, 153].

В связи с изложенным целью настоящего обзора является систематизация данных о патогенезе ановуляции, связанной с хроническим психоэмоциональным стрессом, методах восстановления менструального цикла и репродуктивных прогнозах в отношении таких пациенток.

1.1. Механизм формирования ановуляции, ассоциированной с хроническим стрессом у женщин

Влияние хронического стресса на репродуктивную ось достаточно широко и длительное время обсуждается медицинской общественностью [45, 123, 151, 186].

Ановуляция, приводящая к обратимой гипо- и олигоменорее, согласно действующей классификации ВОЗ обозначается как функциональная гипоталамическая аменорея (гипогонадотропный гипогонадизм – ГГ) и характеризуется недостаточной продукцией эстрогенов при нормальных или пониженных уровнях фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), нормальных уровнях пролактина, отсутствии поражений гипоталамо-гипофизарной области [108, 133, 156, 181]. Отметим, что аменорея как финальная стадия указанного процесса реализуется далеко не всегда. Значительная часть женщин имеет сохраненный ритм менструаций или указывает на периодические непродолжительные задержки и изменение объема менструальных выделений. Основной жалобой таких пациенток является обычно бесплодие, реже – невынашивание беременности [82, 126, 132, 158, 159].

С одной стороны, бесплодие у таких пациенток вызывается хроническим стрессом, с другой стороны, сама невозможность реализации репродуктивной функции усугубляет стрессовое влияние на организм [7, 120, 194, 195].

На основе обобщенных результатов B.M. Woods, P.A. Patrician и соавт. (2022) сформулировали определение стресса, связанного с бесплодием [190].

Нарушения менструального цикла считаются одним из наиболее распространенных клинических проявлений вторичного ГГ [9, 51, 75, 105]. При этом выделяют следующие виды функциональной гипоталамической аменореи как конечной стадии проявления ГГ: аменорея, связанная с потерей веса, аменорея, связанная со стрессом, и аменорея, связанная с физическими нагрузками, которые также являются биологическим стрессом для организма [14, 146, 149].

При отсутствии репродуктивных планов клинические проявления ановуляции не служат причиной обращения за медицинской помощью, однако по ре-

зультатам рутинного УЗИ во время медосмотров таким женщинам нередко выдается заключение «мультифолликулярные яичники», которое не является диагнозом, но требует дополнительных обследований, поскольку хроническая ановуляция может быть причиной других метаболических нарушений [183].

В МКБ-10 такие нарушения ритма менструаций относятся к разделу N 91 (отсутствие менструаций, скудные и редкие менструации). Отметим, что в медицинской практике такие термины, как «гипоталамическая», «психогенная», «стресс-обусловленная» ановуляция, являются синонимами. Все эти термины объединяет то, что нарушения менструального цикла связаны с особенностями работы центральной нервной системы [24]. Биохимические изменения, происходящие на клеточном уровне в ЦНС, в частности в гипоталамусе, достаточно подробно разбирались в объединенных исследованиях, проведенных в течение последних лет [17, 54, 145, 179].

Впервые система номенклатуры аномальных маточных кровотечений (АМК) была опубликована в 2011 году Международной федерацией гинекологии и акушерства (FIGO), там же была представлена классификация причин АМК у небеременных женщин репродуктивного возраста (система АМК FIGO 1) и классификация причин АМК (система АМК FIGO 2; PALM-COEIN) [129, 156]. Позже были приняты поправки, в которых дополнительно были выделены овуляторные нарушения, приводящие к изменениям менструального цикла, – HyPO-P FIGO 2022 года [41, 181]. В последней классификации выделяют 3 вида овуляторных нарушений – гипоталамический, гипофизарный, яичниковый – и синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Указано, что наиболее частыми причинами олиго- или аменореи являются нарушения функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, которые сопровождаются гипоэстрогенией и/или ановуляцией, функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА), сопровождаемая гиперпролактинемией, преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ), и синдром поликистозных яичников [81, 171].

Отметим, что расстройства ритма менструаций встречаются у 3–5 % женщин репродуктивного возраста [2]. Что касается первичной стрессогенной

аменореи, то ее удельный вес в структуре функциональной гипоталамической аменореи составляет всего 3 %, в то время как частота вторичной стрессогенной аменореи достигает 60 % [42, 60, 118].

Все указанные факты вызывают необходимость дополнительного исследования факторов внешней среды, оказывающих влияние на формирование нейроэндокринных синдромов и нарушений менструальной функции у женщин.

Развитие перечисленных нарушений осуществляется в том числе посредством изменения психогенного состояния через активацию симпатического звена вегетативной нервной системы, интенсивности кровотока в структурах головного мозга, в частности миндалевидного комплекса, и нарушения нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы [25, 31, 134].

Так, в обзорном труде А.Л. Левинсон, Т.Н. Игониной и соавт. (2022) были приведены результаты экспериментальных исследований, отражающие разные виды и продолжительность стрессового воздействия на развитие ооцитов и эмбрионов у мышей. Исследования проводились в различных лабораториях и странах в течение последних 20 лет. Авторы приводят в пример около 15 экспериментов, охватывающих спектр от ограничения подвижности животного до влияния непредсказуемыми раздражителями (горячий воздух, встряхивание, плавание и т. д.). Во всех экспериментах было показано, что любой вид стресса, которому подвергается самка животного, оказывает влияние на количество и качество ее ооцитов, что, в свою очередь, отражается на дальнейшем эмбриональном развитии потомства [37].

Подобные выводы были сделаны при исследовании данных 304 женщин, обратившихся к ВРТ. Aimagambetova et al. (2020) было установлено, что у 80 % пациенток уровни тревожности и клинических проявлений депрессии имели обратную корреляцию с результатами применения ВРТ [72].

Годом ранее N. Miller et al. (2019) сопоставляли уровень тревожности и воспринимаемого стресса (шкала воспринимаемого стресса [87]) с содержанием кортизола в слюне и сыворотке крови. Исследование проводили в начале протокола ЭКО, в день пункции фолликулов и в день переноса эмбрионов.

Полученные результаты сопоставляли с уровнем кортизола в фолликулярной жидкости. Авторами было показано, что в день пункции фолликула уровень кортизола и число баллов по шкале воспринимаемого стресса повышались, однако это никак не влияло на успешность применения ВРТ. В то же время повышение уровня кортизола в фолликулярной жидкости прямо коррелировало с наступлением беременности в результате ЭКО [154].

Таким образом, неудачи при использовании ВРТ после перенесенного стресса свидетельствовали о том, что стрессовые факторы оказывают негативное влияние на гаметогенез посредством развития нарушений гормональной регуляции, в первую очередь в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системах, а также способствуют развитию оксидативного стресса в гранулезных клетках яичников [58, 139].

В работе Андреевой и соавт. (2020) приведена схема формирования нарушений менструального цикла (НМЦ), обусловленная стрессовым воздействием. Показано, что на гипофизарном уровне снижается содержание ГнРН, тирео- и кортиколиберина. Далее на уровне гипофиза по принципу прямой связи снижаются показатели ЛГ, соотношение ФСГ/ЛГ и ТТГ, при этом повышаются значения АКТГ. Наконец, на работе периферических эндокринных органов это проявляется в снижении уровня эстрадиола и повышении уровня кортизола [5].

Другие стрессовые влияния на организм описаны в публикации A. Lania, L. Gianotti, I. Gagliardi (2019), которые указывали на развитие гипогонадотропной аменореи у женщин, принимающих психоактивные вещества. Авторы отметили прямую связь между медикаментозной аменореей и приемом психоактивных препаратов, таких как нейролептики, антидепрессанты и противоэпилептические средства [135].

Аналогичные результаты приведены в исследованиях Spazzani M. и соавт. (2023) и K. Leistner, A. Menke (2020) [137, 178].

В исследованиях S. Ling, Y. Dai, R. Wen и соавт. (2024) были проведены параллели и доказаны причинно-следственные связи между генетически обу-

словленной депрессией и риском развития различных патологических состояний женской репродуктивной системы Авторы рассматривали такие расстройства и патологию, как дисфункция яичников, синдром поликистозных яичников, кисты яичников, аномальные маточные и вагинальные кровотечения, эндометриоз, лейомиома матки, женское бесплодие, самопроизвольный аборт, эклампсия, гипертония во время беременности, гестационный диабет, чрезмерная рвота во время беременности, рак шейки матки и рак матки/эндометрия. В публикации подчеркивалась важность лечения депрессии для профилактики и терапии женских репродуктивных нарушений, в частности синдрома поликистозных яичников, кист яичников, аномалий маточных труб и эндометриоза [138].

Взаимосвязь психоэмоционального статуса и эндометриоза показана в публикациях С.А. Левакова и соавт. (2025) [36].

В 2001 году Funes S. и соавт. был выделен киссептин и определена его роль в нейроэндокринной регуляции репродуктивной оси [102]. В настоящее время нейроны, экспрессирующие кисспептин (KISS1-нейроны), считаются основными медиаторами, потенцирующими секрецию ГнРГ и усиливающими секрецию ФСГ и ЛГ как у мужчин, так и у женщин [61, 100].

KISS1-нейроны в зоне аркуатного ядра способны экспрессировать нейротрансмиттеры – нейрокинин В и динорфин (KND – нейроны) [185]. Связь стресса с нарушениями функции репродуктивной оси осуществляется посредством динорфина (эндогенного опиоидного пептида), уровень которого повышается в ответ на стресс и физические нагрузки. При этом подавляется секреция ГнРГ и ЛГ, развивается ановуляция и гипогонадотропная аменорея [109]. Следует отметить, что нейрокинин В и динорфин А и их рецепторы, связанные с G-белком, в настоящее время считаются ключевыми соединениями, регулирующими репродуктивную функцию млекопитающих [185]. Нейроны коры головного мозга, содержащие рецепторы к киссептину, в гипоталамусе регулируют выработку ГнРГ, а в гипофизе – ФСГ/ЛГ. В дугообразном ядре нейроны киссептина обеспечивают ритмическую секрецию ГнРГ, а в антеровентральном перивентрикулярном ядре (преоптическая область) вызывают пиковую секре-

цию ФСГ/ЛГ, обеспечивающую овуляцию [64, 176]. Приводятся сведения о том, что Kiss-нейроны ко-экспрессируют рецепторы пролактина, в свою очередь высокий уровень пролактина способствует подавлению экспрессии кисспептина, тем самым также вызывая ановуляцию [56, 157].

Что касается роли кортизола, то он считается наиболее точным стрессовым маркером, а увеличение его содержания сопровождается оксидативным стрессом, влияющим на все уровни клеточного обмена в организме [6, 128]. Так, Г. Арсахановой (2020) были опубликованы результаты эксперимента, согласно которым в условиях острого стресса происходит уменьшение массы тимуса и развиваются воспалительные процессы периферических органов, развивается гипергликемия за счет снижения секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы [6].

Аналогичные результаты были описаны в обзорном труде Косолапова В.А. и Трегубовой И.А. (2022). Авторами подчеркивалось, что кортизол является конечным звеном оси регуляции нейроэндокринной системы, реакция на стресс которой обусловлена ответом катехоламических нейронов ствола мозга, повышением уровня пролактина и соматотропного гормона. Последний, в свою очередь, способствует формированию структурных изменений в миндалевидном теле, которое отвечает за формирование эмоционального ответа, функции памяти, распознавание угроз и рефлекторной реакции на них [32].

В работе Z. Zhou и соавт. (2024) были приведены результаты эксперимента по определению влияния хронического непредсказуемого стресса на яичники мышей. Авторами было показано, что хронический стресс приводит к окислительному стрессу в яичниках, в результате которого происходит окислительное повреждение гранулезных клеток и повышается образование активных форм кислорода. Более того, были получены доказательства апоптоза гранулезных клеток путем повреждения митохондрий. Авторы делают вывод, что имеется прямая связь между фундаментальными физиологическими изменениями, приводящими к снижению овариального резерва, и процессами окислительного фосфорилирования в гранулезных клетках яичников.

Уменьшение выработки АТФ гранулезными клетками яичников, вызванное хроническим стрессом, является ключевым показателем снижения овариального резерва [199].

Иного мнения придерживаются M. Hager, J. Ott, J. Marschalek и соавт. (2022). По их данным, у женщин с функциональным ГГ без синдрома поликистозных яичников феномен низкого уровня АМГ, по-видимому, основан на относительном дефиците гонадотропина, а не на снижении овариального резерва. Доказательством этого предположения является тот факт, что после трех месяцев пульсирующего введения ГнРГ уровень АМГ у этих пациенток повышался.

Различия, обнаруженные между группами пациенток с СПКЯ и без него, предполагают наличие у первых некоторых системных аномалий, специфичных для СПКЯ, и/или внутрияичниковых аномалий, в то время как у пациенток с функциональной гипогонадотропной гипофункцией яичников внутригонадные повреждения отсутствуют [116]. К подобным выводам пришли J.S.E. Laven (2019) и J. Ott, G. Robin и соавт. (2025) [136, 160].

Исследование Xu W. и соавт. (2023) показало, что АМГ является лучшим предиктором ярко выраженной реакции яичников при индукции их гиперстимуляции с показателем AUC 0,767 (0,573, 0,961). И наоборот, индекс фолликулооцит (ФОИ) показал самый высокий показатель AUC – 0,814 (0,642, 0,985) – для прогнозирования слабой реакции яичников [193]. Аналогичные результаты приведены в работе G.N. Cecchin и соавт. (2019), M. Sonmezer, B. Ozmen и соавт. (2012) [83, 177].

В работе A. Saghazadeh и соавт. (2019) проведены параллели между нарушениями психического здоровья, в частности расстройствами аутического спектра, и повышением в сыворотке крови таких провоспалительных цитокинов, как IFN-γ, IL-1β, IL-6 и TNF-α [167].

Экспериментальное подтверждение нарушения развития ооцитов на ранней эмбриональной стадии, обусловленного нарушениями гормональной регуляции, накоплением активных форм кислорода и изменениями в эпигенетических модификациях, которые в первую очередь регулируются гипоталамо-

гипофизарно-надпочечниковой (ГГНС) и гипоталамо-гипофизарно-яичниковой (ГГЯ) системами, приводится в публикации Q.Y. Zhai, J.J. Wang и соавт. (2020). Это также подтверждает связь хронического стресса с развитием универсальной воспалительной реакции организма [198].

Влияние стрессового повышения уровня кортикотропин-рилизинг-гормона на способность яйцеклеток к оплодотворению, вызывающее апоптоз клеток яичников, показано также в экспериментальных исследованиях J.H. Tan (2020). Автор объясняет механизм повреждения яичников активацией сигнального пути TNF-α и утверждает, что для смягчения негативного влияния психологического стресса на ооциты можно использовать антагонист TNF-α [180].

Еще одно подтверждение негативного влияния стресса на ооциты содержится в работе Y. Xiang, L. Jiang, J. Gou и соавт. (2022), в которой приведены результаты исследования липидного гомеостаза в яичниках мышей [191]. Авторами показано, что у подверженных легкому стрессу мышей происходит снижение уровня эфиров холестерина, а это приводит к снижению показателя эстрадиола. В эксперименте установлено: в ответ на психологический стресс в клетках гранулезы усиливался апоптоз, вызванный понижением уровня Bcl2 и Bcl2/Bax, активизировался процесс гибели и роста клеток в яичниках, что подтверждалось анализом РНК-последовательностей [191].

Заслуживает внимания анализ влияния хронического стресса в первом триместре беременности на потомство. Так, В.М. Игнатюк и соавт. (2019, 2021) убедительно показали связь между развитием плода и стрессом. Авторы указывают на тот факт, что неправильные питание, образ жизни, инфицирование матери или лекарственное воздействие могут изменять молекулярные механизмы развития нейроэндокринной, иммунной и репродуктивной систем плода и подавлять их функции в постнатальном периоде. Пренатальный дефицит нейромедиаторов и гормонов (серотонина, дофамина, ГнРГ) нарушает развитие тимуса у плода, а в постнатальный период – функционирование Т-клеточного звена иммунитета. Провоспалительные цитокины вызывают нарушения развития нейроэндокринной и гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем, что приводит к нарушению репродуктивной оси у половозрелых потомков [23, 125].

Влияние стрессовых воспалительных изменений в организме матери на развитие мозга у плода также подтверждается 10-летними исследованиями Y. Ginsberg, N. Khatib и соавт. (2017), которые подчеркивают важность разработки терапевтических стратегий, способных предупредить развитие пренатальных повреждений [112].

В работах V.I. Melnikova, N.V. Lifantseva и соавт. (2019) приведены сведения об изменениях тимуса плодов при дефиците ГнРГ, а в публикациях Н.В. Лифанцева и соавт. (2020) показано, что серотонин прямо влияет на развитие тимуса плода и через Htr1a рецепторы способен изменять баланс цитокинов в формирующемся тимусе [38, 152].

Исследования профессионального хронического стресса, следствием которого является аллостатическая нагрузка (термин, введенный в 1993 г. B.S. McEwan, E. Stellar [150]), также продемонстрировали эффективность показателей кортизола как маркера стрессового состояния [8, 119]. Биологическим материалом при исследовании уровня кортизола, ассоциированного со стрессом, наиболее часто является слюна, моча, а в последние годы – волосы [96, 171]. Определение концентрации кортизола в сыворотке крови не дает полного представления об аллостатической нагрузке, поскольку концентрация кортизола имеет суточную динамику, зависит от стадии овариального цикла и этот показатель пригоден в большей степени для идентификации стрессового состояния, но не его стадии или степени воздействия на организм [94, 122, 148, 184]. Предпочтения в отношении биологических жидкостей при исследовании кортизола обусловлены также разными фракциями гормона. Если в слюне и моче это активная (свободная) фракция, то в крови кортизол находится преимущественно в связанном состоянии с транскортином и альбумином, а активные формы составляют только 5–15 % [184].

Отметим, что в большинстве исследований содержание кортизола в сыворотке или плазме крови, а также свободного кортизола в суточной моче используется для дифференцировки таких заболеваний, как синдром Иценко – Кушинга или болезнь Адиссона, и других патологий надпочечников. В то же

время исследование слюны или волос может давать представление об изменении уровня кортизола в течение суток [79, 168].

Во многих работах показано, что наибольшая концентрация биологически активного свободного кортизола определяется после пробуждения пациентки, в 6–10 часов. Согласно референсным значениям лабораторий его уровень в утренние часы должен составлять < 20,3 нмоль/л. В этот период времени в ответ на повышение концентрации кортизола в организме снижается уровень мелатонина, усиливается перистальтика кишечника и повышается артериальное давление. Далее содержание кортизола постепенно уменьшается и в 16–20 часов составляет < 6,94 нмоль/л. Около полуночи уровень кортизола снова немного повышается и составляет < 7,56 нмоль/л [57].

Сопоставляя приведенные показатели с активностью организма, укажем, что в период с 21 часа вечера до 6 утра и в полночь постепенно снижается мышечный тонус, начинается выработка мелатонина, подавляется перистальтика кишечника, замедляется пищеварение и снижается температура тела. В этот период времени у человека физиологически наиболее глубокий сон [67, 131].

Помимо кортизола надпочечниками активно вырабатывается дегидроэпиандростерон (ДГЭА), который в сыворотке крови присутствует в виде сульфата (ДГЭА-С), является предшественником андрогенов и обладает выраженным антагонистическим действием по отношению к кортизолу [29, 161]. Концентрация ДГЭА в течение суток стабильная, а сам гормон обладает выраженным антиоксидантным, нейропротекторным, противовоспалительным действием, а также подавляет глюконеогенез в печени [130]. Отметим, что 5 % ДГЭА синтезируется яичниками, в связи с чем необходима дифференцировка источника при клинических проявлениях гиперандрогении – надпочечниковой или яичниковой [30].

Во многих исследованиях показано, что ДГЭА является предшественником андрогенов (тестостерона и андростендиона, которые образуются в периферических тканях) и эстрогенов (эстрадиола и эстрона, синтезируемых в жировой ткани и печени) [144]. Кроме того, ДГЭА является одним из наиболее изученных гормонов [29, 164, 165].

В период стресса повышение уровня ДГЭА-С носит защитный характер, способствуя снижению повреждающего влияния кортизола, в связи с чем при оценке влияния стресса на организм исследуют соотношение ДГЭА/кортизол [29, 46].

В 2007 году было опубликовано исследование M.M. Wirth и соавт., в котором было показано, что в период стресса происходит изменение синтеза ДГЭА в сторону глюкокортикоидов, в связи с чем развивается лютеиновая недостаточность, поскольку в яичниках снижается синтез половых гормонов [189].

Помимо прямого влияния стресса на репродуктивную ось с изменением ритма секреции ГнРГ и ЛГ и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы имеются сведения о стресс-реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. Экспериментально подтверждены изменения структуры щитовидной железы при хроническом стрессе на ранних этапах постнатального онтогенеза [52].

Гипоталамо-гипофизарная регуляция щитовидной железы тесно связана с гипоталамо-гипофизарно-гонадной осью. И, таким образом, в условиях стресса является конкурентной в отношении реципрокных ответов на изменения в коре головного мозга [86, 99].

В частности, по данным Л.Н. Горобец и соавт. (2019), понижение уровня ТТГ, обусловленное дефицитом дофамина, который играет главную роль в реакции организма на стресс, вызывает гиперпролактинемию при первом же эпизоде психотической реакции, что необходимо учитывать при назначении терапии [18].

Исследования, проведенные Н.Х. Хаджиевой и соавт. (2019) в отношении нарушений менструального цикла у женщин, подверженных хроническому стрессу, наоборот, показали статистически значимое снижение уровня ПРЛ и повышение ТТГ и ФСГ по сравнению с группой здоровых женщин с нормальным менструальным циклом [59].

Помимо исследований, посвященных гормональной регуляции, меняющейся на фоне стресса, был проведен ряд исследований, отражающих биохимические изменения в организме, приводящие к бесплодию. В частности, изменения ритма и секреции гипофизарных гормонов – ФСГ и ЛГ [74, 78, 92].

Т. Василевским и соавт. (2020) были представлены сведения об изменении функции щитовидной железы, сопровождавшемся развитием клинического и субклинического гипотиреоза, обусловленного увеличением уровня тиреотропин-рилизинг гормона, приводящим, в свою очередь, к повышению концентрации ПРЛ и снижению уровня дофамина.

Авторы подчеркивают, что низкий уровень дофамина приводит к замедлению синтеза ГнРГ и концентрации секс-стероид-связывающего глобулина (ГСПГ) и, соответственно, стимуляции гипофизом продукции ЛГ. Все эти изменения обуславливают развитие ановуляции и/или нарушение развития «желтого тела» со снижением синтеза прогестерона, а также эстрадиола [12].

Еще один механизм ановуляции связан с формированием инсулинорезистентности, когда увеличивается синтез андрогенов и развивается СПКЯ. Авторы акцентировали внимание на непереносимости глютена, которую наблюдали у пациенток с генетически обусловленной иммунной целикалгией, указывая, что распространенность иммуноопосредованной целикалгии составляет 1:300 в странах Западной Европы [19].

Влияние стресса на формирование СПКЯ также подчеркивали M. Hager, D. Dewally с соавт. (2023) и другие авторы [117].

Проведенное Г.Е. Чернухой и соавт. (2018) исследование особенностей распределения жировой ткани и содержания лептина свидетельствовало о том, что средний уровень лептина у больных с функциональной гипоталамической аменореей оказался статистически значимо ниже, чем у здоровых женщин (3,26±2,9 нг/мл и 11,3±7,59 нг/мл, $p < 0,05$). Авторы указывают, что концентрация лептина коррелировала с такими показателями композиционного состава тела, как andrFat%, gynFat%, %Total Fat, ArmsFat%, legs Fat%, TrunkFat% (r от 0,583 до 0,592, $p < 0,001$). Кроме того, было установлено, что взаимосвязь лептина с ИМТ слабая ($r = 0,22$, $p = 0,002$), а с гонадотропинами совсем отсутствует. Однако лептин имеет высокую диагностическую значимость при функциональной гипоталамической аменорее, а его пороговый уро-

вень составил 4,8 нг/мл (AUC – 0,88 (0,79 и 0,84), CI 95 %). Авторы отмечают, что гиполептинемия определяется у 83 % больных с функциональной гипоталамической аменореей [63].

В продолжение исследования Г.Е. Чернуха, А.Е. Бобров, Д.В. Гусев и соавт. (2019) убедительно показали, что функциональная гипоталамическая аменорея связана с психическими расстройствами, нарушениями питания, энергетическим дисбалансом и гиполептинемией. Они подчеркивают, что психические расстройства имеют место у 94 % больных, причем у 35 % из них эти расстройства сопровождались нарушениями пищевого поведения, у 25 % – тревожными расстройствами, у 20 % – депрессией, у 13 % – расстройствами биполярного спектра [65].

Восстановление питания как необходимый компонент лечения нарушений гипоталамо-гипофизарно-гонадной регуляции отмечается и другими исследователями (20, 33, 34, 70, 147).

С учетом тесной связи психических нарушений с питанием существенное внимание в последние годы стали уделять микробиоте кишечника [140, 143, 171].

Так, S. Zhu, Y. Jiang, K. Xu и соавт. (2020) опубликовали данные, подтверждающие сведения о том, что динамические изменения в микробиоте кишечника могут влиять на физиологию и поведение мозга. Авторы указывают, что многие факторы, не связанные с нервной системой, в том числе бактерии, обитающие в желудочно-кишечном тракте, регулируют когнитивные функции и влияют на них, а также на процесс нейродегенерации и различные цереброваскулярные заболевания. В работе подчеркивается, что внешние и внутренние факторы, в том числе пищевые привычки, могут влиять на состав микробиоты.

Микробы, в свою очередь, выделяют метаболиты, которые дополнительно стимулируют выработку цитокинов организмом-хозяином и вызывают воспалительную реакцию, в том числе в центральной нервной системе. Это в значительной степени способствует появлению боли, депрессии, тревожности и других симптомов. Изменение проницаемости гематоэнцефали-

ческого барьера, физиологии сосудов головного мозга и структуры мозга является одной из наиболее важных причин возникновения неврологических дисфункций [200].

Подводя итоги обзора исследований, посвященных формированию ановуляции у женщин, подверженных хроническому стрессу, необходимо отметить, что эндокринный ответ организма носит индивидуальный характер.

В 2024 г. были опубликованы результаты исследования F. Barbagallo, D. Bosoni, V. Perone и соавт., свидетельствующие о том, что у женщин с функциональной гипоталамической аменореей были выявлены редкие варианты генов, связанные с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом. Авторы предположили, что именно генные мутации могут способствовать повышению восприимчивости женщин к стрессу [76]. Проведенные I. Huhtaniemi, A. Rivero-Muller (2019) исследования также подтвердили связь гонадотропина и его рецепторов с развитием гипогонадотропного гипогонадизма [124].

Суммируя вышеизложенное, можно сделать вывод: функциональная стресс-обусловленная гипоталамическая гипогонадотропная ановуляция представляет собой сложный комплекс ответных универсальных реакций организма, который включает в себя нарушение секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Это, в свою очередь, приводит к нарушению выработки фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона. Последствиями являются сложные гормональные изменения, проявляющиеся в виде глубокого гипоэстрогенеза. Кроме того, у таких пациентов наблюдается лёгкая гиперкортизолемия, низкое содержание инсулина в сыворотке крови, низкий уровень инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и общего трийодтиронина [105, 106].

Степень выраженности клинических проявлений и формирование вторичного гипоталамо-гипофизарного гипогонадизма в зависимости от стадии стресса и длительности его воздействия подробно описаны в следующей подглаве.

1.2. Стадии хронического стресса и их биологическое влияние на женский организм

Прежде чем охарактеризовать стадии хронического стресса, отметим, что концепция стрессорного влияния на организм была сформулирована канадским патологом и эндокринологом H. Selye (1950) [169]. Причем сам H. Selye выделял 2 формы стресса – дистресс (отрицательная эмоциональная форма) и эустресс (положительная эмоциональная форма). Ученый считал, что реакция организма на оба воздействия одинакова. Он расширил представления о стрессовом воздействии, относя к нему любое влияние на организм, способное вызвать сильную эмоциональную реакцию, – физическое, биологическое или химическое. Что касается хронического стресса, H. Selye полагал, что длительное воздействие стрессовой ситуации приводит к истощению адаптационных ресурсов организма, что, в свою очередь, выражается в прекращении выработки гормонов [50, 169]. Дальнейшие исследования, в том числе экспериментальные на животных, опровергли прекращение гормонального синтеза, но подтвердили повреждающее влияние на организм стресс-реакции [40, 101, 103]. Помимо этого H. Selye в своей концепции не учитывал изменений, происходящих в центральной нервной системе под влиянием психологических и эмоциональных индивидуальных реакций на стрессовое воздействие [3, 55].

Значительно позже концепция стресса была дополнена данными исследований нейрогуморальных взаимоотношений. В формировании эмоций в головном мозге участвуют лимбические структуры, миндалевидное тело и ретикулярные структуры, о чем было сказано ранее.

Рассматривая биологические стадии стресса, Г. Селье выделял стадию тревоги, которая возникает в течение первых 48 ч от начала стрессового воздействия, следующую за ней стадию резистентности – на этом этапе стероидные гормоны (глюкокортикоиды) принимают участие в адаптации организма к действию стрессора, происходят изменения в тимусе, может образоваться язва в желудочно-кишечном тракте, измениться состав микробиоты пищева-

рительного тракта. В гипофизе начинают появляться базофилы, снижается функция гонад. Если стрессовое влияние продолжается, то наступает стадия истощения с изменениями в периферических органах вплоть до летального исхода [48].

Последователи ученого дополнили концепцию стресса H. Selye 4-й стадией – депрессией [27]. Клиницисты неоднократно отмечали, что депрессия не всегда обусловлена хроническим стрессовым воздействием, но если стрессовое влияние продолжается при достижении человеком третьей стадии стресса (по H. Selye), то истощение однозначно приводит к депрессии, выражающейся в нарушениях сна, полной потере аппетита, расстройствах полового поведения и репродуктивной функции.

Наиболее ярко клинически выражена третья стадия хронического стресса, при которой проявляется так называемый синдром обкрадывания [11]. Последний характеризуется изменениями гормонального баланса с повышением уровней пролактина, ТТГ, глюкозы крови, увеличивается риск инсулинорезистентности, начинается накопление жировой ткани как дополнительного депо синтеза стероидных гормонов. Возможно возникновение панических атак [11].

В отдельных исследованиях отмечается, что морфологическая структура мозговых регулирующих центров достаточно пластична, что подтверждается патологоанатомическими исследованиями частей мозга в эксперименте и данными ЭЭГ [187].

G. Vanhollebeke, S. De Smet и соавт. (2022) провели спектральный анализ сигналов ЭЭГ, изучая нейронную реакцию на психосоциальный стресс. Авторы выделили три фазы нейронной реакции на стресс: предвосхищающую, реактивную и восстановительную. В современных исследованиях обычно используются три показателя ЭЭГ: мощность альфа-ритма, мощность бета-ритма и фронтальная альфа-асимметрия (ФАА) [187]. Было установлено, что при стрессе мощность альфа-ритма постоянно снижается, мощность бета-ритма имеет тенденцию к увеличению, а ФАА меняется непостоянно, в то время как изменения альфа-ритма не зависят от фазы стресса, а изменения бета-ритма демонстриру-

ют относительную независимость от фазы стресса. Другие показатели ЭЭГ, такие как дельта-ритм, тета-ритм, относительная гамма-ритмичность и соотношение тета-альфа-ритмичности, в меньшей степени независимы от фазы стресса.

Что касается изменений на клеточном уровне, то в исследованиях J.P. Herman, J.G. Tasker (2016) было показано, что хронический стресс усиливает выработку кортикотропин-рилизинг-гормона и секретирующего агента аргинина-вазопрессина и перестраивает экспрессию рецепторов нейротрансмиттеров таким образом, чтобы повысить их возбудимость. Кроме того, было установлено, что на фоне хронического стресса снижается эффективность местной глюкокортикоидной обратной связи, происходят изменения структурной иннервации, увеличивается плотность глутаматных и норадренергических/ адренергических окончаний на сомах и дендритах нейронов, вырабатывающих кортикотропин-рилизинг-гормон. Все перечисленные нейропластические изменения позволяют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе реагировать в условиях тяжелых неблагоприятных воздействий. Авторами был сделан вывод: хронический стресс влияет на нейроны пучковой области гипоталамуса посредством конвергентных механизмов, что может повлечь за собой дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [121].

Подобные изменения были описаны J.S. De Andrade и соавт. (2018), которые доказали, что хронический стресс приводит к изменению уровня мРНК кортикотропин-рилизинг-фактора в областях, связанных с модуляцией стресса/тревожности: поясной извилине, гиппокампе, паравентрикулярном и дорсомедиальном гипоталамусе, медиальной и центральной миндалевидных областях, дорсальной области дорсального ретикулума (dDR) и вентролатеральной околоводопроводной серой зоне [90]. Проведенный авторами регрессионный анализ показал, что в эксперименте с ограничением движения у животных (острый стресс) появляются анксиогенные эффекты, связанные с повышением уровня мРНК кортикотропин-рилизинг-фактора в паравентрикулярном гипоталамусе, медиальной и центральной миндалевидных долях и дорсолатеральном ядре таламуса. Вместе с тем анксиогенные эффекты, наблюдаемые после хро-

нического стрессового воздействия, связаны с повышением уровня мРНК кортикотропин-рилизинг-фактора в медиальной и центральной миндалевидных долях, в субкортикальном лимбическом ядре и в вентролатеральной части околоводопроводного серого вещества.

Полученные J.S. De Andrade и соавт. и подтвержденные другими исследователями результаты отражают различия в нейронных сетях, которые опосредуют реакцию на острый и хронический стресс, и роль кортикотропин-рилизинг-гормона в ответных реакциях на стресс [147].

Отметим, что диагностика хронического стресса весьма затруднительна, поскольку он базируется на субъективных переживаниях и носит сугубо индивидуальный характер, а одни и те же объективные ситуации могут оказывать различное влияние на формирование стрессовой реакции конкретного человека. При этом на ранних этапах полностью отсутствует морфологическая составляющая патологического процесса, а биологические маркеры проявляются на поздних стадиях стресса, когда требуется сложное лечение [13, 42].

В связи с изложенным были разработаны критерии диагностики, основанные на клинических проявлениях и симптомах (Генерализованное тревожное расстройство, 2024), и психометрические шкалы [16]. Основная цель использования шкал – прогнозирование повышенного риска заболеваний у людей с высоким уровнем воспринимаемого стресса.

Впервые шкала была опубликована в англоязычной версии в 1983 г. S. Cohen, T. Kamarck, R. Mermelstein, а в настоящее время этот вариант персонифицированной психометрии является одним из наиболее объективных инструментов измерения воспринимаемого стресса. Шкала содержит 14 утверждений, позволяющих оценить, «насколько испытуемые считали свою жизнь напряженной, непредсказуемой и перегруженной» [87].

В русскоязычном варианте Т.А. Немчиным была предложена методика «Оценка нервно-психического напряжения». Опросник содержит 30 характеристик нервно-психического напряжения, разделённых на три группы по степени выраженности этого состояния. Результаты оцениваются в баллах [43].

В 1995 г. P.F. Lovibond, S.H. Lovibond представили тест для оценки уровня депрессии, тревожности и стресса у клиента (Depression, Anxiety and Stress Scale-21, DASS-21), основной целью которой было выделение и идентификация аспектов эмоционального расстройства. Например, оценивалась степень тяжести основных симптомов депрессии, тревоги или стресса [142]. DASS-21 включает три шкалы, предназначенные для диагностики депрессии, тревоги и стресса. Первая идентифицирует такие психические состояния, как дисфория, безнадежность, обесценивание жизни, самоуничижение, апатия и ангедония. Вторая определяет вегетативное возбуждение, напряжение скелетных мышц, ситуативную тревогу и субъективный опыт переживания тревожных состояний. Третья шкала оценивает трудности с расслаблением, нервное возбуждение и раздражительность. Авторы сравнили предложенную шкалу с шкалами депрессии Бека (BDI) и шкалой тревоги Бека (BAI), используя эксплораторный и конфирматорный факторный анализ [77]. Было показано, что шкала тревожности DASS коррелировала с BAI на 0,81, а шкала депрессии DASS – с BDI на 0,74. Авторы подчеркнули, что факторная структура объединённых пунктов шкалы DASS практически идентична той, которую описал Бек для пациентов с диагностированной депрессией и тревожным расстройством, что позволяет использовать шкалу DASS при работе со здоровыми людьми. Отметим, что шкала DASS считается одной из наиболее распространенных шкал для оценки психологического дискомфорта в современном мире [22].

В 2009 году была предложена шкала PSM-25 Лемура – Тесье – Филлиона (Lemyr – Tessier – Fillion), предназначенная для измерения феноменологической структуры переживаний стресса. Адаптированный русскоязычный вариант ее был представлен Н.Е. Водопьяновой [15]. Целью указанной шкалы является измерение стрессовых ощущений в соматических, поведенческих и эмоциональных показателях. Состояние субъективно оценивается испытуемым за прошедшую неделю. Каждый ответ оценивается в баллах, результат суммируется и отражает интегральный показатель психической напряженности (ППН).

Еще одна русскоязычная адаптированная версия была представлена В.А. Абабковым и соавт. (2016). Опросник ШВС-10 (The Perceived Stress Scale-10, «PSS-10») содержит 10 вопросов, ответы на которые позволят объективно определить, насколько стрессовым человек считает предыдущий месяц его жизни. Шкала содержит 2 субшкалы, первая из которых предназначена для субъективной оценки ситуации, а вторая отражает уровень усилий, предпринимаемых человеком для преодоления сложившейся ситуации [1]. Авторы провели оценку надежности предложенной шкалы по критерию α-Кронбаха и сравнили результаты с показателями, полученными с использованием шкалы PSM-25 Lemyr – Tessier – Fillion. Авторы указывают на достаточную валидность и надежность представленной шкалы, что предполагает ее широкое применение в практической и научной работе.

Таким образом, в настоящее время существует достаточно много объективных тестов, позволяющих оценить субъективный ответ организма на стрессовое влияние и, используя те или иные терапевтические методики, нивелировать повреждающее действие стрессовых факторов на репродуктивное и соматическое здоровье.

1.3. Методы восстановления репродуктивной оси у женщин со стресс-ассоциированной хронической ановуляцией

Рассуждая о стресс-ассоциированной ФА, отметим, что диагностика ее проводится только после исключения морфологических причин, а сам диагноз считается диагнозом исключения [30, 163]. Вместе с тем общепризнанно, что при установлении такого диагноза необходим комплексный подход к лечению, предусматривающий не только восстановление гормонального гомеостаза, но и устранение причин, которые привели к возникновению указанных нарушений [44].

Многие исследователи отмечают, что рост числа пациенток с ХА связан с распространением таких заболеваний, как ожирение и сахарный диабет, с увеличением доступности и частоты применения таких препаратов, как опио-

иды, глюкокортикоиды, половые стероиды [19, 97, 182]. На развитие хронической ХА оказывает непосредственное влияние образ жизни: чрезмерная физическая активность, резкое снижение калорийности пищи, гипогликемия. И, наконец, ХА ассоциируется с иммунодефицитом [47]. Таким образом, без устранения основных причин, приводящих к возникновению ХА, восстановление репродуктивной оси весьма сомнительно.

В рассматриваемой нами литературе терапия ХА осуществляется по трем основным направлениям: снижение уровня стресса с помощью психотерапии или медикаментозного воздействия, восстановление гормонального фона (в том числе изменение образа жизни с коррекцией веса и нормализацией уровня инсулина) и применение ВРТ для лечения бесплодия, ассоциированного с ХА [26, 127, 162]. Отметим, что в большинстве публикаций терапию по всем трем направлениям рекомендуется проводить параллельно, причем основной акцент сделан именно на ВРТ.

Схемы лечения разрабатывались как в нашей стране, так и за рубежом. В частности, C.M. Gordon и соавт. (2017) опубликовали руководство, одобренное Американским обществом репродуктивной медицины, Европейским обществом эндокринологов и Педиатрическим эндокринологическим обществом, в котором функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА) определялась как форма хронической ановуляции, которая не обусловлена органическими причинами, а связана со стрессом, потерей веса, чрезмерными физическими нагрузками или сочетанием этих факторов. В руководстве указано, что обследование таких пациенток должно включать оценку системных и эндокринологических причин, поскольку ФГА – это диагноз исключения [113]. Кроме того, в руководстве говорится, что необходим междисциплинарный подход к лечению таких пациенток, включающий медицинскую помощь, психологическую поддержку и диету.

В российском практическом здравоохранении используются «Клинические рекомендации “Аменорея и олигоменорея”, в которых есть раздел «Аменореи, обусловленные нарушениями на уровне гипоталамуса», где также

предусмотрено комплексное лечение функционального ГГ, консультации психиатра и диетолога [4], а сама ХА рассматривается в комплексе с другими патологическими состояниями гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

Рассматривая подходы к лечению, необходимо отметить публикации, посвященные психоаналитической работе с бесплодными пациентками, прибегающими к ВРТ [104]. Так, Агарков и соавт. (2022) указывают, что сотрудникам, участвующим в оказании подобной помощи, необходимо учитывать не только специфику внутренней динамики пациентки с нарушениями фертильности, но и контекст ее взаимодействия с медицинским персоналом при диагностике и применении ВРТ, а также общий социально-экономический контекст современного общества [2].

G. Aimagambetova (2024) подчеркивает, что уровень стресса, тревожности и депрессии у пациенток, проходящих процедуру ЭКО, выше, чем у населения в целом. А чем выше уровень стресса, связанного с бесплодием, тем ниже вероятность успешного ЭКО. Представленные результаты свидетельствуют о необходимости проведения специальных психологических мероприятий для всех женщин, страдающих бесплодием, для повышения вероятности успеха [72].

В работе X. Wang, Y. Wang (2023) указано, что в случаях применения ВРТ пациенткам с ФА необходима так называемая практика осознанности. Авторами было проведено исследование уровня стресса пациенток – участниц программ ЭКО. Основную группу составили женщины с ХА, контрольную – женщины, использующие ВРТ в связи с мужским бесплодием. Полученные результаты указывали на то, что у подготовленных женщин с ХА, входящих в программу ЭКО, был ниже уровень тревожности и депрессии по сравнению с пациентками, не прошедшими психологическую подготовку [стандартная разница средних значений SMD = -0,31, 95 % доверительный интервал (ДИ): от -0,56 до -0,06], [SMD = -0,94, 95 % ДИ: от -1,84 до -0,03], [r = 0,38, 95 % ДИ: 0,25–0,52].

Что касается осознанности и сострадания к себе, то существенной разницы между экспериментальной и контрольной группами не наблюдалось

[SMD = 0,73, 95 % ДИ: от -0,38 до -1,85], [SMD = 0,09, 95 % ДИ: от -0,19 до -0,37]. Авторы делают вывод о том, что для женщин с бесплодием, ассоциированным с хроническим стрессом, можно рекомендовать практику осознанности [188].

Исследования A. Sharma (2022) также подтверждают, что психологическая поддержка со стороны специалистов может улучшить результаты ЭКО и в целом ВРТ [170].

Похожие результаты были продемонстрированы R. Garcia и соавт. (2024) в отношении пациенток с СПКЯ. Авторами показано, что большинство психологических вмешательств с применением когнитивно-поведенческой терапии эффективно, позволяет уменьшить проявления депрессии у таких женщин [106].

Аналогичные исследования, проведенные R. Chehre и соавт. (2025), M.R. Garcia, P.L. Hernandez, A.B. Rodriguez (2025), также подтвердили эффективность поведенческой терапии в сочетании с консультированием по вопросам бесплодия в борьбе со стрессом, связанным с бесплодием. Авторы указывают на целесообразность применения такого комплексного подхода и включения консультирования в пакет услуг для бесплодных пар, что позволит медицинским работникам снизить уровень стресса и улучшить общее самочувствие женщины [84, 105].

Рассматривая медикаментозную поддержку, С.А. Бронфман и соавт. (2012) на примере психогенной аменореи отмечают высокую эффективность антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗСН – дулоксетин) и краткосрочной психодинамической психотерапии. Авторы указывают, что благодаря полученным данным о клиникопсихопатологических, характерологических и психологических особенностях пациенток с ХА становится возможным использовать персонифицированные схемы лечения, что значительно повышает эффективность лечебных мероприятий. В проведенном исследовании сравнивалась по эффективности терапия антидепрессантом из группы СИОЗСН (дулоксетин), краткосрочная психоди-

намическая терапия и заместительная гормональная терапия (ЗГТ). В результате было установлено, что краткосрочная психодинамическая психотерапия является высокоэффективным и патогенетически обоснованным методом лечения больных с вторичным ГГ, сравнимым по эффективности с применением антидепрессантов из группы СИОЗСН и достоверно превосходящим по эффективности ЗГТ [10].

В работе Кузнецовой и соавт. (2017, 2020, 2025) показана эффективность витаминов, минералов и растительных экстрактов, обладающих антиоксидантными и регулирующими нейроэндокринный стрессовый ответ свойствами. Авторы указывают, что комплексы перечисленных веществ могут применяться в соответствии с фазами менструального цикла, если он сохранен, в виде биологически активных добавок (БАД) к пище. С их точки зрения, восполнение дефицита микронутриентов способствует формированию системного нейрогормонального ответа и адаптации к стрессу на клеточном уровне, а применение БАД эффективно в совокупности с модификацией образа жизни без дополнительного назначения гормональной терапии. БАД могут также применяться как вспомогательное нелекарственное средство в комплексной терапии [35].

Роль модификации образа жизни в восстановлении репродуктивной функции у женщин с ХА также подчеркивается в исследованиях K. Dobranowska и соавт. (2024). Авторы отмечают важность комплексного подхода к лечению [93].

Проведенный Г.Е. Чернухой и соавт. (2018) анализ эффективности методов терапии ФГА свидетельствует о том, что для восстановления менструаций необходима нормализация массы тела, количества жировой ткани и уровня лептина, отражающего энергетический дефицит, возникающий на фоне нарушений пищевого поведения и хронического стресса. А ведение пациенток с ФГА предполагает участие гинеколога, психотерапевта и диетолога, применение подходов, направленных на нормализацию рациона питания, восстановление психической сферы и коррекцию поведенческих установок [62, 66].

Что касается гормональной коррекции нарушений репродуктивной оси у пациенток с ФА, то данные, опубликованные Н.И. Свиридовой и соавт. (2024),

свидетельствуют о положительном влиянии КОК, содержащего эстетрол/дроспиренон, на психоэмоциональный статус и когнитивную функцию обследуемых пациенток. Авторы основывают свои утверждения на расширении объема физической активности вне зависимости от возраста пациенток, снижении у них уровня тревоги и депрессии, повышении удовлетворенности количеством и качеством сна, улучшении когнитивной функции [49].

Положительное влияние эндогенных эстрогенов подтверждают также L. Chrysandra и соавт. (2025) [85].

Для повышения эффективности ВРТ A. Conforti и соавт. (2019) предлагают провести тестирование пациенток с ХА на наличие распространенных полиморфизмов, влияющих на гонадотропины и/или их рецепторы. Авторами показано, что индивидуальная оценка минимального количества ооцитов, необходимых для получения хотя бы одного эуплоидного эмбриона, может помочь при консультировании и планировании лечения [89].

Вышесказанное подтверждается экспериментальным путем. Так, в исследовании T. Gerasimova, M.N. Tanasula и соавт. (2020) были выделены варианты гена FSHR, которые являются внутренней генетической причиной некоторых форм бесплодия. Авторы указывают на необходимость функциональной характеристики этих вариантов и разработки индивидуальных протоколов стимуляции яичников, в том числе для пациенток с функциональной ХА [110].

Среди существующих на данный момент фармакологических методов лечения для оптимального ведения таких пациенток можно рассмотреть применение рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) вместо препаратов гонадотропина из мочи, увеличение дозы ФСГ, применение дополнительного рЛГ (по отдельности или в комбинации) [88, 111, 163, 172].

Многие авторы пытаются выявить особенности стимуляции и протоколов ЭКО у женщин с ХА [80]. Так, S. Yilmaz и соавт. (2015) отмечают: поскольку у таких пациенток среднее содержание ФСГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ) низкое, то продолжительность стимуляции составила 12,5±2,06 дня, что больше по сравнению с женщинами с другими формами бесплодия, у которых

она составляла в среднем 10,08±1,62 ($p < 0,001$). Общая доза использованного гонадотропина также статистически достоверно выше была у женщин с ХА. Вместе с тем авторы указывают на отсутствие различий в уровне эстрадиола и толщине эндометрия в день введения ХГЧ, общем количестве полученных ооцитов, количестве ооцитов MII и частоте наступления беременности [196].

N. Gustavo и соавт. (2019) в подтверждение вышеизложенного приводят сведения о том, что у женщин с ФА уровень АМГ выше, но количество антральных фолликулов такое же, как и у пациенток с другими видами бесплодия. К особенностям стимуляции овуляции у женщин с ХА авторы относят также более длительную стимуляцию и большие дозы гонадотропинов при проведении протоколов ЭКО [115].

Что касается гиперстимуляции яичников, то исследования A.E. Abdelal и соавт. (2021) показали, что в начале стимуляции яичников во время циклов ИКСИ у пациенток с ХА не требуется никаких мер предосторожности, направленных на снижение риска развития синдрома гиперстимуляции яичников, и не ожидается никаких побочных эффектов, таких как отмена цикла или синдром пустого фолликула [69].

S. Mumusoglu и соавт. (2020) рассматривают различные методы индукции овуляции у женщин с ХА, отмечая, что у таких пациенток практически отсутствует риск гиперстимуляции яичников, а овуляция в большинстве случаев успешна при пульсирующем введении ГнРГ [155].

M. Eftekhar и соавт. (2021) особую роль в протоколах стимуляции яичников у женщин с ХА отводят рекомбинантному ЛГ. Авторы обсуждают различные подходы к дозированию ЛГ и их влияние на исходы стимуляции, показывая необходимость персонифицированного подхода к выбору дозы и режиму введения [95].

G. Firouze и соавт. (2012) отмечают отсутствие различий в частоте наступления беременности и рождения живых детей в группах женщин с ХА и другими видами бесплодия [98].

Заслуживает внимания работа A.D. Genazzani и соавт. (1995), которые провели оценку эффективности применения налтрексона, антагониста опиоидных рецепторов, для стимуляции секреции лютеинизирующего гормона у пациенток с ФГА, поскольку считается, что эндогенные опиоиды играют важную роль в развитии гипоталамической аменореи [109]. Авторы указывают, что в течение трех месяцев использования налтрексона в плазме крови существенно повысилась концентрация эстрадиола, наблюдалось резкое увеличение концентрации и амплитуды выброса ЛГ. При этом концентрация ФСГ существенно не изменилась ни у одной пациентки. Результатом проведенного лечения явилось менструальное кровотечение, которое началось в течение 90 дней после начала лечения у 24 из 30 пациенток. В публикации отмечалось, что у пациенток, получавших плацебо, не наблюдалось существенного изменения концентрации гонадотропина и половых гормонов в плазме крови. Полученные результаты подтверждают эффективность применения налтрексона для воздействия на нейроэндокринные пути, контролирующие секрецию ЛГ у пациенток с ФГА.

В действующих в нашей стране клинических рекомендациях для женщин с вторичной гипоталамической аменореей в целях подготовки к ВРТ рекомендовано использование заместительной гормональной терапии эстрадиолом в сочетании с прогестагенами в циклическом режиме [4]. В комментариях указано, что в качестве эстрогенного компонента можно назначать пероральные формы эстрадиола (#эстрадиола валерат 1–2 мг/сут. или трансдермальные формы эстрадиола (#эстрадиола в форме геля 2 мг/сут. или #эстрадиол 50–100 мкг/сут. в виде пластыря) в сочетании с микронизированным #прогестероном** (МНН – прогестерон) в дозе 200 мг/сут. или #дидрогестероном** 10 мг/сут. на срок 14 дней с 14 дня цикла для профилактики гиперпластических процессов эндометрия. Что касается КОК, то их назначать пациенткам с ФГА не рекомендуется, поскольку КОК влияют на секрецию инсулиноподобного фактора роста I, который оказывает анаболический эффект на костеобразование. В качестве эстрогенного компонента предпочтительнее назначать эстрадиол в трансдермальной форме (#эстрадиол в форме геля 1–2 мг/сут. или #эстрадиол 50–100 мкг/сут.

в виде пластыря) в сочетании с микронизированным #прогестероном** (МНН – прогестерон**) в дозе 200 мг/сут. или #дидрогестероном** 10 мг/сут. на срок не менее 10–12 дней с 16 дня цикла для профилактики гиперплазии эндометрия.

Кроме того, пациенток с функциональной гипоталамической аменореей необходимо направлять на когнитивно-поведенческую терапию. Лечащий врач должен рекомендовать таким пациенткам консультацию специалиста психиатрического профиля. И, наконец, комплексная терапия должна включать диетологическое консультирование для нормализации энергетической ценности рациона и сбалансированности нутриентов [4].

Отметим, что в актуальных клинических рекомендациях полностью отсутствуют сведения о стресс-ассоциированной ХА, а все лечебные мероприятия ориентированы только на аменорею, что существенно снижает качество оказания медицинской помощи женщинам с сохраненным ритмом менструаций, бесплодие которых обусловлено наличием стресс-ассоциированной хронической ХА.

Таким образом, завершая обзор имеющихся на сегодняшний день данных о патогенезе ановуляции, связанной с хроническим психоэмоциональным стрессом, укажем, что результаты исследований, касающихся патогенеза, диагностики и лечения женщин с указанной патологией, часто носят противоречивый характер. Недостаточно сведений о диагностике стресс-ассоциированной ХА у женщин с сохраненным ритмом менструаций, нет данных об организации психологического тестирования и своевременной безмедикаментозной коррекции у женщин с отсутствующими клиническими симптомами ХА. Противоречивы сведения об использовании для фармакологической поддержки и восстановления функции репродуктивной оси препаратов ЗГТ и гормональных контрацептивов. Все перечисленные вопросы требуют проведения дальнейших исследований, чему посвящена настоящая работа.

Глава 2
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для проведения настоящего исследования нами использовались материалы Многопрофильной клиники Постникова (ООО «Центр комплексной стоматологии»), «Медицинского центра Династия», ГБУЗ № 3 Ленинского района г. Самары. В период с 2020 по 2025 год были обследованы и пролечены 114 женщин репродуктивного возраста, обратившихся за медицинской помощью с жалобами на нарушение менструального цикла или включенных в исследование после медицинского осмотра, включающего УЗИ органов малого маза.

Все обследования проводились после получения информированного согласия. Группы сравнения формировались по принципу случай-контроль. Исследование состояло из двух этапов: *диагностический этап* — открытое контролируемое исследование типа «случай-контроль» в параллельных группах для выявления диагностических критериев стресс-ассоциированной хронической ановуляцией; *лечебный этап* — проспективное открытое когортное исследование без контрольной группы для оценки эффективности комплексной терапии и разработки прогностических моделей.

2.1. Дизайн исследования

114 обследованных женщин были разделены на 2 группы. Первую (основную) группу составили 54 пациентки, у которых на момент обследования имелись жалобы на нарушения менструального цикла и отсутствие беременности без использования контрацепции в течение последнего календарного года. В контрольную группу вошли 60 здоровых женщин репродуктивного возраста с сохраненным двухфазным менструальным циклом.

Критерии включения в группы сравнения: возраст от 18 до 40 лет, отсутствие морфологических препятствий для наступления беременности, исключение мужского и иммунологического фактора бесплодия, отсутствие хронических соматических заболеваний, препятствующих вынашиванию беременности, наличие добровольного информированного согласия на проведение обследования и лечения.

Критерии исключения из групп сравнения: возраст старше 40 или моложе 18 лет, установленные причины бесплодия, обусловленные морфологиче-

скими, иммунологическими или мужскими факторами, наличие соматической патологии, препятствующей вынашиванию беременности, аменорея, отсутствие информированного согласия на проведение обследования.

Отметим, что хроническая ановуляция является диагнозом исключения, поэтому до начала исследования причин возникновения и коррекции ХА все женщины (и семейные пары) были обследованы и проконсультированы гинекологом-эндокринологом и по необходимости смежными специалистами (терапевтом, кардиологом, нефрологом, урологом, эндокринологом, психиатром).

Исследование проводилось в 3 этапа. На первом этапе, согласно поставленным целям, все женщины в дополнение к проведенным на момент начала исследования анализам сдавали слюну для определения содержания кортизола и ДГЭА в течение суток и обследовались на предмет наличия хронического стресса с использованием адаптированной «шкалы воспринимаемого стресса». В процессе уточнения диагноза и оценки психологического состояния оценивались PdG-тестов, анализировались данные о содержании гипофизарных и яичниковых гормонов в крови, а также показатели ультразвукового исследования органов малого таза.

На втором этапе после установления диагноза каждой пациентке в зависимости от степени выраженности патологических изменений репродуктивной оси подбиралась персонифицированная терапия, включающая психологическую коррекцию, модификацию образа жизни, диету и препараты заместительной гормональной терапии (при наличии показаний).

По завершении 6 месяцев лечения проводилось повторное исследование гормонального фона, определялась динамика содержания кортизола и ДГЭА в слюне и крови, оценивалось психологическое состояние пациентки по «шкале воспроизводимого стресса».

На третьем (завершающем) этапе проводился анализ полученных результатов, оценивалась эффективность терапии, осуществлялась разработка и внедрение алгоритма обследования и лечения женщин с хронической ановуляцией, происходило формирование программ ведения женщин с ХА для практического здравоохранения (рис. 1).



Рисунок 1 – **Дизайн исследования**

2.2. Медико-социальная характеристика женщин сравниваемых групп

Для оценки репрезентативности выделенных групп нами была проведена оценка антропометрических, социальных и медицинских (анамнестических) параметров женщин, вошедших в исследование (табл. 1).

Таблица 1 – **Антропометрическая характеристика женщин выделенных групп (медиана Me, интерквартильный размах показателя [Q1–Q3])**

Показатель	Me [Q1–Q3]		U	Z	p
	Основная группа (n = 54)	Контрольная группа (n = 60)			
Возраст	35,5 [29,5–37,75]	37,0 [31,75–38,0]	1481,0	-0,798	0,4251
Рост	166,5 [163,25–171,75]	166 [163–172]	1585,5	-0,197	0,8437
ИМТ	25,3 [22,95–27,3]	25,6 [22,5–28,15]	1537,00	-0,322	0,7475

Рассматривая полученные показатели, отметим, что значимых различий по возрасту и индексу массы тела в группах не выявлялось. По уровню образования (p = 0,574) и социальному положению (p = 0,164) женщин, вошедших в группы, статистически значимых различий также не было (табл. 2).

Таблица 2 – **Социальное положение женщин выделенных групп (абс. (%) от общего числа женщин в группе)**

Показатель		Основная группа (n = 54)	Контрольная группа (n = 60)	χ^2	p
		N (%)	N (%)		
Образование	Высшее	29 (53,7)	28(46,6)	0,316	0,574
	Среднее специальное	25 (46,3)	32(53,4)		
Социальное положение	Домохозяйка	22	16	1,940	0,164
	Служащая	32	44		

Далее нами был исследован анамнез женщин выделенных групп, выделялись заболевания, которые могли оказать влияние на формирование и функциональную полноценность репродуктивной системы (табл. 3).

Таблица 3 – **Гинекологический анамнез женщин сравниваемых групп (абс. (%) от общего числа женщин в группе)**

Заболевания	Основная группа (n = 54)	Контрольная группа (n = 60)	χ^2	p
	N (%)	N (%)		
Миома матки	12 (22,2)	10 (16,7)	0,57	0,453
Мультифолликулярные яичники (по данным УЗИ)	35 (64,8)	9 (15,0)	29,759	< **0,001**
Киста желтого тела	17 (31,4)	16 (26,7)	0,29	0,59
Аденомиоз	6 (11,1)	3 (5,0)	1,49	0,22
Гиперпролактинемия	7 (13,0)	–	8,36	**0,004**
Фолликулярная киста	17 (31,5)	21 (35,0)	0,17	0,684
ИППП	18 (33,3)	16 (26,7)	0,63	0,43
Хронический сальпингоофорит	13 (24,0)	13 (21,7)	0,09	0,764
Эндометрит	4 (7,4)	6 (10,0)	0,26	0,613
Воспалительная болезнь шейки матки	29 (53,7)	44 (73,3)	4,87	**0,027**
Эндометриоз наружный	9 (16,7)	6 (10,0)	1,08	0,299
Тазовые перитонеальные спайки	21 (38,9)	12 (20,0)	5,03	**0,025**
Киста бартолиновой железы	3 (5,6)	3 (5,0)	0,03	0,873

Анализируя данные гинекологического анамнеза, отметим, что женщины основной группы статистически значимо чаще указывали на такие состояния, как мультифолликулярные яичники (по заключению УЗИ) ($\chi^2 = 29{,}759$, $p < 0{,}001$) и тазовые перитонеальные спайки ($\chi^2 = 5{,}03$, $p = 0{,}025$). Кроме того, корректированную гиперпролактинемию называли 13 % женщин основной группы. В контрольной группе пациенток с такой патологией не было ($p = 0{,}0004$). В группе контроля женщины более часто указывали на воспали-

тельные заболевания шейки матки ($\chi^2 = 4,87$, $p = 0,027$). Указанные состояния косвенно подтверждали дисфункцию репродуктивной оси, существовавшую длительное время, однако не оказывали влияния на самочувствие женщин.

Данные о перенесенной соматической патологии приведены в табл. 4.

Таблица 4 – **Экстрагенитальная патология в анамнезе женщин сравниваемых групп (абс. (%) от общего числа женщин в группе)**

Показатель	Основная группа (n = 54)	Контрольная группа (n = 60)	χ^2	p
	N (%)	N (%)		
Детские инфекции	9 (16,7)	26 (43,3)	10,76	0,001
Частые ОРВИ	16 (29,6)	4 (6,7)	10,26	0,001
Хронический тонзиллит	9 (16,7)	9 (15,0)	0,058	0,810
Болезни органов дыхания	4 (7,4)	5 (8,3)	0,032	0,858
Болезни системы пищеварения	21 (38,9)	13 (21,7)	4,087	**0,043**
Варикоз вен малого таза	12 (22,2)	12 (20,0)	0,088	0,767
Заболевания нервной системы	13 (24,0)	6 (10,0)	4,202	**0,040**
Заболевания кожи	31 (57,4)	16 (26,7)	11,673	**0,001**
Заболевания почек и мочевыводящей системы	5 (9,3)	4 (6,7)	0,263	0,608
Доброкачественные заболевания молочных желез	19 (35,2)	29 (48,3)	2,087	0,149
Гипотиреоз	12 (22,2)	13 (21,7)	0,006	0,940
Гипертиреоз	4 (7,4)	3 (5,0)	0,301	0,583

Рассматривая анамнестические сведения о перенесенной соматической патологии, отметим, что женщины основной группы статистически чаще указывали на детские инфекции ($\chi^2 = 10,76$, $p = 0,0001$), ОРВИ ($\chi^2 = 10,26$,

p = 0,001), заболевания нервной системы (χ^2 = 4,202, p = 0,040), системы пищеварения (χ^2 = 4,087, p = 0,043) и кожи (χ^2 = 11,673, p = 0,001), то есть на те состояния, которые, по данным литературы, наиболее часто ассоциируются с хроническим стрессом. Часть из них (заболевания центральной нервной системы, пищеварения и кожи) считаются маркерами хронического стрессового влияния [20, 53, 86].

Мы собрали также информацию о хирургических вмешательствах на органах малого таза, которые тоже могли отразиться на формировании ФА (табл. 5).

Таблица 5 – **Хирургические вмешательства в анамнезе женщин сравниваемых групп (абс. (%) от общего числа женщин в группе)**

Показатель	Основная группа (n = 54)	Контрольная группа (n = 60)	χ^2	p
	N (%)	N (%)		
Пайпель-биопсия в анамнезе	9 (16,7)	2 (3,3)	0,207	0,023
Тубэктомия	4 (7,4)	4 (6,7)	0,026	0,872
Цистэктомия	4 (7,4)	2 (3,3)	0,838	0,360
Частичная резекция яичника	7 (13,0)	3 (5,0)	2,113	0,146
Кесарево сечение	3 (5,6)	6 (10,0)	0,731	0,393
Аппендэктомия	15 (27,8)	15 (25,0)	0,117	0,732

Статистически значимая разница между группами была получена только по показателю «пайпель-биопсия в анамнезе» (χ^2 = 5,207, p = 0,023), что было обусловлено необходимостью дополнительного обследования женщин основной группы для исключения морфологической основы нарушения менструального цикла как клинического проявления хронической ФА. Вместе с тем полученные различия не могли влиять на развитие хронической ановуляции.

Для обоснования поиска нарушений функции репродуктивной оси нами оценивалась менструальная функция женщин выделенных групп и ее особенности (табл. 6).

Таблица 6 – **Характеристика менструальной функции женщин сравниваемых групп (абс. (%) от общего числа женщин в группе)**

Показатель		Основная группа (n = 54)	Контрольная группа (n = 60)	χ^2	p
		N (%)	N (%)		
Менархе	9–11 лет	8 (14,7)	7 (11,7)	0,463	0,793
	12–15 лет	41 (75,9)	48 (80,0)		
	16 и старше	5 (9,2)	5 (8,3)		
Ритм менструаций	21–24 дня	–	21 (35,0)	64,223	< 0,001
	25–31 день	7 (12,9)	31 (51,6)		
	32–35 дней	13 (24,1)	6 (10,0)		
	36–42 дня	34 (62,9)	2 (3,4)		
Продолжительность менструального кровотечения	1–3 дня	20 (37,0)	2 (3,3)	25,691	< 0,001
	4–5 дней	27 (50,0)	38 (63,4)		
	6–7 дней	5 (9,3)	8 (13,3)		
	Более 7 дней	2 (3,7)	12 (20,0)		
Объем менструального кровотечения	Скудные выделения (до 1 прокладки в сутки)	32 (59,3)	2 (3,3)	50,714	< 0,001
	Умеренные выделения (2–3 прокладки в сутки)	20 (37,0)	41 (58,3)		
	Обильные выделения (более 4 прокладок в сутки)	2 (3,7)	17 (28,4)		
Альгоменорея		19 (35,1)	22 (36,6)	0,029	0,865

Анализ полученных результатов показал, что статистически значимых различий по возрасту наступления менструации (менархе) в группах не было (χ^2 = 0,463, p = 0,793). Это подтверждало тот факт, что нарушение репродуктивной функции у пациенток основной группы являлось приобретенным, а не

врожденным или связанным с половым созреванием. Частота альгоменореи также не имела статистически значимых различий в группах ($\chi^2 = 0{,}029$, $p = 0{,}865$). Это свидетельствовало о том, что болевой синдром не является специфичным симптомом для ХА и, вероятно, имеет патогенез, не зависящий от гипоталамической дисфункции.

Что касается других характеристик менструального цикла, то анализ выявил фундаментальные различия между группами, полностью соответствующие клинической картине хронической ановуляции. Так, статистически значимые различия были получены по показателю ритма менструаций ($\chi^2 = 64{,}223$, $p < 0{,}001$). В контрольной группе преобладал нормальный (25–31 день) или даже укороченный (21–24 дня) цикл, что характерно для овуляторных циклов. В основной группе у подавляющего большинства женщин (63,0 %) наблюдалась олигоменорея (редкие менструации с интервалом 36–42 дня), служившая классическим проявлением хронической ановуляции и недостаточности второй фазы цикла. Рассматривая продолжительность кровотечения ($\chi^2 = 25{,}691$, $p < 0{,}001$), отметим, что в основной группе у 37,0 % женщин менструации были короткими (1–3 дня), – это также является признаком гипоэстрогении. В контрольной группе нормальная продолжительность (4–5 дней) и длительные менструации (более 7 дней) регистрировались статистически значимо чаще. В отношении показателя «Объем кровотечения» ($\chi^2 = 50{,}714$, $p < 0{,}001$) получены следующие данные. В основной группе доминировали скудные менструации (59,3 %), что являлось прямым следствием дефицита эстрогенов и недостаточного роста эндометрия. В контрольной группе преобладали умеренные и обильные менструации, что соответствовало нормальному функционированию репродуктивной оси.

Таким образом, сравнительный анализ менструальной функции объективно и статистически достоверно подтвердил правильность формирования групп. У женщин основной группы был выявлен синдром, характерный для хронической ановуляции: олигоменорея (редкие циклы), сочетающаяся с гипоменореей (скудные и короткие менструации). Эта клиническая картина явля-

лась отражением глубоких нарушений гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, вызванных хроническим стрессом, служила одним из основных критериев для включения пациенток в исследование и обосновывала необходимость дальнейшего обследования женщин этой группы.

2.3. Методы ультразвуковой диагностики

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось всем женщинам перед включением в группы дважды с интервалом в 2 недели. 1-е обследование проводилось на 5–7 день от начала менструального кровотечения. В процессе исследования оценивались форма и размер репродуктивных органов (матки, яичников, шейки матки), их расположение, структура, фиксировались М-эхо, структура и толщина эндометрия, его границы и отношение к миометрию.

Ультразвуковое обследование органов малого таза проводилось на базе ГБУЗ «МЦ Династия» (ультразвуковой сканер Voluson E10) и в Многопрофильной клинике Постникова («ООО Центр комплексной стоматологии», ультразвуковой сканер PHILIPS HD 15) в динамике лечения (1 раз в месяц, всего трижды) и через 3 месяца после восстановления репродуктивной оси на 5–7 и 21–23 день цикла. Результаты УЗИ сопоставлялись с PdG-тестами и показателями содержания гормонов в сыворотке крови. Всего было проведено 456 ультразвуковых исследований.

2.4. Методы психологического тестирования и расшифровки полученных результатов

В качестве метода оценки индивидуальной степени выраженности стресса и его влияния на женщину нами использовалась адаптированная русскоязычная «шкала воспринимаемого стресса» (Perceived Stress Scale (PSS)-10), которая представляла собой опросник, содержащий 10 вопросов. Ответы оценивались

в баллах от 1 до 5 в зависимости от реакции опрашиваемой на ту или иную ситуацию, событие.

Первая субшкала «Перенапряжение» включала 1, 2, 3, 6, 9, 10 пункты. Вторая субшкала «Противодействие стрессу» включала 4, 5, 7, 8 пункты. После завершения анкетирования баллы по всем пунктам суммировались. Полученные результаты интерпретировались следующим образом: низкий уровень стресса – 13 баллов, умеренный уровень стресса – 14–26 баллов, высокий уровень стресса – 27–40 баллов.

Анкетирование в основной группе проводилось дважды: при включении пациентки в исследование и после комплексного лечения. Тестирование женщин контрольной группы проводилось один раз. Результаты сопоставлялись с результатами гормонального обследования до и после терапии. На основании полученных данных осуществлялся ROC-анализ предсказательной ценности биомаркеров стресса при прогнозировании восстановления репродуктивной оси. Всего было проведено 168 тестовых исследований.

2.5. Методы определения биомаркеров стресса в слюне (профиль кортизола, ДГЭА)

Для стандартизации результатов всем женщинам были предоставлены правила сбора слюны для исследования, которые предусматривали следующее: запрет на терапию лекарственными средствами или ополаскивателями для полости рта в течение 24 ч и запрет на курение, употребление пищи и гигиены полости рта за 3 ч до забора материала.

Каждой женщине выдавались контейнеры Salivette для забора слюны с инструкцией. После открытия крышки нужно было извлечь специальный тампон из подвесной вставки и поместить его в рот, аккуратно пожевать тампон не менее 2–3 минут, чтобы он полностью пропитался слюной. После этого следовало поместить тампон обратно в пробирку и плотно закрыть её крышкой. На пробирке необходимо было указать время взятия пробы.

Забор слюны производился в строго определенные интервалы времени:

– 6:00–11:59;

– 12:00–15:59;

– 16:00–19:59;

– 20:00–23:59.

Полученный материал до отправки в лабораторию хранился в холодильнике с температурным режимом +2…8 °С. Исследование проводилось параллельно с тестированием по «шкале воспринимаемого стресса» на начальном этапе и в течение первого менструального цикла после окончания лечения. Женщины контрольной группы сдавали анализ один раз. Всего было проведено 1512 анализов.

2.6. Методы определения содержания гормонов в сыворотке крови (кортизол, ДГЭА-С, пролактин, ФСГ, ЛГ, ТТГ, Т3 свободный, Т4 свободный, антитела к тиреопероксидазе, АМГ)

Содержание гормонов в крови определялось методом твёрдофазного хемилюминесцентного иммуноанализа в лабораториях г. Самары («Инвитро», «Наука», «Гемотест», «Скайлаб»). Для анализа использовалась сыворотка крови.

Забор венозной крови осуществлялся на 2–5 день менструального кровотечения.

Перед забором крови, который проводился натощак, с 8 до 11 ч утра, пациенток просили соблюдать следующие правила:

– в течение 48 ч не принимать никакие лекарственные средства;

– на две недели исключить гормоносодержащие препараты (по согласованию с лечащим врачом);

– в течение 3 часов не курить;

– в течение 24 ч не употреблять алкоголь, исключить физические и эмоциональные нагрузки.

Перед забором крови в течение 15 мин женщину просили посидеть спокойно в лабораторном отделении.

Референсные значения содержания гормонов в сыворотке крови представлены в табл. 7.

Таблица 7 – **Референсные значения исследуемых гормонов**

Название гормона	Диапазон нормальных значений (2–5 день цикла)	Единицы измерения
Т3 (трийодтиронин свободный)	3,0–5,6	пмоль/л
Т4 (тироксин свободный)	10–25	пмоль/л
Ат-ТГ (антитела к тиреопероксидазе)	< 35	МЕ/мл
ТТГ (тиреотропный гормон)	0,35–4,94	мкМЕ/л
АМГ (антимюллеров гормон)	18–25 лет – 0,96–13,34; 26–30 лет – 0,17–7,37; 31–35 лет – 0,07–7,35; 36–40 лет – 0,03–7,15; 41–46 лет – 0–3,27	нг/мл
ПРЛ (пролактин)	102–496	мкМЕ/мл
ФСГ (фолликулостимулирующий гормон)	3,5–12,5	мМЕ/мл
ЛГ (лютеинизирующий гормон)	2,4–12,6	мМЕ/мл
Кортизол в крови	101,2–535,7	нмоль/л
ДГЭА-С в крови	2700–13900	нмоль/л
Кортизол в слюне	Утро (08:00–10:00) < 20,3 День (16:00–20:00) < 6,94 Вечер (23:30–00:30) < 7,56	нг/мл
ДГЭА в слюне	38,6–567,0	пг/мл

Полученные результаты в основной группе сравнивались с показателями контрольной группы. Статистические расчеты осуществлялись с учетом используемых единиц измерения. Также проводилось сравнение результатов лабораторных исследований до и после лечения женщин основной группы. Всего было выполнено 1344 анализа сыворотки крови.

2.7. Методы оценки менструального цикла (PdG-тесты)

Для оценки овуляции всем женщинам нами было предложено использовать PdG-тесты (или тесты на прегнандиол), которые являются медицинскими устройствами для домашнего использования и подтверждают наступление овуляции путем обнаружения в моче метаболита прогестерона.

В отличие от тестов на лютеинизирующий гормон (ЛГ), предсказывающих овуляцию, PdG-тесты подтверждают, что она действительно произошла, так как уровень прогестерона и его метаболита PdG значительно повышается только после выхода яйцеклетки. Использование этих тестов особенно ценно для женщин с нерегулярным циклом, поскольку биохимическое подтверждение овуляции является ключевым этапом при оценке фертильности. Согласно клиническим исследованиям, PdG-тесты демонстрируют высокую диагностическую точность [83].

Для получения надежного результата, отражающего уровень прогестерона в крови, женщинам было рекомендовано использовать первую утреннюю мочу, так как в ней концентрация метаболита более стабильна.

Таким образом, PdG-тесты являются неинвазивной, удобной и научно обоснованной альтернативой анализу крови на прогестерон для женщин, желающих контролировать свою овуляторную функцию.

Тесты в основной группе использовались до и после лечения. Всего было проанализировано 228 PdG -тестов для определения состояния репродуктивной системы.

2.8. Методы статистической обработки полученных результатов

Все полученные в результате обследования женщин выделенных групп данные фиксировались в электронных таблицах Excel, объединялись и обрабатывались при помощи программы медицинской статистики MedCalc (версия 15.2) и стандартных формул в Excel.

Размер выборки определялся с помощью калькулятора (https://medstatistic.ru/calculators/calcsize.html). Мощность исследования соответствовала диссертационным требованиям и составила 0,8.

Для сравнения количественных показателей использовался критерий Манна – Уитни (U). Все количественные данные были представлены в виде медианы и квартилей: Me (Q1–Q3).

Для сравнения качественных показателей применялся критерий χ^2 Пирсона для произвольных таблиц. Статистически значимыми различия считались при p-value < 0,05.

Для оценки факторов риска использовался метод отношения шансов с 95 % ДИ. Связи между выделенными признаками рассчитывали и оценивали посредством корреляционного анализа Спирмена.

Предсказательная ценность маркеров стресса в прогнозировании развития хронической ановуляции и оценке эффективности проводимого лечения определялась при помощи ROC-анализа. В зависимости от площади AUC под ROC-кривой оценивалось качество прогностической модели: 0,9–1,0 – отличное качество модели; 0,8–0,9 – очень хорошее качество модели; 0,7–0,8 – хорошее; 0,6–0,7 – среднее и 0,5–0,6 – неудовлетворительное качество прогностической модели.

Описание полученных результатов производилось в соответствии с ГОСТ Р 50779.10-2000 «Статистические методы. Вероятность и основы статистики. Термины и определения».

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО, КЛИНИЧЕСКОГО И ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП

Поскольку ХА является диагнозом исключения, всем женщинам до включения в настоящее исследование было проведено общеклиническое обследование в поликлинических условиях, все пациентки основной группы были проконсультированы эндокринологом, кардиологом и другими профильными специалистами в зависимости от клинической картины заболевания и жалоб. У всех женщин основной группы были исключены другие причины нарушения репродуктивной оси.

3.1. Клиническая психологическая характеристика и оценка степени хронического стресса, основанная на определении биомаркеров стресса у женщин групп сравнения

При первичном обращении все женщины основной группы предъявляли жалобы на нарушение менструального цикла по типу опсоменореи и/или олигоменореи, развившейся в последние 1–2 года, а также бесплодия.

Сведения о сопутствующих гинекологических заболеваниях отражены на рис. 2.

Рассматривая сопутствующую гинекологическую патологию, которая могла влиять на характер менструального цикла, отметим, что только по таким нарушениям, как спайки в малом тазу и синдром предменструального напряжения (СПМН), была получена статистически значимая разница в показателях ($\chi^2 = 4{,}930$, $p = 0{,}027$ и $\chi^2 = 33{,}868$, $p < 0{,}0001$ соответственно). По спайкам в малом тазу лидировала основная группа женщин, пациенток с СПМН было больше в контрольной группе. По остальным нозологическим формам статистически значимых различий выявлено не было.

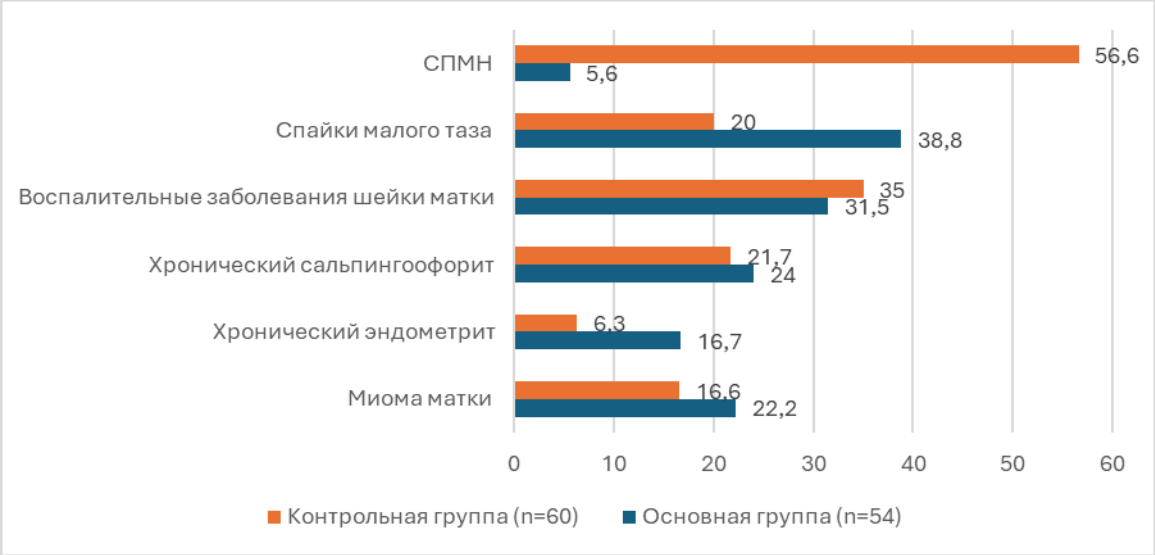


Рисунок 2 – **Сопутствующая гинекологическая патология у женщин сравниваемых групп (в % от общего числа женщин в группе)**

Отметим, что наличие СПМН косвенно свидетельствует о наличии овуляторных циклов, которых не наблюдалось у пациенток основной группы. Что касается спаечного процесса, то он мог быть результатом как хирургических вмешательств в анамнезе, так и перенесенных инфекционных заболеваний органов малого таза. Подтвержденная связь хронического стресса с развитием универсальной воспалительной реакции организма [167, 198] обосновывает высокую вероятность возникновения спаечного процесса у пациенток основной группы.

Далее нами были проанализированы имеющиеся сопутствующие соматические заболевания, которые также могли влиять на репродуктивную функцию (рис. 3).

Рассматривая структуру сопутствующей соматической патологии, отметим, что в основной группе было статистически значимо больше пациенток с заболеваниями нервной системы ($\chi^2 = 11{,}03$; $p < 0{,}001$), доброкачественными новообразованиями молочных желез, преимущественно фиброзно-кистозной мастопатией ($\chi^2 = 13{,}037$; $p < 0{,}001$); кожными заболеваниями ($\chi^2 = 4{,}983$; $p = 0{,}026$) и гипотиреозом ($\chi^2 = 8{,}577$; $p = 0{,}004$). Все перечисленные заболевания имеют доказанную непосредственную связь с воздействием на организм

хронического стресса: развитие гипотиреоза и изменение уровня пролактина приводит к нарушению структуры молочных желез [18, 86, 99]; изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера, физиологии сосудов головного мозга и структуры мозга влечет за собой появление неврологических дисфункций [200].

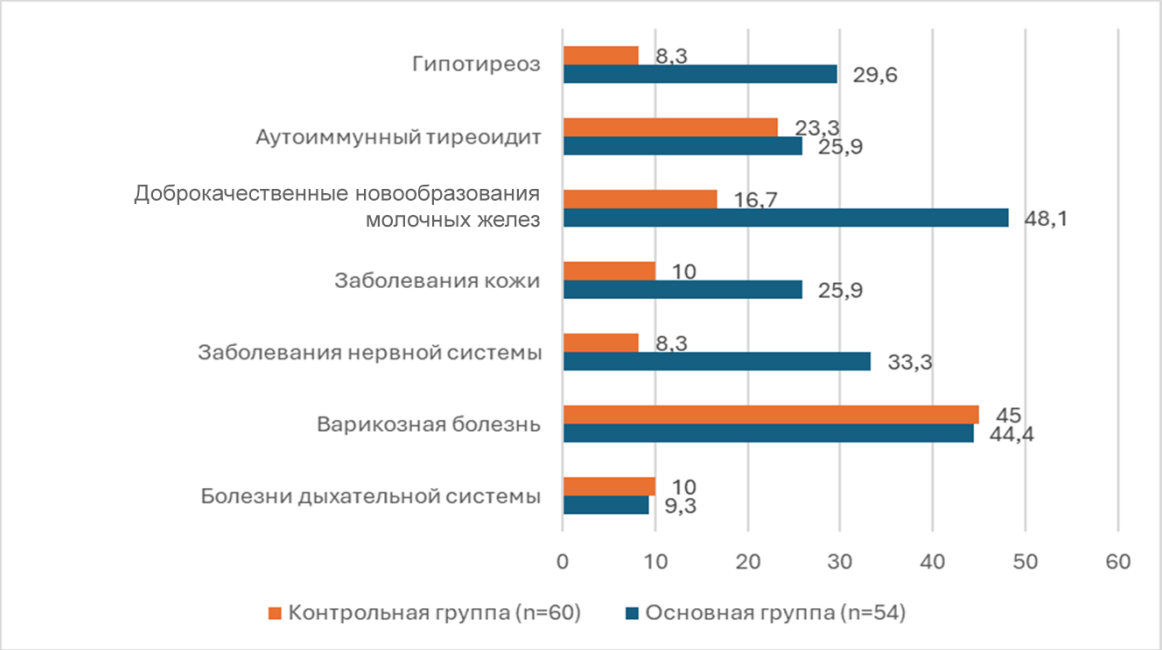


Рисунок 3 – **Структура экстрагенитальной патологии в сравниваемых группах (в % от общего числа женщин в группе)**

Для унификации показателей и персонифицированной оценки воздействия стресса на организм конкретной женщины мы воспользовались модифицированной «шкалой воспринимаемого стресса-10» (PSS-10) [1], позволяющей оценить степень воздействия стресса в баллах. Результаты обследования показали, что в основной группе уровень стресса оценивался в среднем в 32 (28–35) балла, в группе сравнения – в 18,5 (14,7–24) балла ($U = 73{,}00$; $Z = -8{,}788$; $p < 0{,}001$).

В основной группе пациенток с низким уровнем стресса не было, стресс средней степени отмечался у 9,3 % женщин, у остальных уровень стресса был высоким. В контрольной группе высокий уровень стресса не был зарегистрирован, умеренный стресс определялся у 18,3 % женщин, у остальных уровень стресса был низким ($\chi^2 = 77{,}345$; $p < 0{,}001$) (рис. 4).

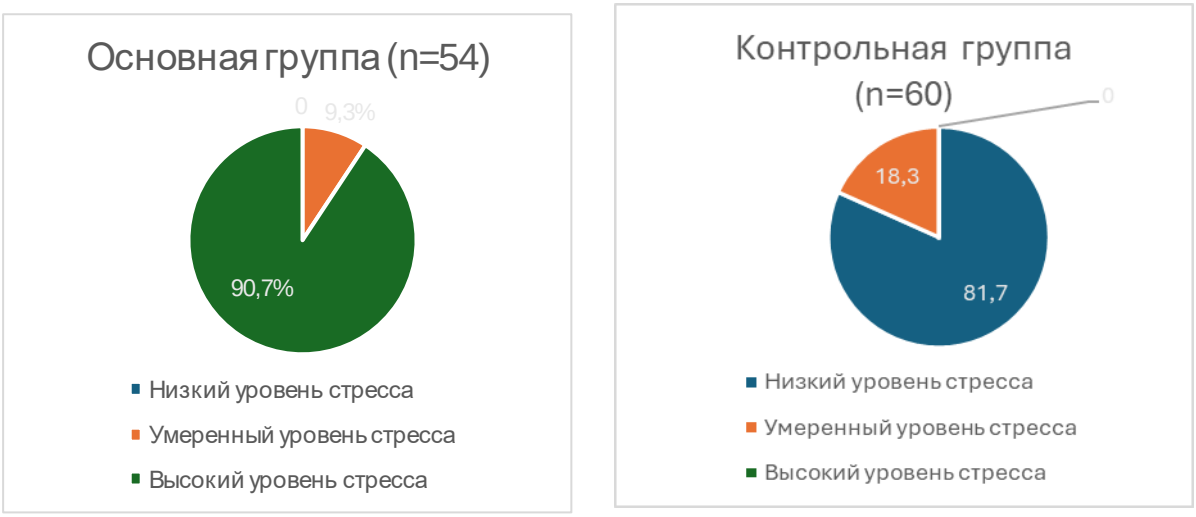


Рисунок 4 – **Выраженность стресса у женщин сравниваемых групп (в % от числа женщин в группах)**

Далее нами были проанализированы уровни кортизола и ДГЭА (биомаркеров стресса) в слюне и в крови (табл. 9).

Таблица 9 – **Показатели суточной динамики кортизола и ДГЭА в слюне и кортизола и ДГЭА-С в крови женщин до лечения (медиана Me, интерквартильный размах показателя [Q1–Q3])**

Показатель	Me [Q1–Q3]		U	Z	p
	Основная группа (n = 54)	Контрольная группа (n = 60)			
Кортизол (нг/мл) 7–9 ч	8,97 [7,28–11,04]	5,15 [2,50–7,63]	512,00	-6,288	< 0,0001
Кортизол (нг/мл) 11–13 ч	8,97 [7,28–11,04]	1,83 [1,05–2,46]	0,00	-9,194	< 0,0001
Кортизол (нг/мл) 15–17 ч	4,53 [3,89–5,19]	1,12 [0,6–1,64]	0,00	-9,194	< 0,0001
Кортизол (нг/мл) 22–24 ч	4,17 [3,40–5,03]	0,52 [0,27–0,74]	0,00	-9,194	< 0,0001
Кортизол – полдень (нг/мл)	3,63 [3,09–4,11]	1,18 [0,58–1,95]	1,50	-9,185	< 0,0001
ДГЭА (пг/мл) 7–9 ч	302,4 [220,8–366,9]	202,65 [88,6–416,25]	1299,00	-1,822	0,0685
ДГЭА (пг/мл) 11–13 ч	282,5 [193,6–351,2]	221,5 [111,9–417,45]	1454,00	-0,942	0,3462

Окончание таблицы 9

Показатель	Me [Q1–Q3]		U	Z	p
	Основная группа (n = 54)	Контрольная группа (n = 60)			
ДГЭА (пг/мл) 15–17 ч	295,34 [221,4–353,5]	213,3 [96,5–404,1]	1360,00	-1,476	0,1401
ДГЭА (пг/мл) 22–24 ч	285,8 [203,5–382,0]	213,1 [108,1–408,93]	1354,00	-1,510	0,1312
ДГЭА – полдень (пг/мл)	298,02 [198,9–419,9]	205,35 [114,65–413,9]	1237,00	-2,174	0,0297
ДГЭА/кортизол (нг/мл) * 1000 (В/А*1000)	81,52 [59,54–113,68]	179,41 [81,25–589,07]	906,00	-4,052	0,0001
Кортизол (нмоль/л)	294,9 [218,4–367,8]	285,2 [237,4–327,4]	1500	-0,68	= 0,496
ДГЭА-С (нмоль/л)	5200 [7200–9100]	8300 [7200–9700]	800	-4,65	< 0,0001
ДГЭА-С/ кортизол в крови	19,88 [14,61–33,78]	30,48 [21,41–38,14]	910	-4,03	< 0,0001

Значимые различия были получены по содержанию кортизола практически во всех пробах. Что касается ДГЭА, то статистически выше показатели основной группы были в 7–9 ч утра – 302,4 (220,8–366,9) пг/мл, тогда как в контрольной группе в это время они составляли 202,65 (88,6–416,25) пг/мл (p = 0,0685), а в полдень – 298,02 (198,9–419,9) и 205,35 (114,65–413,9) пг/мл соответственно (p = 0,0297).

Динамика медианного содержания кортизола и ДГЭА – биомаркеров стресса – в течение суток отражена на рис. 5.

Анализируя полученные результаты, отметим, что медианные величины содержания кортизола, независимо от времени забора пробы, не выходили за референсные значения лаборатории. Однако динамика содержания гормона в течение суток значительно отличалась у женщин с ХА и пациенток контрольной группы. В обеих группах наибольшее значение кортизола фиксировалось в первые часы после пробуждения – в 7–9 часов, показатели составляли 8,97 (7,28–11,04) нг/мл в основной группе и 5,15 (2,50–7,63) нг/мл в контрольной, p < 0,0001.

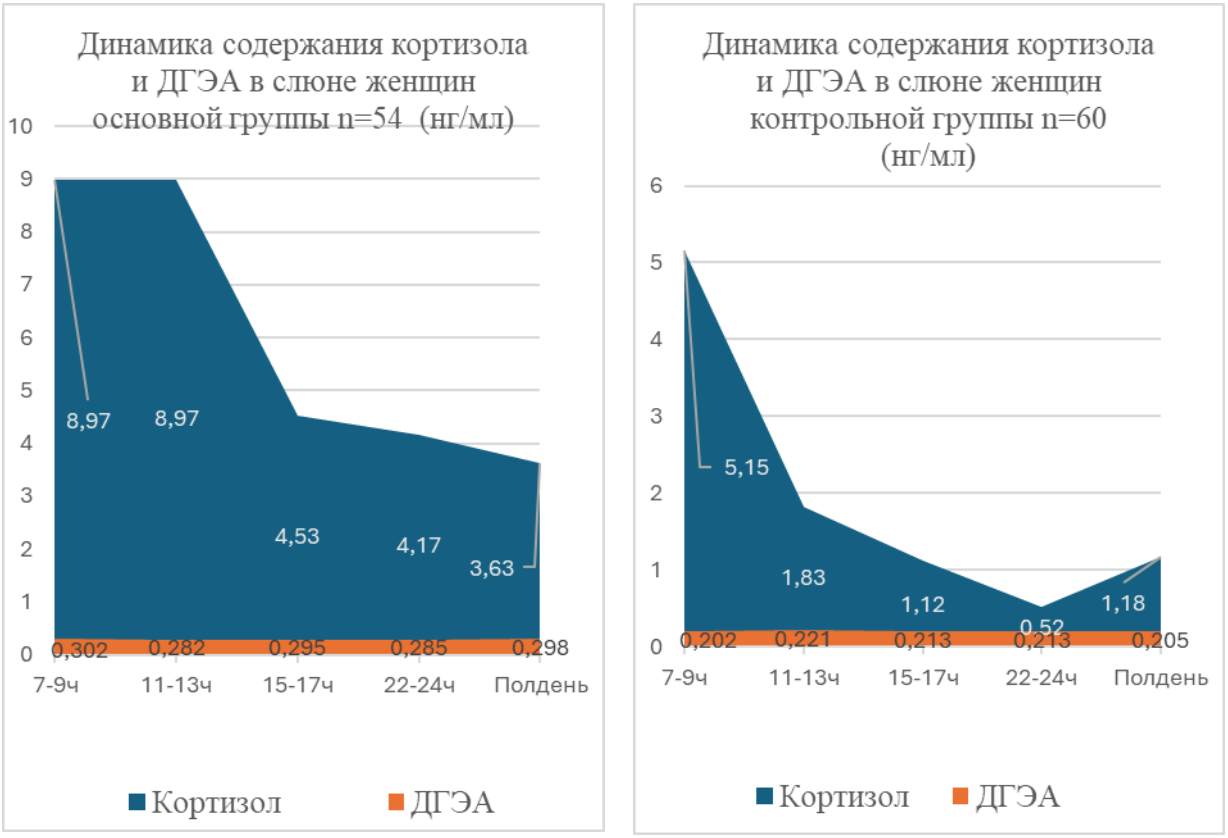


Рисунок 5 – **Суточная динамика содержания кортизола и ДГЭА в слюне женщин сравниваемых групп (в нг/мл)**

Далее динамика в сравниваемых группах существенно различалась. Если в контрольной группе в 11–13 ч уровень кортизола снижался почти в 3 раза и составлял 1,83 [1,05–2,46] нг/мл, то в основной группе в этот период времени данный показатель оставался практически без изменений и только к 15–17 ч снижался до 4,53 [3,89–5,19] нг/мл. Наименьшая концентрация кортизола в контрольной группе фиксировалась в 22–24 ч – 0,52 [0,27–0,74] нг/мл, между тем в основной группе в то же время значения кортизола оставались достаточно высокими – 4,17 [3,40–5,03] нг/мл ($p < 0,0001$).

Что касается уровня кортизола в крови, то статистически значимых различий в группах получено не было: в основной группе его содержание составляло в среднем 294,9 [218,4–367,8] нмоль/л, в контрольной группе – 285,2 [237,4–327,4] нмоль/л ($p = 0,496$). В отношении ДГЭА-С ситуация была совершенно иной. Несмотря на то, что все показатели содержания ДГЭА-С в крови не выходили за рамки референсных лабораторных значений, в основной группе

его содержание составляло 5200 [7200–9100] нмоль/л, а в контрольной – 8300 [7200–9700] нмоль/л ($p < 0,001$). Таким образом, содержание ДГЭА-С в крови женщин основной группы статистически значимо меньше.

Заслуживало внимания соотношение ДГЭА-С/кортизол в крови, которое составило в основной группе 19,88 [14,61–33,78], а в контрольной группе – 30,48 [21,41–38,14], $p < 0,001$.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что гормоны надпочечников женщин с ХА предсказуемо реагируют на психосоциальный стресс, однако следует рассмотреть вопросы, касающиеся клинической реализации стресса при одинаковых баллах по шкале воспринимаемого стресса PSS в контрольной и основной группе.

Далее нами была предпринята попытка дифференцировать изменения биомаркеров в зависимости от степени выраженности стресса. Что касается высокого уровня стресса, определяемого по баллам PSS, то тут результаты предсказуемы. А вопросы влияния умеренного стресса на содержание ДГЭА-С и кортизола (и, как следствие, на регуляцию репродуктивной оси) требуют отдельного рассмотрения.

Как было указано выше, умеренный стресс регистрировался по шкале PSS у 9,3 % пациенток с ХА и у 18,3 % женщин контрольной группы. В основной группе медианное число баллов по шкале PSS у пациенток *со средним уровнем воспринимаемого стресса* составило 18 [16–18], в контрольной группе – 18,5 [15,5–23,5], $p = 0,246$.

Для сравнения мы проанализировали медианные показатели содержания кортизола у женщин со средним уровнем стресса в обеих группах (рис. 6).

Полученные результаты свидетельствовали о том, что средние значения содержания кортизола в основной группе почти в 3 раза выше, чем в контрольной группе. Значимое для формирования стрессового ответа организма второе определение уровня кортизола в основной группе показывало, что после пробуждения пациентки концентрация кортизола практически не менялась.

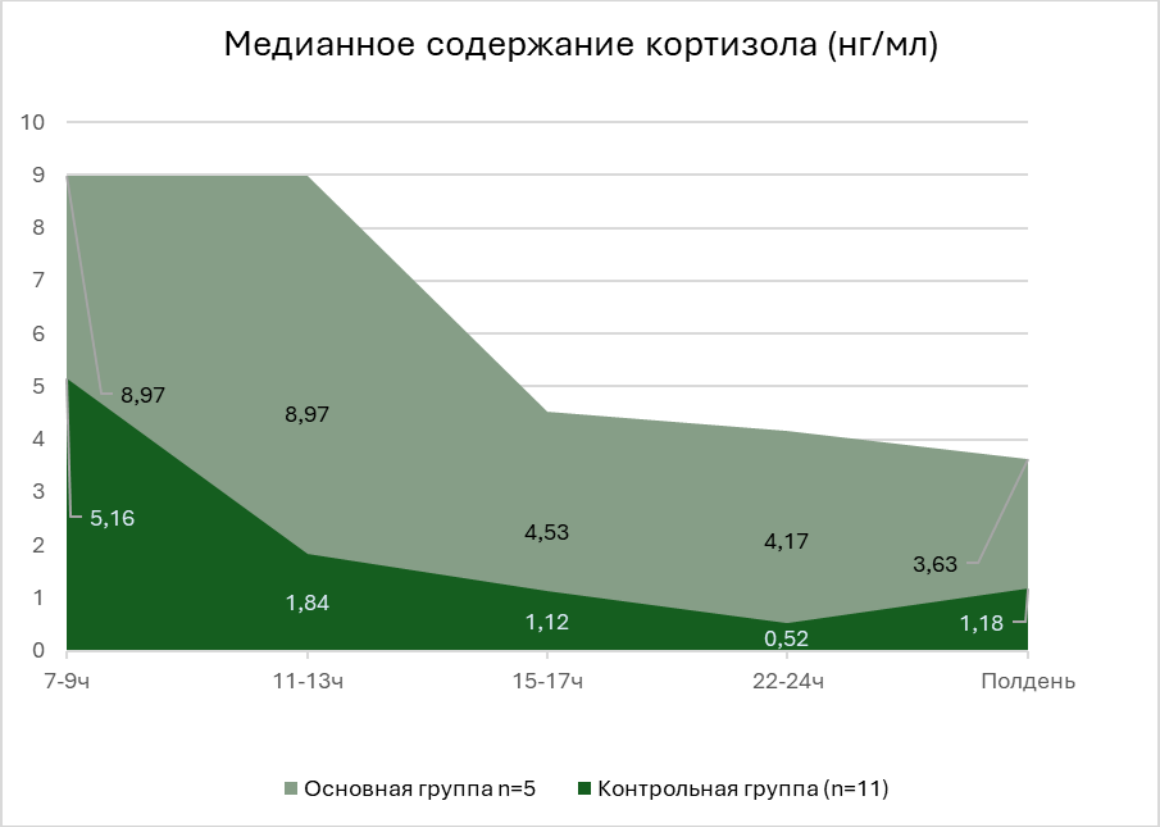


Рисунок 6 – **Суточная динамика кортизола в слюне женщин сравниваемых групп со средним уровнем воспринимаемого стресса (в нг/мл)**

В 7–9 ч медианная концентрация кортизола составляла 8,97 [7,29–11,04] нг/мл, в 11–13 ч – 8,97 [7,29–11,04] нг/мл, то есть снижения показателя в основной группе не было. Далее изменение уровня кортизола у пациенток с ХА соответствовало динамике показателей контрольной группы, хотя медианные значения в основной группе были статистически значимо выше, что указывало на напряженную работу симпато-адреналовой системы.

Результаты исследования динамики медианных значений ДГЭА приведены на рис. 7.

Результаты анализа показателей ДГЭА в динамике (в течение суток) у женщин со средним уровнем воспринимаемого стресса по шкале PSS представлены ниже (табл. 10).

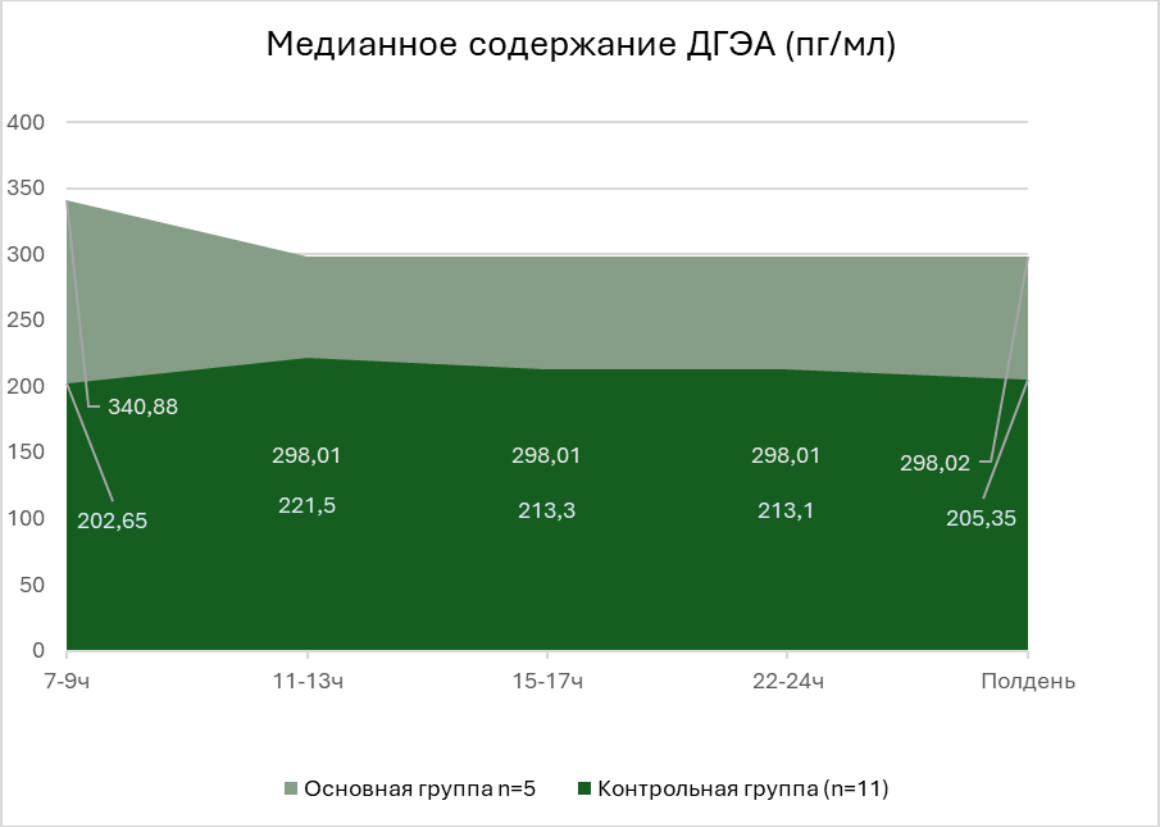


Рисунок 7 – **Суточная динамика содержания ДГЭА в слюне женщин сравниваемых групп со средним уровнем воспринимаемого стресса (в пг/мл)**

Таблица 10 – **Сравнение показателей ДГЭА у женщин со *средним уровнем* воспринимаемого стресса по шкале PSS (медиана Me, интерквартильный размах показателя [Q1–Q3])**

Показатель	Me [Q1–Q3]		U	Z	p
	Основная группа (n = 5)	Контрольная группа (n = 11)			
ДГЭА в 7–9 ч (пг/мл)	464,91 [328,12–508,34]	432,1 [74,8–502,9]	17,0	-0,64	0,522
ДГЭА в 11–13 ч (пг/мл)	318,84 [268,81–373,75]	192,5 [142,9–458,2]	16,0	-0,73	0,645
ДГЭА в 15–17 ч (пг/мл)	318,84 [268,81–373,75]	128,4 [63,7–492,7]	13,0	-1,17	0,242
ДГЭА в 22–24 ч (пг/мл)	245,76 [154,74–414,39]	263,8 [165,8–423,9]	21,0	-0,11	0,916
ДГЭА в полдень (пг/мл)	259,94 [146,89–384,0]	254,6 [143,9–412,8]	21,0	-0,11	0,916
ДГЭА/К (соотношение)	66,69 [40,48–102,4]	431,53 [79,22–1058,46]	4,0	-2,18	0,029
Кортизол (кровь)	418 [172,0–464,85]	237,4 [142,7–294,9]	18	-10,8	= 0,28

Окончание таблицы 10

Показатель	Me [Q1–Q3]		U	Z	p
	Основная группа (n = 5)	Контрольная группа (n = 11)			
ДГЭА-С (кровь)	5100 [4450–6850]	9100 [6800–11200]	7,5	-2,22	= 0,024
ДГЭА-С/кортизол (кровь)	12,75 [9,72–39,71]	48,11 [28,64–62,64]	10	-1,98	= 0,048

Рассматривая показатели ДГЭА у женщин со средним уровнем воспринимаемого стресса по шкале PSS, отметим, что статистически значимые различия были получены только по соотношению ДГЭА/кортизол (p = 0,029). Что касается суточной динамики, то, несмотря на достаточно высокую вариабельность показателей как в основной группе, так и в контрольной, достоверных различий не регистрировалось.

Особого внимания заслуживает соотношение ДГЭА-С/кортизол в крови. В основной группе этот показатель составил 12,75 [9,72–39,71], в контрольной – 48,11 [28,64–62,64], p = 0,048. При этом показатель эффекта терапии по шкале Коэна составил r = 0,495, что отражает практическую важность и возможность использовать указанное значение для прогнозирования клинического влияния стресса на развитие ФА.

Полученные результаты обосновывают значимость кортизола в диагностике ответа женского организма в стрессовых ситуациях, в то время как определение ДГЭА необходимо для оценки адаптационного потенциала организма (повышенное соотношение ДГЭА/кортизол указывает на истощение резервных возможностей организма в ответ на хронический стресс).

Далее нами был проведен корреляционный анализ, позволяющий определить наличие связи между количеством баллов по шкале PSS и динамикой уровней кортизола и ДГЭА.

Рассматривая соотношение показателей кортизола и данных PSS в основной группе, отметим, что между изучаемыми параметрами была установлена статистически значимая слабая обратная корреляционная связь, что подтверждается как коэффициентом Пирсона (r = -0,34, p = 0,012), так и коэффициен-

том Спирмена (ρ = -0,34, p = 0,013). В контрольной группе никакой статистически значимой связи между рассматриваемыми параметрами выявлено не было: коэффициент корреляции Пирсона r = -0,01, p = 0,94, коэффициент Спирмена ρ = -0,02, p = 0,89.

Между ДГЭА и баллами по шкале PSS в основной группе значимой корреляционной связи обнаружено не было: коэффициент Пирсона r = -0,106 (p = 0,445), коэффициент Спирмена ρ = -0,138 (p = 0,321). В то же время в контрольной группе между концентрацией ДГЭА и баллами PSS отмечалась статистически значимая умеренная обратная связь, что подтверждается как линейной корреляцией Пирсона (r = -0,388; p = 0,002), так и ранговой корреляцией Спирмена (ρ = -0,388; p = 0,002).

Полученные в контрольной группе результаты подтверждают компенсаторную роль ДГЭА в формировании ответа на воспринимаемый стресс, при котором умеренное повышение содержания кортизола сопровождается адекватным повышением уровня ДГЭА.

Таким образом, исследования динамики концентрации биомаркеров хронического стресса в слюне свидетельствовали о том, что:

1. Содержание кортизола в слюне имеет статистически значимую корреляционную связь со степенью тяжести хронического стресса и показатели кортизола более информативны для верификации стадии хронического стресса, чем значение ДГЭА.

2. Соотношение ДГЭА/К (как в слюне, так и в крови) является маркером истощения адаптационных резервов организма женщин со средним уровнем воспринимаемого стресса по шкале PSS.

3. Динамика продукции кортизола в слюне у женщин с ХА отличается от динамики таковой в контрольной группе даже при одинаковой степени воспринимаемого стресса, определяемой по шкале PSS.

4. У женщин с ХА не происходит снижения уровня кортизола днем, и его содержание остается достаточно высоким – в 2–3 раза выше, чем у женщин контрольной группы.

5. Для подтверждения влияния хронического стресса на развитие ХА необходимо исследование суточной динамики уровня кортизола в слюне.

Далее нами были рассмотрены показатели верификации диагноза ХА и проведен сравнительный анализ изменения концентрации гипофизарных гормонов с целью подбора персонифицированной терапии, о чем подробно говорится в следующей подглаве.

3.2. Верификация диагноза и результаты обследования пациенток сравниваемых групп. Обоснование терапии

Для обоснования лечения и верификации ановуляции нами были проведены тесты функциональной диагностики с оценкой в баллах, скрининговое УЗИ и оценивался уровень АМГ как показателя овариального резерва всех женщин, вошедших в исследование (табл. 11).

Таблица 11 – **Показатели фертильности у женщин сравниваемых групп до лечения (медиана Me, интерквартильный размах показателя [Q1–Q3])**

Показатель	Me [Q1–Q3]		U	Z	p
	Основная группа (n = 54)	Контрольная группа (n = 60)			
Объем яичников ($см^3$)	3,68 [2,89–4,39]	6,0 [3,83–7,89]	713	5,24339	< 0,0001
М-эхо (в мм)	3,22 [2,88–3,63]	6,01 [5,68–6,58]	0,00	9,19073	< 0,0001
Тесты функциональной диагностики (баллы)	3 [2–4]	11 [8–12]	0,00	9,19073	< 0,0001
АМГ (нг/мл)	2,01 [1,7–2,3]	5,1 [3,9–6,1]	0,00	-9,194	< 0,0001

Рассматривая объем яичников и величину М-эхо, отметим, что в основной группе до проведенного лечения данные показатели были статистически достоверно ниже, чем в контрольной: объем яичников составлял 3,68 [2,89–4,39] $см^3$ против 6,0 [3,83–7,89] $см^3$ ($p < 0,0001$); М-эхо – 3,22 [2,88–3,63] мм против 6,01 [5,68–6,58] мм соответственно ($p < 0,0001$). Малые объем яичников и величина М-эхо косвенно свидетельствуют о недостаточности яичников, что подтверждается тестами функциональной диагностики: при проведении тести-

рования в 100 % случаев в основной группе была выявлена ановуляция на фоне эстрогеновой недостаточности.

Отметим, что при этом овариальный резерв у всех женщин в обеих группах был сохранен и, несмотря на статистически значимо более низкий уровень АМГ в основной группе (2,01 [1,7–2,3] нг/мл) по сравнению с контрольной группой (5,1 [3,9–6,1] нг/мл), показатели соответствовали норме для определенного репродуктивного периода, что дополнительно подтверждало гипофизарное происхождение яичниковой недостаточности.

Показатели содержания гипофизарных гормонов и гормонов щитовидной железы представлены в табл. 12.

Таблица 12 – **Показатели содержания гипофизарных и тиреоидных гормонов женщин сравниваемых групп до лечения (медиана Me, интерквартильный размах показателя [Q1–Q3])**

Показатель	Me [Q1–Q3]		U	Z	p
	Основная группа (n = 54)	Контрольная группа (n = 60)			
ТТГ (мкМЕ/л)	4,36 [4,09–4,76]	1,93 [0,84–3,2]	0,50	-9,191	< 0,0001
Т3 св. (пмоль/л)	4,55 [4,2–4,9]	4,5 [3,6–5,1]	1518,50	-0,576	= 0,5646
Т4 св. (пмоль/л)	9,4 [9,09–9,8]	14,4 [11,27–18,5]	247,00	-7,792	< 0,0001
АТ-ТПО (МЕ/мл)	73,7 [50,46–92,2]	22,4 [13,2–35,7]	112,00	-8,558	< 0,0001
ПРЛ (мкМЕ/мл)	654,62 [598,87–687,13]	408,6 [307,5–515,0]	47,00	-8,927	< 0,0001
ФСГ (мМЕ/мл)	2,48 [0,82–3,84]	3,4 [1,89–4,79]	1094,00	-2,985	= 0,0028
ЛГ (мМЕ/мл)	2,92 [1,2–4,8]	3,8 [2,2–5,9]	1176,00	-2,520	= 0,0117

В основной группе уровни ТТГ и пролактина были статистически значимо выше, чем в контрольной группе, хотя у подавляющего большинства женщин в обеих группах показатели не выходили за рамки референсных значений

лаборатории. Так, в основной группе медианное значение ТТГ 4,36 [4,09–4,76] мкМЕ/л, в контрольной группе – 1,93 [0,84–3,2] мкМЕ/л ($p < 0,0001$), содержание пролактина – 654,62 [598,87–687,13] мкМЕ/мл и 408,6 [307,5–515,0] мкМЕ/мл соответственно ($p < 0,0001$). Вместе с тем проведенные для дифференциации гипотиреоза исследования функции щитовидной железы показали, что в основной группе медианное значение свободного Т3 составляло 4,55 [4,2–4,9] пмоль/л, в контрольной группе – 4,5 [3,6–5,1] пмоль/л ($p = 0,5646$), свободного Т4 – 9,4 [9,09–9,8] пмоль/л и 14,4 [11,27–18,5] пмоль/л соответственно ($p < 0,0001$). Показатели АТ-ТПО составляли 73,7 [50,46–92,2] МЕ/мл и 22,4 [13,2–35,7] МЕ/мл соответственно ($p < 0,0001$).

С учетом отсутствия подтверждения дисфункции щитовидной железы по медианным значениям нами проводилась персонифицированная диагностика, в процессе которой было выявлено, что в основной группе субклиническим гипотиреозом страдали 29,6 % пациенток, в группе контроля – 8,3 % ($\chi^2 = 8,577$; $p < 0,004$). Кроме того, была установлена умеренная положительная корреляционная связь между ФА и наличием субклинического гипотиреоза: коэффициент корреляции Спирмена $rs = 0,533$, $p < 0,01$.

Что касается аутоиммунного тиреоидита (АИТ), то в основной группе женщин с таким диагнозом было 48,1 %, в группе контроля – 23,3 % ($\chi^2 = 7,684$; $p < 0,006$). Это тоже указывало на заметную положительную связь между ФА и АИТ.

Таким образом, несмотря на нормальные значения гормонов щитовидной железы и пролактина в сыворотке крови, у женщин основной группы была выявлена умеренная корреляционная связь между нарушениями функции щитовидной железы и наличием ХА

Отметим, что всем женщинам с диагностированным субклиническим гипотиреозом до проведения ЗГТ и других видов терапии был назначен левотироксин, дозировки и длительность приема препарата контролировалась эндокринологом до достижения целевого уровня ТТГ < 2,5 мкМЕ/мл.

В ходе определения уровня ФСГ и ЛГ нами были также получены статистически значимые различия: медианные значения ФСГ в основной группе составили 2,48 [0,82–3,84] мМЕ/мл, в контрольной группе – 3,4 [1,89–4,79] мМЕ/мл ($p = 0,0028$), показатели содержания ЛГ – 2,92 [1,2–4,8] мМЕ/мл и 3,8 [2,2–5,9] мМЕ/мл соответственно ($p = 0,0117$). В основной группе значения были статистически значимо ниже, чем в контрольной, что подтверждало наличие гипофизарного звена патогенеза хронической ановуляции.

Подводя итоги исследования, отметим, что у женщин наиболее заслуживающим внимание является средний уровень воспринимаемого стресса, но при одинаковом количестве баллов по шкале ПСС организм клинически по-разному проявляет свои адаптационные возможности.

Значимым маркером истощения адаптационных возможностей организма у женщин, подверженных хроническому стрессовому влиянию, может служить соотношение ДГЭА/К (как в слюне, так и в крови). Однако использоваться этот маркер может только в совокупности с определением тиреоидной реакции на стресс и подтверждением гипофизарной причины снижения овариального резерва. Прогностические модели развития ХА у женщин, подверженных длительному стрессу, а также прогноз восстановления репродуктивной функции после лечения подробно рассмотрены в следующей главе.

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН СРАВНИВАЕМЫХ ГРУПП И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕАЛИЗАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

4.1. Результаты психологического тестирования, и определения гормональных маркеров хронического стресса

После установления диагноза и оценки уровня воспринимаемого стресса по шкале PSS все женщины основной группы были проконсультированы психологом и каждой из них была назначена персонифицированная терапия, которая включала когнитивно-поведенческую терапию, терапию принятия и ответственности, модификацию образа жизни с ограничением в рационе питания кофеина и алкоголя. После выявления дефицита микроэлементов и витаминов каждой женщине индивидуально подбирались микронутриенты и витаминные комплексы.

Укажем, что ни у одной пациентки не было диагностировано тревожных, обсессивно-компульсивных или посттравматических стрессовых расстройств, лечение которых подразумевало назначение специфических препаратов (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина).

Параллельно с психотерапевтической коррекцией и регуляцией образа жизни проводилось лечение ХА, которое включало двухфазные препараты заместительной терапии, содержащие 2 мг 17β-эстрадиола и 10 мг дидрогестерона или 2 мг эстрадиола валерата и гестагеновый компонент, который подбирался индивидуально: 0,5 мг норгестрела, или 1 мг ципротерона ацетата, или 0,15 мг левоноргестрела.

Продолжительность лечения составляла 6 месяцев, после чего было проведено *повторное обследование* с балльной оценкой воспринимаемого стресса, гормонального профиля и определением возможности восстановления овуля-

ции. Отметим, что регулярный ритм менструаций был восстановлен у всех пациенток в течение 2-х месяцев.

В основной группе за 6 месяцев комплексного лечения удалось добиться восстановления овуляторного менструального цикла только у 61,1 % пациенток (33 женщины), остальным следовало продолжить терапию.

Ниже представлены результаты определения показателей фертильности в основной группе после лечения по сравнению с контрольной группой (табл. 13).

Таблица 13 – **Показатели фертильности у женщин сравниваемых групп после лечения (медиана Me, интерквартильный размах показателя [Q1–Q3])**

Показатель	Me [Q1–Q3]		U	Z	p
	Основная группа (n = 54)	Контрольная группа (n = 60)			
Объем яичников ($см^3$)	6,05 [4,5–7,6]	6,0 [3,83–7,89]	1329	-0,301	= 0,76
М-эхо (в мм)	6,04 [5,61–6,5]	6,01 [5,68–6,58]	1520	0,56467	= 0,58

Полученные результаты свидетельствовали о том, что медианные значения размеров яичников и величина М-эхо после лечения женщин в основной группе приблизились к аналогичным показателям в контрольной группе: 6,05 [4,5–7,6] $см^3$ и 6,0 [3,83–7,89] $см^3$ (p = 0,76); 6,04 [5,61–6,5] мм и 6,01 [5,68–6,58] мм (p = 0,58) соответственно. Кроме того, у 61,1 % пациенток основной группы (согласно проведенным PdG-тестам) восстановился регулярный овуляторный менструальный цикл, в связи с чем возник вопрос: какие параметры и по какой причине не восстановились у остальных женщин основной группы?

Для ответа на этот вопрос все женщины основной группы были разделены на 2 подгруппы: 1а (n = 21) – женщины с ановуляторными менструальными циклами и сохранившимися клиническими признаками ХА; 1б (n = 33) – женщины с восстановленным овуляторным менструальным циклом без признаков ХА после 6-месячной комплексной терапии.

Был проведен сравнительный анализ гормонального фона, уровня воспринимаемого стресса и оценены факторы, способные снижать эффективность терапии ХА.

Таблица 14 – **Антропометрическая характеристика женщин подгрупп 1а и 1б основной группы (медиана Me, интерквартильный размах показателя [Q1–Q3])**

Показатель	Me [Q1–Q3]		U-статистика	Z-статистика	p-value
	1а (n = 21)	1б (n = 33)			
Возраст	36 [29–37]	32 [32–38]	345	-0,42	0,674
Рост	166 [163–170]	167 [165–172]	312	-1,12	0,263
ИМТ	25,4 [23,1–27,5]	25,2 [22,5–28,3]	342	-0,18	0,857

Антропометрические показатели женщин основной группы с различным исходом лечения были сопоставимыми (табл. 14). Наиболее значимым из представленных показателей, которые могли влиять на исход терапии, считался ИМТ: в 1а подгруппе он составил 25,4 [23,1–27,5], в подгруппе 1б – 25,2 [22,5–28,3], p = 0,857. Однако статистической разницы между данными в подгруппах не отмечалось.

Далее нами был проведен анализ данных гинекологического анамнеза, сведений о гинекологической патологии, которая также могла оказать влияние на ответ репродуктивной системы на проведенное лечение (табл. 15).

Таблица 15 – **Анамнез гинекологической патологии женщин 1а и 1б подгрупп основной группы (абс. (%) от общего числа женщин в группе)**

Патология	1а (n = 21)	1б (n = 33)	χ^2	p
	N (%)	N (%)		
Миома матки	7 (33,3)	5 (15,2)	2,455	= 0,118
Мультифолликулярные яичники (по данным УЗИ)	16 (76,2)	19 (57,6)	1,950	0,163
Киста желтого тела	7 (33,3)	10 (30,3)	0,055	0,816
Аденомиоз	2 (9,5)	4 (12,1)	0,088	0,768
Гиперпролактинемия	4 (19,0)	3 (9,1)	1,128	0,289

Фолликулярная киста	6 (28,6)	11 (33,3)	0,135	0,714
ИППП	6 (28,6)	12 (36,4)	0,351	0,554
Хронический сальпингоофорит	5 (23,8)	8 (24,2)	0,001	0,972
Эндометрит	2 (9,5)	2 (6,1)	0,224	0,636
Воспалительная болезнь шейки матки	11 (52,4)	18 (54,5)	0,024	0,877
Эндометриоз наружный	4 (19,0)	5 (15,2)	0,140	0,709
Тазовые перитонеальные спайки	8 (38,1)	13 (39,4)	0,009	0,924
Киста бартолиновой железы	2 (9,5)	1 (3,0)	1,031	0,310

Данные гинекологического анамнеза не имели статистически значимых различий в выделенных подгруппах.

Было установлено, что на такие значимые состояния, как гиперпролактинемия, в 1а подгруппе указывали 4 (19,0 %) женщины, в подгруппе 1б – 3 (9,1 %) (χ^2 = 1,128, p = 0,289); на фолликулярные кисты яичников – 6 (28,6 %) и 11 (33,3 %) соответственно (χ^2 = 0,135, p = 0,714). Остальные анамнестические сведения о гинекологической патологии относились в большинстве случаев к воспалительному процессу, по поводу которого женщина успешно лечилась до момента вступления в исследование и который никак не влиял на особенности функционирования репродуктивной оси.

Анамнестические данные о перенесенных экстрагенитальных заболеваниях представлены в табл. 16.

Таблица 16 – **Соматическая патология в анамнезе женщин 1а и 1б подгрупп основной группы (абс. (%) от общего числа женщин в группе)**

Заболевания	1а (n = 21)	1б (n = 33)	χ^2	p
	N (%)	N (%)		
Детские инфекции	8 (38,1)	14 (42,4)	0,100	0,753
Частые ОРВИ	4 (19,0)	12 (36,4)	1,846	0,175
Хронический тонзиллит	2 (9,5)	7 (21,2)	1,262	0,262
Болезни органов дыхания	1 (4,8)	3 (9,1)	0,351	0,554
Болезни системы пищеварения	9 (42,9)	12 (36,4)	0,228	0,634

Варикоз вен малого таза	5 (23,8)	7 (21,2)	0,050	0,823
Заболевания нервной системы	5 (23,8)	8 (24,2)	0,001	0,972
Заболевания кожи	10 (47,6)	21 (63,6)	1,347	0,246
Заболевания почек и мочевыводящей системы	2 (9,5)	3 (9,1)	0,003	0,958
Доброкачественные новообразования молочных желез	5 (23,8)	14 (42,4)	1,950	0,163
Гипотиреоз	3 (14,3)	6 (18,2)	0,140	0,709
Гипертиреоз	2 (9,5)	2 (6,1)	0,224	0,636

Анализ перенесенных экстрагенитальных заболеваний также не показал значимых различий в подгруппах. Достаточно много женщин отмечало кожные заболевания: в 1а группе – 10 (47,6 %), в 1б группе – 21 (63,6 %) (χ^2 = 1,347, p = 0,246); болезни системы пищеварения: 9 (42,9 %) и 12 (36,4 %) (χ^2 = 0,228, p = 0,634); нервной системы: 5 (23,8 %) и 8 (24,2 %) (χ^2 = 0,001, p = 0,972) соответственно. На гипотиреоз указали 3 (14,3 %) пациентки подгруппы 1а и 6 женщин (18,2 %) подгруппы 1б (χ^2 = 0,140, p = 0,709), на гипертиреоз – 2 (9,55 %) и 2 (6,1 %) (χ^2 = 0,224, p = 0,636) соответственно. Кроме того, 4 (19,0 %) женщины подгруппы 1а и 12 (36,4 %) пациенток подгруппы 1б сообщали о частых ОРВИ (χ^2 = 1,846, p = 0,175), что косвенно свидетельствовало о состоянии иммунной системы.

Таблица 17 – **Хирургические вмешательства в анамнезе женщин 1а и 1б подгрупп основной группы (абс. (%) от общего числа женщин в группе)**

Хирургические вмешательства	1а (n = 21)	1б (n = 33)	χ^2	P
	N (%)	N (%)		
Пайпель-биопсия в анамнезе	4(19,0)	5 (15,2)	0,140	0,709
Тубэктомия	2 (9,5)	2 (6,1)	0,224	0,636
Цистэктомия	3 (14,3)	4 (12,1)	0,053	0,818
Частичная резекция яичника	1 (4,8)	3 (9,1)	0,351	0,554
Аппендэктомия	5 (23,8)	10 (30,3)	0,270	0,604

Анализ хирургических вмешательств, проведенных женщинам основной группы до назначения терапии и вступления в исследование, также не показал статистически значимых различий, которые могли бы указать на влияние того или иного вмешательства на эффективность восстановления овуляторного менструального цикла в процессе лечения (табл. 17).

Таким образом, результаты обработки анамнестических данных женщин основной группы свидетельствовали о том, что перенесенные гинекологические заболевания и соматическая патология не влияли на эффективность лечения стресс-ассоциированной хронической ановуляции, восстановление репродуктивной функции.

Далее нами были рассмотрены гормональные показатели и их динамика после проведенного лечения. Динамика содержания кортизола и ДГЭА в слюне женщин основной группы отражена в табл. 18.

Рассматривая полученные результаты, отметим, что у женщин основной группы с ановуляторными циклами после проведенного лечения концентрация практически всех фракций кортизола была статистически значимо выше, чем у женщин с восстановленной овуляцией. Наибольшие значения содержания кортизола в слюне были получены в вечерние часы: в подгруппе 1а медианные показатели кортизола в 15–17 ч составили 1,41 [0,63–1,82] нг/мл, в подгруппе 1б – 0,97 [0,52–1,64] нг/мл (p = 0,021), в 22–24 ч – 0,65 [0,29–0,84] нг/мл и 0,39 [0,23–0,75] нг/мл соответственно (p = 0,035).

Таблица 18 – **Суточная динамика содержания кортизола и ДГЭА в слюне женщин 1а и 1б основной группы (медиана Me, интерквартильный размах показателя [Q1–Q3])**

Показатель	Медиана [Q1–Q3]		U-статистика	p-value
	Группа 1а (n = 21)	Группа 1б (n = 33)		
Кортизол (нг/мл) в 7–9 ч	7,52 [3,07–9,11]	5,94 [2,47–7,68]	175	0,042
Кортизол (нг/мл) в 11–13 ч	2,33	1,67	168	0,028

	[1,08–2,87]	[0,81–2,56]		
Кортизол (нг/мл) в 15–17 ч	1,41 [0,63–1,82]	0,97 [0,52–1,64]	162	0,021
Кортизол (нг/мл) в 22–24 ч	0,65 [0,29–0,84]	0,39 [0,23–0,75]	158	0,015
Кортизол (нг/мл) – в полдень	1,62 [0,98–2,14]	1,31 [0,72–1,86]	172	0,035
ДГЭА (пг/мл) в 7–9 ч	312,4 [134,5–402,8]	189,2 [118,7–429,6]	192	0,124
ДГЭА (пг/мл) в 11–13 ч	194,2 [124,6–401,2]	225,9 [149,3–367,2]	185	0,089
ДГЭА (пг/мл) в 15–17 ч	198,2 [131,9–406,2]	236,8 [152,4–372,8]	188	0,102
ДГЭА (пг/мл) в 22–24 ч	263,4 [163,8–506,1]	289,6 [172,9–396,5]	195	0,156
ДГЭА (пг/мл) – в полдень	253,6 [154,7–498,4]	253,6 [154,7–387,3]	198	0,187
ДГЭА/кортизол (нг/мл) · 1000 (В/А·1000)	276,4 [190,1–432,8]	256,2 [188,8–365,3]	205	0,245

Что касается ДГЭА, то наибольшие различия были получены в 11–13 ч: показатели составили 194,2 [124,6–401,2] пг/мл в 1а подгруппе и 225,9 [149,3–367,2] пг/мл в 1б подгруппе соответственно (p = 0,089). Вместе с тем полученные показатели содержания надпочечниковых гормонов не выходили за пределы референсных лабораторных значений. Однако после лечения у женщин 1а подгруппы сохранялась десинхронизация суточной динамики кортизола.

У женщин с низкой эффективностью лечения отмечались повышенные по сравнению с подгруппой 1б значения кортизола во все временные интервалы, имело место нарушение циркадного ритма выработки кортизола, что проявлялось в медленном снижении уровня кортизола к вечеру, а также имелись признаки функциональной гиперкортизолемии. У пациенток подгруппы 1б суточный ритм выработки кортизола был восстановлен, а соотношение

ДГЭА/кортизол максимально приближено к нормальным показателям: 256,2 [188,8–365,3].

Результаты определения у женщин основной группы содержания тиреоидных и гипофизарных гормонов после лечения приведены в табл. 19.

Таблица 19 – **Содержание тиреоидных и гипофизарных гормонов у женщин подгрупп 1а и 1б после лечения (медиана Me, интерквартильный размах показателя [Q1–Q3])**

Гормоны	Медиана [Q1–Q3]		U-статистика	p-value
	Группа 1а (n = 21)	Группа 1б (n = 33)		
Группа 1а (n = 21)	Группа 1б (n = 33)	Группа 1а (n = 21)	Группа 1б (n = 33)	Группа 1а (n = 21)
Группа 1а (n = 21)	Группа 1б (n = 33)	Группа 1а (n = 21)	Группа 1б (n = 33)	Группа 1а (n = 21)
Группа 1а (n = 21)	Группа 1б (n = 33)	Группа 1а (n = 21)	Группа 1б (n = 33)	Группа 1а (n = 21)
Группа 1а (n = 21)	Группа 1б (n = 33)	Группа 1а (n = 21)	Группа 1б (n = 33)	Группа 1а (n = 21)
Группа 1а (n = 21)	Группа 1б (n = 33)	Группа 1а (n = 21)	Группа 1б (n = 33)	Группа 1а (n = 21)
Группа 1а (n = 21)	Группа 1б (n = 33)	Группа 1а (n = 21)	Группа 1б (n = 33)	Группа 1а (n = 21)
Группа 1а (n = 21)	Группа 1б (n = 33)	Группа 1а (n = 21)	Группа 1б (n = 33)	Группа 1а (n = 21)
Группа 1а (n = 21)	Группа 1б (n = 33)	Группа 1а (n = 21)	Группа 1б (n = 33)	Группа 1а (n = 21)

Рассматривая полученные результаты *после лечения,* отметим, что у всех женщин основной группы показатели содержания в крови тиреоидных и гипофизарных гормонов были в пределах нормы. В 1б группе (женщины, у которых овуляторный цикл не восстановился) значения ТТГ были ниже, чем у женщин с восстановленной овуляцией, – 2,07 [1,21–2,87] мкМЕ/л против 2,51 [1,41–3,31] мкМЕ/л соответственно (p = 0,067), однако статистически значимым это различие не являлось. Что касается остальных гормонов, то гонадотропины соответ-

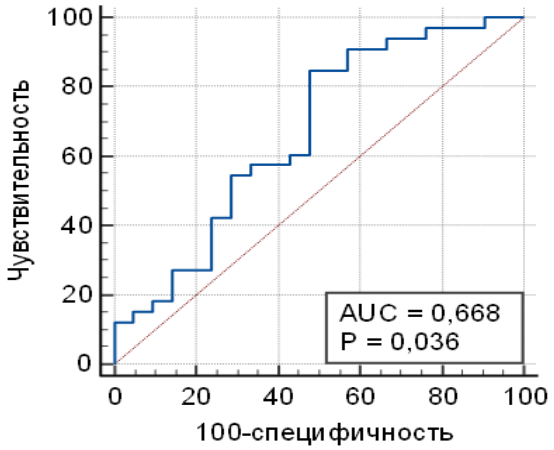
ствовали физиологическому уровню: в 1а группе содержание ФСГ составляло 3,4 [2,0–4,6] мМЕ/мл, в 1б группе – 3,5 [2,4–5,0] мМЕ/мл (p = 0,312); ЛГ – 3,8 [2,2–5,3] мМЕ/мл и 3,3 [2,3–4,5] мМЕ/мл (p = 0,198) соответственно. Кроме того, в обеих подгруппах после лечения был определен нормальный уровень пролактина: 435 [335–540] мкМЕ/л и 430 [355–505] мкМЕ/л соответственно (p = 0,445).

Таким образом, несмотря на восстановление тиреоидной оси и содержания гонадотропных гормонов, восстановления спонтанных овуляторных циклов у 38,9 % пациенток основной группы не произошло, что требовало продолжения лечения, дополнительных фармакологических вмешательств и использования ВРТ при планировании беременности.

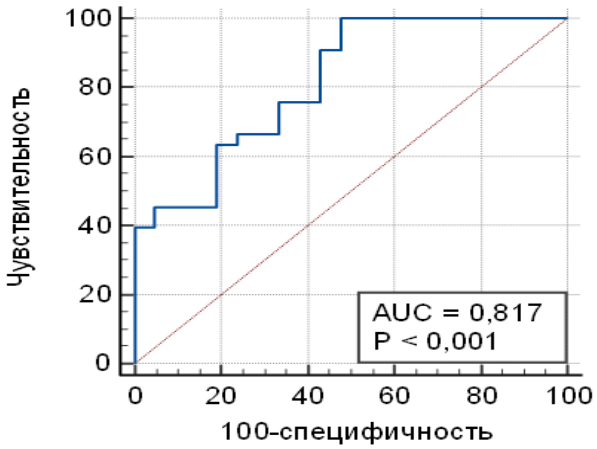
Соответственно далее нами проводились исследования прогностической ценности результатов психологического тестирования и гормональных маркеров, полученных до лечения, в отношении восстановления спонтанного овуляторного менструального цикла у женщин со стресс-ассоциированной хронической ановуляции, о чем более подробно сказано в следующей подглаве.

4.2. Прогностическое значение результатов психологического тестирования и гормональных маркеров стресса в восстановлении репродуктивной оси женщин с стресс-ассоциированной хронической ановуляцией

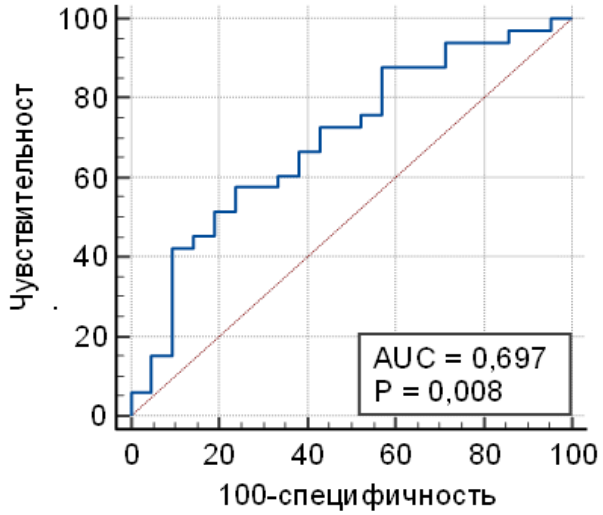
Полученные нами результаты лечения женщин основной группы послужили основанием для определения прогностической ценности маркеров хронического стресса. Нами был проведен ROC-анализ предсказательной ценности показателей содержания общего кортизола и ДГЭА-С в крови и суточной динамики кортизола и ДГЭА в слюне при прогнозировании восстановления репродуктивной оси у женщин с хронической ановуляцией (рис. 8).



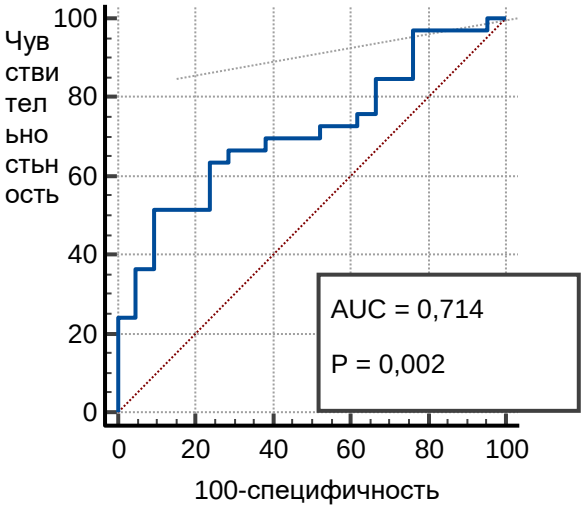
Прогноз излечимости женщин с ХА
(в зависимости от динамики содержания ДГЭА
в слюне и PSS-баллов)



Прогноз излечимости женщин с ХА
(в зависимости от динамики содержания
кортизола и ДГЭА в слюне, PSS-баллов)



Прогноз излечимости женщин с ХА
(в зависимости от содержания кортизола,
ДГЭА-С, их соотношения в крови и PSS-баллов)



Прогноз излечимости женщин с ХА
(в зависимости от динамики содержания
кортизола в крови и PSS-баллов)

Рисунок 8 – **ROC-кривые для оценки качества моделей прогноза излечимости женщин с хронической ановуляцией, ассоциированной с лдительным стрессом, по показателям шкалы PSS, содержания кортизола и ДГЭА в крови и слюне**

Результаты анализа предсказательной ценности рассматриваемых маркеров представлены в табл. 20.

Таблица 20 – **Прогностическая ценность показателей содержания кортизола, ДГЭА-С в крови и уровня воспринимаемого стресса по шкале PSS**

Показатель	AUC	95 % ДИ	Точка отсечения	Чувствительность	Специфичность	p-value
Кортизол общий	0,71	0,58–0,84	298,4 нмоль/л	73 %	69 %	0,015
ДГЭА-С	0,68	0,55–0,81	8100 нмоль/л	70 %	66 %	0,032
Соотношение ДГЭА-С/ кортизол	0,76	0,64–0,88	25,0	78 %	74 %	0,006
Баллы по шкале PSS	0,79	0,68–0,90	29 баллов	81 %	77 %	0,002

Представленные в таблице данные свидетельствовали о том, что наибольшей предсказательной ценностью в отношении восстановления овариального цикла характеризовались оценка уровня воспринимаемого стресса по шкале PSS и соотношение ДГЭА-С/кортизол. Точкой отсечения благоприятного исхода являлись 29 баллов по шкале PSS и соотношение ДГЭА-С/ кортизол = 25. Однако интерпретации каждого из рассматриваемых показателей по отдельности было недостаточно для оценки клинически значимых порогов и формирования тактики лечения женщин с хронической ановуляцией, в связи с чем далее нами были выделены комбинированные прогностические модели, использующие показатели шкалы PSS вместе с маркерами хронического стресса (кортизола и ДГЭА-С).

Для формирования комбинированной модели нами использовалась следующая формула: Вероятность излечения = 1/(1 + e^(-(1,2 – 0,05 × PSS + 0,08 × × ДГЭА-С/К_соотношение)) (табл. 21).

Таблица 21 – **Характеристики комбинированной прогностической модели**

Модель	AUC	Точность	Чувствительность	Специфичность
Показатели по шкале PSS + Соотношение ДГЭА-С/К	0,83	81 %	82 %	80 %
Все параметры	0,85	83 %	84 %	82 %

Формирование прогностической комбинированной модели позволило получить прогноз восстановления овуляторного менструального цикла, основанный на конкретных показателях (табл. 22).

Таблица 22 – **Вероятность восстановления овуляторного менструального цикла у женщин со стресс-ассоциированной хронической ФА**

PSS (баллы)	Соотношение ДГЭА/К	Вероятность излечения
< 26	> 30	85–90 %
26–32	20–30	55–65 %
> 32	< 20	20–30 %

Приведенные в таблице результаты свидетельствовали о том, что вероятность восстановления овуляторного менструального цикла высока (85–90 %) у женщин с числом баллов по шкале PSS меньше 26 и соотношением ДГЭА-С/кортизол в крови более 30. У тех женщин, у которых количество баллов PSS превышало 32, а соотношение ДГЭА-С/кортизол в крови было менее 20, вероятность спонтанного восстановления овуляторного менструального цикла не превышала 30 %.

Далее нами были обозначены клинически значимые пороги для рассмотренных маркеров, позволяющие практическим врачам ориентироваться при выборе тактики лечения пациенток с ХА (табл. 23).

Таблица 23 – **Критические точки отсечения для практического применения прогноза выздоровления женщин со стресс-ассоциированной хронической ХА**

Параметр	Благоприятный прогноз	Неблагоприятный прогноз
Баллы по шкале PSS	< 29	≥ 29
Соотношение ДГЭА/кортизол	≥ 25	< 25
Кортизол общий	< 300 нмоль/л	≥ 300 нмоль/л
ДГЭА-С	≥ 8000 нмоль/л	< 8000 пг/мл

Помимо рассмотренных выше параметров PSS и соотношения ДГЭА-С/ кортизол в крови на благоприятный прогноз указывали абсолютные значения общего кортизола в крови менее 300 нмоль/л и ДГЭА-С более 8000 нмоль/л.

Опираясь на полученный анализ, мы составили рейтинг прогностической ценности компонентов стресс-реализующей системы организма (табл. 24).

Таблица 24 – **Рейтинг прогностической ценности маркеров стресса у женщин с ХА**

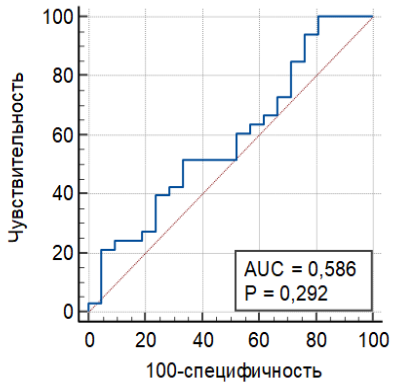
Ранг	Параметр	AUC	Клиническая значимость
1	Баллы по шкале PSS	0,79	Очень высокая
2	Соотношение ДГЭА/кортизол	0,76	Высокая
3	Кортизол общий	0,71	Средняя
4	ДГЭА-С	0,68	Средняя

Отметим, что наибольшую клиническую значимость имели показатели шкалы воспринимаемого стресса PSS (AUC = 0,79), далее следовало соотношение ДГЭА/кортизол (AUC = 0,76), которое оценивалось как высокоэффективный маркер. Общий кортизол (AUC = 0,71) и содержание ДГЭА-С (AUC = 0,68) имели среднюю клиническую значимость для прогноза восстановления овуляторного менструального цикла в результате лечения.

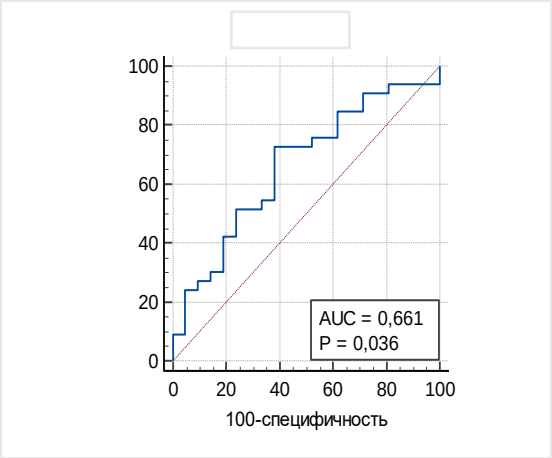
Таким образом, главными предикторами излечимости женщин со стресс-ассоциированной хронической ХА являлись результаты тестирования по PSS-шкале (рекомендуемый порог < 29) и соотношение ДГЭА-С/кортизол (рекомендуемый порог ≥ 25), а комбинированная оценка рассматриваемых показателей существенно повышала точность прогноза (AUC = 0,85). Следовательно,

указанные критерии позволяют наиболее точно предсказать положительный ответ на лечение и восстановление репродуктивной функции пациенток, применить индивидуальный лечебный подход.

Далее нами был проведен ROC-анализ прогностической ценности показателей содержания гипофизарных и тиреоидных гормонов, которые непосредственно являлись регуляторами репродуктивной оси (рис. 9).



Прогноз излечимости женщин с ХА (в зависимости от содержания ФСГ, ЛГ, пролактина и баллов по шкале PSS)



Прогноз излечимости женщин с ХА (в зависимости от содержания Т3, Т4 и баллов по шкале PSS)

Рисунок 9 – **ROC-кривые для оценки качества моделей прогноза излечимости женщин с ХА, ассоциированной с хроническим стрессом, по показателю шкалы PSS в совокупности с содержанием гипофизарных и тиреоидных гормонов в крови**

Рассматривая содержание указанных гормонов в совокупности с баллами по шкале PSS, отметим, что гипофизарные гормоны (показатель AUC = 0,586, p = 0,292) имели низкую прогностическую ценность, в то время как тиреоидные (показатель AUC = 0,661, p = 0,036) – среднюю прогностическую ценность при прогнозировании излечимости.

С учетом высокой волатильности индивидуальных гормональных показателей и их зависимости друг от друга (особенно тиреоидных гормонов) далее нами был проведен анализ прогностической ценности как отдельных показателей, так и их совокупности, а также определены пороговые значения (табл. 25).

Таблица 25 – **Прогностическая ценность отдельных показателей содержания тиреоидных и гипофизарных гормонов и оценки воспринимаемого стресса по шкале PSS**

Параметр	AUC	95 % ДИ	Точка отсечения	Чувстви-тельность	Специ-фичность	p-value
ТТГ	0,69	0,56–0,82	> 4,25 мкМЕ/мл	67 %	71 %	0,025
Т3 свободный	0,72	0,60–0,84	< 4,45 пмоль/л	73 %	70 %	0,011
Т4 свободный	0,75	0,63–0,87	> 9,8 пмоль/л	76 %	73 %	0,005
АТ-ТГ	0,68	0,55–0,81	> 65 МЕ/мл	66 %	69 %	0,035
Пролактин	0,71	0,58–0,84	> 650 мкМЕ/мл	70 %	71 %	0,018
ФСГ	0,66	0,53–0,79	< 3,0 мМЕ/мл	64 %	67 %	0,048
ЛГ	0,63	0,50–0,76	< 3,5 мМЕ/мл	61 %	65 %	0,087*
Шкала PSS	0,82	0,71–0,93	> 29 баллов	81 %	78 %	0,001

Полученные результаты свидетельствовали о том, что наибольшей предсказательной ценностью обладала шкала воспринимаемого стресса PSS, как и в случае комбинации с надпочечниковыми гормонами: AUC = 0,82 (95 % ДИ: 0,71–0,93), p = 0,001, точка отсечения > 29 баллов (чувствительность 81 %, специфичность 78 %), т. е. степень выраженности хронического стресса являлась ключевым прогностическим маркером эффективности последующего лечения.

Далее следовал свободный тироксин (Т4 св.): AUC = 0,75 (95 % ДИ: 0,63–0,87), p = 0,005, точка отсечения > 9,8 нмоль/л (чувствительность 76 %, специфичность 73 %). Содержание Т4 свободного тоже имело хорошую предсказательную ценность, при этом отмечался отличный баланс чувствительности и специфичности. Высокая статистическая значимость ($p < 0,01$) подчеркивала важность этого показателя как биомаркера. Свободный трийодтиронин (Т3 св.) также характеризовался как обладающий хорошей прогностической ценностью: AUC = 0,72 (95 % ДИ: 0,60–0,84), p = 0,011, точка отсечения < 4,45 пмоль/л (чувствительность 73 %, специфичность 70 %). Отметим, что в отличие от Т4 низкий уровень Т3 являлся предиктором неблагоприятного исхода.

Что касается пролактина, для которого AUC = 0,71 (95 % ДИ: 0,58–0,84), p = 0,018, точка отсечения > 650 мкМЕ/мл (чувствительность 70 %, специфичность 71 %), то он имел умеренную прогностическую ценность, близкую к Т3 свободному, был статистически значим (p < 0,05) и имел хороший уровень. Отметим, что повышенный уровень пролактина ассоциировался с малой вероятностью излечимости.

Для ТТГ в нашем исследовании были характерны AUC = 0,69 (95 % ДИ: 0,56–0,82), p = 0,025, точка отсечения > 4,25 мкМЕ/мл (чувствительность 67 %, специфичность 71 %), содержание этого гормона обладало умеренной прогностической ценностью. Вместе с тем показатель был статистически значим (p < 0,05), а его пороговое значение соответствовало общепринятому верхнему значению нормы.

Последний из изучаемых индикаторов патологии щитовидной железы – антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ): AUC = 0,68 (95 % ДИ: 0,55–0,81), p = 0,035; точка отсечения > 65 МЕ/мл (чувствительность 66 %, специфичность 69 %). Как и ТТГ, антитела к тиреоглобулину имеют умеренную прогностическую ценность, при этом высокий уровень антител указывает на активность аутоиммунного процесса и неблагоприятный прогноз.

В отношении ФСГ, для которого AUC = 0,66 (95 % ДИ: 0,53–0,79), p = 0,048, точка отсечения < 3,0 мМЕ/мл (чувствительность 64 %, специфичность 67 %), отметим, что его содержание находилось на границе статистической значимости и имело низкую прогностическую ценность. Лютеинизирующий гормон (ЛГ), характеризующийся AUC = 0,63 (95 % ДИ: 0,50–0,76), p = 0,087, точкой отсечения < 3,5 мМЕ/мл (чувствительность 61 %, специфичность 65 %), являлся наименее значимым параметром с низкой прогностической ценностью, в связи с чем не мог считаться надежным прогностическим маркером.

На основании указанных выше результатов мы сформировали рейтинг прогностической значимости рассматриваемых маркеров (табл. 26).

Таблица 26 – **Рейтинг прогностической значимости оценки показателей по шкале PSS, содержания гипофизарных и тиреоидных гормонов**

Ранг	Параметр	AUC	Клиническая значимость
1	Баллы по шкале PSS	0,82	Очень высокая
2	Т4 свободный	0,75	Высокая
3	Т3 свободный	0,72	Высокая
4	Пролактин	0,71	Средняя
5	ТТГ	0,69	Средняя
6	АТ-ТПО	0,68	Средняя
7	ФСГ	0,66	Умеренная
8	ЛГ	0,63	Низкая

Таким образом, можно сделать следующий вывод: наиболее клинически значимыми маркерами при прогнозировании излечимости на этапе обследования женщин со стресс-зависимой ХА являлись показатели по шкале PSS и содержание тиреоидных гормонов (тироксин и трийодтиронин), что необходимо учитывать при обосновании лечения и прогноза. К второстепенным, но значимым маркерам можно отнести содержание пролактина, ТТГ и АТ-ТГ, которое также целесообразно принимать во внимание при выборе сроков и объема терапии. Что касается ФСГ и ЛГ, то в плане прогнозирования восстановления спонтанного овуляторного цикла они обладали сомнительной ценностью.

Далее нами оценивались комбинированные прогностические модели, включающие показатели шкалы PSS и клинически значимые маркеры излечимости (табл. 27).

Анализ комбинированных прогностических моделей, представленных в таблице, показывал высокую эффективность использования комплексных критериев для прогнозирования излечимости женщин с ХА. Комбинация психологического параметра (баллы по шкале PSS), показателя, используемого для оценки тиреоидной функции (Т4 св.), и содержания гипофизарного гормона (пролактин) обеспечивала наиболее точный прогноз. В отношении комбинации показателей шкалы PSS + Т4 свободный отметим высокую прогностическую силу, баланс между чувствительностью и специфичностью. Кроме того, эта

модель была более проста в использовании по сравнению с полной моделью. Что касается модели, сочетающей показатели шкалы PSS и содержание пролактина (AUC = 0,83; точность = 81 %; чувствительность = 82 %, специфичность = 80 %), то она была сопоставима по эффективности с моделью PSS + Т4 св. и, кроме того, подчеркивала корреляцию степени стресса и эндокринной регуляции репродуктивной оси.

Таблица 27 – **Комбинированные прогностические математические модели**

Модель	AUC	Точность	Чувствительность	Специфичность	Формула расчета вероятности
PSS + Т4 св.	0,84	82 %	83 %	81 %	Вероятность = = 1/(1+e^(-(1,5–0,06× ×PSS+0,15×Т4св)))
PSS + пролактин	0,83	81 %	82 %	80 %	Вероятность = 1/(1+ +e^(-(1,8–0,07×PSS– –0,002×пролактин)))
Все значимые параметры	0,87	85 %	86 %	84 %	Вероятность = 1/(1+ +e^(-(2,1–0,05×PSS + + 0,12×Т4св–0,0018× ×пролактин)))

Таким образом, представленные комбинированные модели превосходили модели отдельных биомаркеров по прогностической точности (AUC 0,84–0,87 против 0,63–0,82 для отдельных параметров). Показатели шкалы PSS являлись стабильным компонентом всех эффективных моделей, подтверждая критическую роль стрессового фактора. При этом наилучшая модель включала три значимых параметра, но модели с двумя параметрами также демонстрировали высокую эффективность при прогнозировании излечимости.

Вышеизложенное позволило сделать вывод, что для клинического использования можно рекомендовать модель PSS + Т4 св. как оптимальное сочетание точности и практичности.

Клиническая интерпретация полученных результатов позволила обосновать схему лечения женщин со стресс-ассоциированной ХА (табл. 28).

Таблица 28 – **Клинический прогноз и интерпретация пороговых значений PSS, содержания гипофизарных и тиреоидных гормонов у женщин с ФА**

Параметр	Благоприятный прогноз	Неблагоприятный прогноз	Клиническая интерпретация
Шкала PSS	< 29 баллов	≥ 29 баллов	Низкий/высокий уровень стресса
Т4 свободный	≥ 9,8 пмоль/л	< 9,8 пмоль/л	Нормальный/сниженный уровень гормона
Т3 свободный	≥ 4,45 пмоль/л	< 4,45 пмоль/л	Адекватная периферическая конверсия
Пролактин	< 650 мкМЕ/мл	≥ 650 мкМЕ/мл	Отсутствие гиперпролактинемии
ТТГ	< 4,25 мкМЕ/л	≥ 4,25 мкМЕ/л	Эутиреоидное состояние

Представленные в таблице данные свидетельствовали о том, что благоприятный прогноз в плане восстановления спонтанного овуляторного менструального цикла у женщин со стресс-зависимой хронической ановуляции тесно связан с нормальным функционированием щитовидной железы (содержание ТТГ < 4,25 мкМЕ/л, Т4 св. ≥ 9,8 пмоль/л и Т3 св. ≥ 4,45 пмоль/л), отсутствием гиперпролактинемии (пролактин < 650 мкМЕ/мл) и относительно низким уровнем психологического стресса (PSS < 29 баллов). Эти параметры можно рассматривать как «целевые значения» для повышения шансов на успешное восстановление репродуктивной функции.

Подводя итоги исследования, мы оценили вероятность излечения женщин со стресс-ассоциированной ХА, основываясь на прогностически эффективных маркерах (табл. 29).

Таблица 29 – **Оценка вероятности излечения женщин со стресс-ассоциированной ХА**

Вероятность излечения	Ключевые критерии			
	Показатель по шкале PSS (баллы)	Содержание Т4 св. (пмоль/л)	Содержание пролактина (мкМЕ/мл)	Соотношение ДГЭА-С/К (дополнительный маркер)
85–90 % (высокая)	< 26	85–90 % (высокая)	< 26	85–90 % (высокая)
55–70 % (средняя)	26–32	55–70 % (средняя)	26–32	55–70 % (средняя)
20–35 % (низкая)	> 32	20–35 % (низкая)	> 32	20–35 % (низкая)

Предложенная стратификация позволила гибко оценивать прогноз излечимости пациенток, используя два взаимодополняющих набора маркеров.

1. *Основная (базовая) модель оценки вероятности излечения.*

Включала универсальные и легкоприменимые маркеры:

– психологический: уровень стресса (PSS);

– тиреоидный: уровень свободного тироксина (Т4 св.), отражающий резерв щитовидной железы;

– гипофизарный: уровень пролактина, показатель стабильности гипоталамо-гипофизарной регуляции.

Клиническое применение: эта модель идеальна для первичной стратификации и рутинной клинической практики.

2. *Альтернативная/углубленная модель оценки вероятности излечения.*

Фокусировалась на:

– психологическом маркере: уровень стресса (шкала PSS) сохранялся как константа;

– нейростероидном балансе: соотношение ДГЭА-С/кортизол (ДГЭА-С/К).

Клиническое применение:

Соотношение ДГЭА/К (ДГЭА-С/К) является интегральным показателем аллостатической нагрузки (адаптации к хроническому стрессу).

– высокое соотношение (> 30): организм эффективно противостоит стрессу, синтезируя достаточное количество ДГЭА. Это благоприятный признак;

– низкое соотношение (< 20): свидетельствует об истощении адаптационных резервов организма. На этом фоне доминирует катаболическое и иммуносупрессивное действие кортизола, что значительно снижает шансы на излечение. Эта модель особенно ценна для пациентов с выраженными симптомами хронической усталости и истощения.

Для получения наиболее точного прогноза в отношении сложных пациенток нами рекомендовано использовать обе модели. Совпадение стратификации по обеим моделям (например, высокий риск и по уровню пролактина, и по соотношению ДГЭА/К) делает прогноз максимально надежным и указывает

на необходимость интенсивной комплексной терапии, направленной как на коррекцию гормонального фона, так и на управление стрессом.

По результатам исследования нами был сформирован диагностический алгоритм для клинического применения у женщин со стресс-ассоциированной хронической функциональной ановуляцией, который включал:

1. Обязательную оценку уровня стресса при диагностике хронической ановуляции с использованием стандартизированных шкал.
2. Исследование суточной динамики кортизола и ДГЭА в слюне для оценки функционального состояния стресс-реализующей системы.
3. Определение соотношения ДГЭА-С/кортизол как интегрального показателя адаптационного резерва.
4. Использование комбинированных прогностических моделей для стратификации пациенток по степени риска.
5. Индивидуализацию терапии на основе комплексной оценки психологического и гормонального статуса.

Таким образом, успех лечения стресс-ассоциированной хронической аменореи зависит не только от коррекции нарушений гипофизарно-яичниковой оси, но и от восстановления адаптационных резервов организма и снижения аллостатической нагрузки. Разработанный диагностический алгоритм позволяет оптимизировать лечебную тактику и наиболее точно прогнозировать восстановление репродуктивной функции у женщин с хроническим стрессом. Полученные данные открывают новые перспективы для персонализированного подхода к коррекции нарушений репродуктивной функции, ассоциированных с психоэмоциональным напряжением.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В современном мире стресс стал неотъемлемым компонентом образа жизни, ожидаемой реакцией на повседневные задачи [2,6]. Расстройства, ассоциированные со стрессом, широко распространены и оказывают серьезное негативное влияние как на физическое здоровье, так и на социальное благополучие личности. Несмотря на растущий объем научных исследований, подтверждающих общую взаимосвязь между стрессовыми факторами, состоянием здоровья и качеством жизни, существует выраженный дефицит данных, касающихся специфического влияния стресса на женскую популяцию детородного возраста.

В частности, недостаточно изучены особенности взаимосвязи между психоэмоциональным напряжением и репродуктивным здоровьем женщины [9].

На организм современного человека воздействует комплекс агрессивных факторов: эмоциональных, экологических, аллостатических [8].

Условия профессиональной деятельности, повышенная информационная нагрузка, повсеместная урбанизация и стремительный технологический прогресс создают совокупную нагрузку на психофизиологические ресурсы индивида. Индивидуальные реакции на эту нагрузку могут проявляться в виде нарушений в эмоциональной и когнитивной сферах, что, в свою очередь, может приводить к дисрегуляции работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [10]. Указанное нарушение нейроэндокринной регуляции репродуктивной функции имеет прямые клинические последствия, такие как ановуляция и вторичное бесплодие [11,117].

Согласно данным исследований частота нарушений овуляторной функции и формирования гонадотропной недостаточности, ассоциированной с хроническим стрессом, достигает 60 % [160]. В генезе вторичной аменореи функциональная гипоталамическая аменорея, характеризующаяся недостаточностью секреции гонадотропинов, присутствует в 30–35 % всех случаев [12]. Независимо

от природы стрессора – будь он «положительным» (эустресс) или «отрицательным» (дистресс), вызванным психоэмоциональными переживаниями, физическими перегрузками либо их комбинацией, его воздействие на организм реализуется через универсальные, неспецифические механизмы. Эти механизмы составляют основу классического адаптационного синдрома, протекающего в три последовательные стадии [19,94]. Начальная фаза, стадия тревоги и мобилизации, сменяется фазой сопротивления и компенсации, которая при пролонгированном воздействии стресс-фактора неизбежно переходит в финальную стадию истощения резервов организма. Эта трехстадийная модель наглядно демонстрирует, как адаптационный потенциал человека может быть исчерпан под

постоянным давлением хронического стресса, что в конечном итоге приводит к срыву компенсаторных систем и манифестации различных заболеваний [13,97].

В связи с изложенным вопросы, касающиеся восстановления нейроэндокринных и репродуктивных параметров женского организма, чрезвычайно значимы.

Для оценки влияния хронического стресса на организм и обоснования путей восстановления репродуктивной оси женщин были обследованы 54 пациентки детородного возраста со стресс-ассоциированной хронической ановуляцией. Они вошли в основную группу. Контрольную группу составили и были обследованы 60 женщин с сохраненным овуляторным менструальным циклом аналогичного возраста.

Поскольку хроническая ановуляция является диагнозом исключения, всем женщинам до включения в настоящее исследование было проведено общеклиническое обследование в поликлинических условиях, все пациентки основной группы были проконсультированы эндокринологом, кардиологом и другими профильными специалистами в зависимости от клинической картины заболевания и жалоб. У всех женщин основной группы были исключены другие причи-

ны нарушения овуляции и патологии репродуктивной оси, после чего пациентки были включены в исследование.

При первичном обращении все женщины основной группы предъявляли жалобы на нарушение менструального цикла по типу опсоменореи и/или олигоменореи, развившейся в последние 1–2 года, а также бесплодия.

При рассмотрении *сопутствующей* гинекологической патологии, которая могла влиять на характер менструального цикла, отмечалось, что только по таким показателям, как спайки малого таза (лидировала основная группа женщин) ($\chi^2 = 4{,}930$; $p = 0{,}027$) и СПМН (больше в контрольной группе) была получена статистически значимая разница ($\chi^2 = 33{,}868$; $p < 0{,}0001$). По остальным нозологическим формам статистически значимых различий выявлено не было. Наличие СПМН косвенно свидетельствует о наличии овуляторных циклов, которые отсутствовали у пациенток основной группы. Что касается спаечного процесса, то он мог быть результатом как хирургических вмешательств в анамнезе, так и перенесенных инфекционных заболеваний органов малого таза. Подтвержденная связь хронического стресса с развитием универсальной воспалительной реакции организма обосновывает высокую вероятность спаечного процесса у пациенток основной группы.

При рассмотрении структуры *сопутствующей* соматической патологии отмечалось, что в основной группе статистически значимо больше было заболеваний нервной системы ($\chi^2 = 11{,}03$; $p < 0{,}001$); доброкачественных новообразований молочных желез (преимущественно фиброзно-кистозная мастопатия) ($\chi^2 = 13{,}037$; $p < 0{,}001$); заболеваний кожи ($\chi^2 = 4{,}983$; $p = 0{,}026$), чаще диагностировался гипотиреоз ($\chi^2 = 8{,}577$; $p = 0{,}004$). Все перечисленные заболевания имели доказанную непосредственную связь с воздействием на организм хронического стресса: развитие гипотиреоза и изменение уровня пролактина приводит к нарушению структуры молочных желез; изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера, физиологии сосудов головного мозга и структуры мозга приводит к возникновению неврологических дисфункций.

Для унификации показателей и персонифицированной оценки воздействия стресса на организм конкретной женщины использовали модифициро-

ванную «шкалу воспринимаемого стресса-10» (PSS-10), позволяющую оценить степень воздействия стресса в баллах. Результаты обследования показали, что в основной группе уровень стресса регистрировался в диапазоне 32 [28–35] баллов, в группе сравнения – 18,5 [14,7–24] баллов (U = 73,00; Z = -8,788; p < 0,001).

Определение степени выраженности стресса показало, что в основной группе женщин с низким уровнем стресса не было, стресс средней степени был выявлен у 9,3 % женщин, у остальных уровень стресса квалифицировали как высокий. В контрольной группе не было женщин с высоким уровнем стресса, умеренный стресс отмечался у 18,3 % женщин, у остальных уровень стресса был низким (χ^2 = 77,345; p < 0,001).

Проведенный анализ динамики выделения в слюне надпочечниковых гормонов как доказанных маркеров стресса показал значимые различия по содержанию кортизола практически во всех пробах. Что касается ДГЭА, то статистически значимо выше показатели основной группы были в 7–9 ч утра: в основной группе 302,4 [220,8–366,9] пг/мл, в контрольной – 202,65 [88,6–416,25] пг/мл, p = 0,0685, а также в полдень: 298,02 [198,9–419,9] и 205,35 [114,65–413,9] соответственно, p = 0,0297.

Медианные величины содержания кортизола, независимо от времени забора пробы, не выходили за референсные значения лаборатории. Однако динамика содержания гормона в течение суток значительно отличалась у женщин с ХА и без этого диагноза. В обеих группах наибольшее значение кортизола фиксировалось в первые часы после пробуждения – в 7–9 часов: 8,97 [7,28–11,04] нг/мл в основной группе и 5,15 [2,50–7,63] нг/мл в контрольной, p < 0,0001.

Далее динамика в сравниваемых группах существенно различалась. Если в контрольной группе в 11–13 ч уровень кортизола снижался почти в 3 раза и составлял 1,83 [1,05–2,46] нг/мл, то в основной группе этот показатель оставался практически без изменений и только к 15–17 ч снижался до 4,53 [3,89–5,19] нг/мл. В контрольной группе наименьшая концентрация кортизола фикси-

ровалась в 22–24 ч – 0,52 [0,27–0,74] нг/мл, в то время как в основной группе в то же время значения кортизола оставались достаточно высокими – 4,17 [3,40–5,03] нг/мл ($p < 0,0001$).

Что касается уровня кортизола в **крови**, то статистически значимых различий в группах получено не было: в основной группе значения находились в пределах 294,9 [218,4–367,8] нмоль/л, в контрольной группе – 285,2 [237,4–327,4] нмоль/л ($p = 0,496$). С ДГЭА-С ситуация была совершенно иной. Несмотря на то, что показатели содержания ДГЭА-С в крови не выходили за рамки референсных лабораторных значений, в основной группе его содержание составляло 5200 [7200–9100] нмоль/л, в контрольной – 8300 [7200–9700] нмоль/л, $p < 0,001$, что указывало на статистически значимо меньшее содержание ДГЭА-С в основной группе.

Также заслуживало внимания соотношение ДГЭА-С/кортизол в крови, которое составило в основной группе 19,88 [14,61–33,78], а в контрольной группе – 30,48 [21,41–38,14], $p < 0,001$.

Представленные выше результаты подтверждают, что надпочечники женщин с хронической ановуляцией демонстрируют предсказуемый ответ на психосоциальный стресс.

Показатели уровня стресса по баллам шкалы PSS предсказуемы и не имеют научного значения, в то время как показатели умеренного стресса и его влияния на биомаркеры (и, как следствие, на регуляцию репродуктивной оси) требуют отдельного рассмотрения.

Умеренный стресс регистрировался по шкале PSS у 9,3 % пациенток с ХА и у 18,3 % женщин контрольной группы с значениями в основной группе 18 [16–18], в контрольной группе – 18,5 [15,5–23,5] балла, $p = 0,246$. В общей выборке медианное значение PSS в основной группе составило 32 [28–53], в то время как в группе сравнения только 18,5 [14,75–24], $p < 0,001$.

Для сравнения проанализировали медианные показатели динамики кортизола у женщин со средним уровнем стресса в обеих группах.

Полученные результаты свидетельствовали о том, что средние значения кортизола в основной группе почти в 3 раза выше, чем в контрольной группе. Значимое для формирования стрессового ответа организма второе определение кортизола в основной группе показывало, что после пробуждения концентрация кортизола практически не менялась.

В 7–9 часов медианная концентрация кортизола составляла 8,97 [7,29–11,04] нг/мл, в 11–13 ч – 8,97 [7,29–11,04] нг/мл, то есть снижения показателя в основной группе не наблюдалось. Далее динамика уровня кортизола соответствовала динамике показателей контрольной группы, хотя медианные значения в основной группе были статистически значимо выше, что указывало на высокий уровень напряжения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Анализ показателей суточной динамики ДГЭА у женщин с средним уровнем воспринимаемого стресса по шкале PSS показал, что статистически значимые различия имелись только по соотношению ДГЭА/кортизол ($p = 0,029$). Что касается суточной динамики, то, несмотря на достаточно высокую вариабельность показателей, между группами достоверных различий получено не было.

Особого внимания заслуживало определение соотношения ДГЭА-С/кортизол в крови. В основной группе этот показатель составил 12,75 [9,72–39,71], в контрольной – 48,11 [28,64–62,64], $p = 0,048$. При этом размер эффекта по шкале Коэна составил $r = 0,495$, что отражает практическую важность и возможность использовать указанное соотношение для прогнозирования клинического влияния стресса на развитие ХА.

Полученные результаты обосновывали значимость кортизола в диагностике стрессового ответа женского организма, в то время как ДГЭА имел более стабильный характер и его определение было необходимо для оценки адаптационного потенциала организма (соотношение ДГЭА/кортизол указывает на истощение резервных возможностей организма в ответ на хронический стресс).

Далее был проведен корреляционный анализ, позволяющий установить связи между количеством баллов по шкале PSS и динамикой уровней кортизола и ДГЭА. В основной группе между изучаемыми параметрами была установлена статистически значимая слабая обратная корреляционная связь, что подтвер-

ждается как коэффициентом Пирсона ($r = -0,34$, $p = 0,012$), так и коэффициентом Спирмена ($\rho = -0,34$, $p = 0,013$). В контрольной группе никакой статистически значимой связи между рассматриваемыми параметрами выявлено не было: коэффициент корреляции Пирсона $r = -0,01$, $p = 0,94$ коэффициент Спирмена $\rho = -0,02$, $p = 0,89$.

В отношении ДГЭА и баллов PSS в основной группе значимой корреляционной зависимости не отмечалось: коэффициент Пирсона $r = -0,106$ ($p = 0,445$), коэффициент Спирмена $\rho = -0,138$ ($p = 0,321$). В то же время в контрольной группе между концентрацией ДГЭА и баллами по шкале PSS была обнаружена статистически значимая умеренная обратная связь, что подтверждается как линейной корреляцией Пирсона ($r = -0,388$; $p = 0,002$), так и ранговой корреляцией Спирмена ($\rho = -0,388$; $p = 0,002$).

Полученные в контрольной группе результаты подтверждали компенсаторную роль ДГЭА в формировании ответа на воспринимаемый стресс, при котором умеренное повышение кортизола сопровождалось адекватным повышением ДГЭА.

Таким образом, исследования динамики концентрации биомаркеров хронического стресса в слюне свидетельствовали о том, что:

1. Уровень кортизола в слюне имеет статистически значимую корреляционную связь со степенью тяжести хронического стресса и показатели кортизола более информативны для верификации стадии хронического стресса, чем ДГЭА.
2. Соотношение ДГЭА/К (как в слюне, так и в крови) является маркером истощения адаптационных резервов организма у женщин с средним уровнем воспринимаемого стресса по шкале PSS.
3. Динамика продукции кортизола в слюне у женщин с ХА отличается от контрольной группы даже при одинаковой степени воспринимаемого стресса, определяемой по шкале PSS.
4. У женщин с ХА не происходит снижения уровня кортизола днем и его уровень остается достаточно высоким – в 2–3 раза выше, чем у женщин контрольной группы.

Для подтверждения влияния хронического стресса на развитие ХА необходимо исследование суточной динамики уровня кортизола в слюне. Для обоснования лечения и верификации ановуляции нами были проведены PdG-тесты, скрининговое УЗИ и оценено количество АМГ как показателя овариального резерва всех женщин, вошедших в исследование.

Рассматривая показатели объема яичников и величины М-эхо, отметим, что в основной группе до проведенного лечения рассматриваемые показатели были статистически достоверно ниже, чем в контрольной: объем яичников составлял 3,68 [2,89–4,39] $см^3$ против 6,0 [3,83–7,89] $см^3$ ($p < 0,0001$); М-эхо – 3,22 [2,88–3,63] мм против 6,01 [5,68–6,58] мм соответственно ($p < 0,0001$). Малый объем яичников и низкое М-эхо косвенно свидетельствовали о недостаточности яичников, что подтверждалось PdG-тестами, при использовании которых в 100 % случаев в основной группе была выявлена ановуляция на фоне эстрогеновой недостаточности.

При этом овариальный резерв у всех женщин в обеих группах был сохранен и, несмотря на статистически значимо более низкие, по сравнению с группой контроля, показатели АМГ в основной группе (2,01 [1,7–2,3] нг/мл против 5,1 [3,9–6,1] нг/мл), они соответствовали возрастной репродуктивной норме, что дополнительно подтверждало гипофизарное происхождение ановуляции.

Что касается гипофизарных гормонов, в основной группе уровни ТТГ и пролактина были статистически значимо выше, чем в контрольной, хотя у подавляющего большинства женщин в обеих группах их значения не выходили за рамки референсных показателей лаборатории. Так, в основной группе медианное значение ТТГ составляло 4,36 [4,09–4,76] мкМЕ/л, в контрольной группе – 1,93 [0,84–3,2] мкМЕ/л ($p < 0,0001$), пролактина – 654,62 [598,87–687,13] мкМЕ/мл и 408,6 [307,5–515,0] мкМЕ/мл соответственно, $p < 0,0001$. Вместе с тем проведенные для дифференциации гипотиреоза исследования функции щитовидной железы показали, что в основной группе медианное значение свободного Т3 составляло 4,55 [4,2–4,9] пмоль/л, в контрольной группе – 4,5 [3,6–5,1] пмоль/л ($p = 0,5646$), свободного Т4 – 9,4 [9,09–9,8] пмоль/л и 14,4 [11,27–18,5] пмоль/л

соответственно ($p < 0,0001$). Показатели АТ-ТПО составляли 73,7 [50,46–92,2] МЕ/мл и 22,4 [13,2–35,7] МЕ/мл соответственно ($p < 0,0001$).

С учетом отсутствия подтверждения дисфункции щитовидной железы по медианным значениям нами проводилась персонифицированная диагностика, в процессе которой было установлено, что в основной группе субклиническим гипотиреозом страдали 29,6 % пациенток, в группе контроля – 8,3 % ($\chi^2 = 8,577$; $p < 0,004$). Кроме того, была выявлена умеренная положительная корреляционная связь между ФА и наличием субклинического гипотиреоза – коэффициент корреляции Спирмена $rs = 0,533$, $p < 0,01$.

Что касается АИТ, то в основной группе женщин с таким диагнозом было 48,1 %, в группе контроля – 23,3 % ($\chi^2 = 7,684$; $p < 0,006$), что тоже указывало на заметную положительную связь между ХА и развитием АИТ.

Таким образом, несмотря на референсные медианные значения гормонов щитовидной железы и пролактина в сыворотке крови, у женщин основной группы выявлялась умеренная корреляционная связь между нарушениями функции щитовидной железы и наличием ХА.

При исследовании содержания ФСГ и ЛГ нами были также получены статистически значимые различия: медианные значения ФСГ в основной группе составили 2,48 [0,82–3,84] мМЕ/мл, в контрольной группе – 3,4 [1,89–4,79] мМЕ/мл ($p = 0,0028$), уровни ЛГ – 2,92 [1,2–4,8] мМЕ/мл и 3,8 [2,2–5,9] мМЕ/мл соответственно ($p = 0,0117$). В основной группе значения были статистически значимо ниже, чем в контрольной, что подтверждало наличие гипофизарного звена ановуляции.

Таким образом, наиболее заслуживающим внимания являлся средний уровень воспринимаемого стресса у женщин, когда при одинаковом количестве баллов организм клинически по-разному проявляет свои адаптационные возможности.

Значимым маркером истощения адаптационных возможностей организма у женщин, подверженных хроническому стрессовому влиянию, служило соотношение ДГЭА/К (как в слюне, так и в крови). Однако использоваться этот

маркер мог только в совокупности с показателем тиреоидной реакции на стресс и подтверждением гипофизарной причины снижения овариальной функции.

Отметим, что всем женщинам с диагностированным субклиническим гипотиреозом до проведения ЗГТ и других видов терапии был назначен левотироксин, дозировки и длительность приема препарата контролировалась эндокринологом до достижения уровня ТТГ < 2,5 мкМЕ/мл.

После установления диагноза и оценки уровня воспринимаемого стресса по шкале PSS все женщины основной группы были проконсультированы психологом, каждой из них была назначена персонифицированная терапия, которая включала когнитивно-поведенческую терапию, терапию принятия и ответственности, модификацию образа жизни с ограничением в рационе питания кофеина и алкоголя. После установления дефицита микроэлементов и витаминов для каждой женщины индивидуально подбирались микронутриенты и витаминные комплексы.

Ни у одной пациентки не было выявлено тревожных, обсессивно-компульсивных или посттравматических стрессовых расстройств, лечение которых подразумевало назначение специфических препаратов (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина).

Параллельно с психотерапевтической коррекцией и регуляцией образа жизни проводилось лечение ХА, которое включало двухфазные препараты заместительной терапии, содержащие в своем составе 2 мг 17β-эстрадиола и 10 мг дидрогестерона или 2 мг эстрадиола валерата и гестагеновый компонент, который подбирался индивидуально: 0,5 мг норгестрела, или 1 мг ципротерона ацетата, или 0,15 мг левоноргестрела.

Продолжительность лечения составляла 6 месяцев, после чего проводилось *повторное обследование* с балльной оценкой воспринимаемого стресса, гормонального профиля и восстановления овуляции. Ритм менструаций восстановился у всех пациенток в течение двух месяцев.

В основной группе только у 61,1 % (33) пациенток за 6 месяцев комплексного лечения удалось достичь восстановления овуляторного менструального цикла, остальным следовало продолжить терапию.

После 6-месячной терапии медианные значения размеров яичников и М-эхо в основной группе приблизились к аналогичным показателям в контрольной группе, составив 6,05 [4,5–7,6] $см^3$ и 6,0 [3,83–7,89] $см^3$ (p = 0,76) и 6,04 [5,61–6,5] мм и 6,01 [5,68–6,58] мм (p = 0,58) соответственно. Кроме того, у 61,1 % пациенток основной группы восстановился регулярный менструальный цикл. Однако возник вопрос: по какой причине он не восстановился у остальных женщин основной группы?

Для ответа на этот вопрос все женщины основной группы были разделены на 2 подгруппы: 1а (n = 21) – женщины с ановуляторным менструальным циклом и сохранившимися клиническими признаками ХА и 1б (n = 33) – женщины с восстановленным овуляторным менструальным циклом без признаков ХА после 6-месячной комплексной терапии.

Был проведен сравнительный анализ гормонального фона, уровня воспринимаемого стресса, оценивались факторы, обусловившие неэффективность терапии ХА.

Антропометрические показатели женщин основной группы с разным исходом лечения были сопоставимыми, наиболее значимым из представленных показателей являлся ИМТ, который в 1а подгруппе составил 25,4 [23,1–27,5], в подгруппе 1б – 25,2 [22,5–28,3], p = 0,857.

Анамнестические данные о гинекологической патологии, которая могла оказать влияние на эффективность проводимого лечения, не имели статистически значимых различий в выделенных подгруппах. На такие значимые состояния, как гиперпролактинемия, в 1а подгруппе указывали 4 (19,0 %) женщины, в подгруппе 1б – 3 (9,1 %) (χ^2 = 1,128, p = 0,289); на фолликулярные кисты яичников – 6 (28,6 %) и 11 (33,3 %) соответственно (χ^2 = 0,135, p = 0,714). Остальные гинекологические заболевания в подавляющем большинстве случаев были воспалительными, своевременно излеченными до

вступления женщин в исследование и никак не влияли на особенности функционирования репродуктивной оси.

По перенесенным экстрагенитальным заболеваниям значимых различий в подгруппах также выявлено не было. Достаточно много женщин указывало на кожные заболевания: в 1а группе – 10 (47,6 %), в 1б группе – 21 (63,6 %) (χ^2 = 1,347, p = 0,246); на болезни системы пищеварения – 9 (42,9 %) и 12 (36,4 %) (χ^2 = 0,228, p = 0,634) и нервной системы – 5 (23,8 %) и 8 (24,2 %) (χ^2 = 0,001, p = 0,972) соответственно. Гипотиреоз отметили 3 (14,3 %) пациентки из 1а подгруппы и 6 (18,2 %) – из подгруппы 1б (χ^2 = 0,140, p = 0,709), гипертиреоз – 2 (9,55 %) и 2 (6,1 %) (χ^2 = 0,224, p = 0,636) женщины соответственно. Кроме того, 4 (19,0 %) пациентки из 1а подгруппы и 12 (36,4 %) из 1б сообщили о частых ОРВИ (χ^2 = 1,846, p = 0,175), что косвенно указывало на состояние иммунной системы.

Данные анамнеза о хирургических вмешательствах, имевших место у женщин основной группы *до назначения терапии*, также не показали статистически значимых различий, которые могли бы указать на влияние того или иного вмешательства на эффективность восстановления овуляторного менструального цикла.

Динамика уровня кортизола и ДГЭА свидетельствовала о том, что у женщин основной группы с ановуляторными циклами после проведенного лечения содержание практически всех фракций кортизола было статистически значимо выше, чем у женщин с восстановленной овуляцией.

Наибольшие значения кортизола в слюне были получены в вечерние часы: в подгруппе 1а медианные показатели кортизола в 15–17 ч составили 1,41 [0,63–1,82] нг/мл, в подгруппе 1б – 0,97 [0,52–1,64] нг/мл (p = 0,021), в 22–24 ч – 0,65 [0,29–0,84] нг/мл и 0,39 [0,23–0,75] нг/мл соответственно (p = 0,035).

Что касается ДГЭА, то наибольшая разница в показателях была получена в 11–13 ч – 194,2 [124,6–401,2] пг/мл в 1а подгруппе и 225,9 [149,3–367,2] пг/мл в 1б подгруппе соответственно (p = 0,089).

Анализ результатов определения содержания гормонов надпочечникового профиля показал, что у женщин с низкой эффективностью лечения (подгруппа 1а) отмечались повышенные значения кортизола во все временные интервалы и нарушение циркадного ритма выработки кортизола, что проявлялось в медленном снижении уровня кортизола к вечеру, а также имелись признаки функциональной гиперкортизолемии. У пациенток из подгруппы 1б суточный ритм выработки кортизола был восстановлен, а соотношение ДГЭА/кортизол максимально приблизилось к нормальным значениям: 256,2 [188,8–365,3].

Рассматривая результаты определения содержания тиреоидных гормонов и гормонов гипофиза *после лечения,* отметим, что у всех женщин основной группы показатели были в пределах нормы. В 1б подгруппе (женщины без восстановления овуляторного цикла) значения ТТГ оказались ниже, чем у женщин с восстановленной овуляцией: 2,07 [1,21–2,87] мкМЕ/л и 2,51 [1,41–3,31] мкМЕ/л соответственно (p = 0,067), однако статистически значимым это различие не являлось. Что касается остальных гормонов, то гонадотропины в подгруппах находились на физиологическом уровне: ФСГ – 3,4 [2,0–4,6] мМЕ/мл и 3,5 [2,4–5,0] мМЕ/мл (p = 0,312), ЛГ 3,8 [2,2–5,3] мМЕ/мл и 3,3 [2,3–4,5] мМЕ/мл (p = 0,198) соответственно. Кроме того, восстановились физиологические показатели ФСГ/ЛГ. В обеих подгруппах после лечения был определен нормальный уровень пролактина: 435 [335–540] мкМЕ/л и 430 [355–505] мкМЕ/л соответственно (p = 0,445).

Таким образом, подводя итоги лечения, подчеркнем, что, несмотря на восстановление тиреоидной оси и показателей содержания гонадотропных гормонов, восстановления спонтанных овуляторных циклов у 38,9 % пациенток основной группы не произошло, что требовало дополнительных вмешательств и использования ВРТ при планировании беременности.

Далее проводились исследования прогностической ценности результатов психологического тестирования и определения гормональных маркеров, полученных до лечения, в отношении восстановления спонтанного овуляторного менструального цикла у женщин со стресс-ассоциированной ХА.

Полученные нами результаты лечения женщин основной группы послужили основой для определения прогностической ценности маркеров хронического стресса.

Было установлено, что наибольшей предсказательной ценностью в отношении восстановления овариального цикла обладают оценка по шкале PSS и соотношение ДГЭА-С/кортизол. Точкой отсечения благоприятного исхода являлись 29 баллов по шкале PSS и показатель соотношения ДГЭА/кортизол = 25. Однако интерпретации каждого из рассматриваемых показателей по отдельности недостаточно для оценки клинически значимых порогов и формирования тактики лечения женщин с ХА, в связи с чем далее нами были выделены комбинированные прогностические модели, включающие PSS с маркерами хронического стресса (кортизола и ДГЭА-С).

Формирование прогностических комбинированных моделей позволило вывести прогноз восстановления овуляторного менструального цикла, основанный на конкретных показателях выделенных маркеров. Было установлено, что вероятность восстановления овуляторного менструального цикла достигает 85–90 % у женщин с числом баллов по шкале PSS меньше 26 и соотношением ДГЭА-С/кортизол в крови более 30. У тех женщин, у которых количество баллов по шкале PSS превышает 32, а соотношение ДГЭА-С/кортизол в крови менее 20, вероятность спонтанного восстановления овуляторного менструального цикла не превышает 30 %.

Далее нами были обозначены клинически значимые пороги по рассмотренным маркерам, позволяющие врачам ориентироваться при выборе тактики лечения пациенток с ХА. На благоприятный прогноз указывали (помимо рассмотренных выше показателей по шкале PSS и соотношения ДГЭА-С/кортизол в крови) абсолютные значения общего кортизола в крови менее 300 нмоль/л и ДГЭА-С более 8000 нмоль/л.

По данным анализа нами была составлена рейтинговая таблица прогностической ценности компонентов стресс-реализующей системы организма, которая показала, что наибольшую клиническую значимость имела шкала вос-

принимаемого стресса PSS (AUC = 0,79), далее следовало соотношение ДГЭА/кортизол (AUC = 0,76) – этот параметр оценивался как высокоэффективный маркер. Содержание общего кортизола (AUC = 0,71) и ДГЭА-С (AUC = 0,68) имело среднюю клиническую значимость для прогнозирования восстановления овуляторного менструального цикла в результате лечения.

Таким образом, наиболее информативными предикторами излечимости женщин с ХА являлись PSS-шкала (рекомендуемый порог < 29) и соотношение ДГЭА-С/кортизол (рекомендуемый порог ≥ 25), а комбинированная оценка существенно повышала точность прогноза (AUC = 0,85). Следовательно, перечисленные критерии могут использоваться для определения высокой вероятности успешного ответа пациенток на терапию и для индивидуализации лечебного подхода.

ROC-анализ прогностической ценности гипофизарных и тиреоидных гормонов, которые непосредственно являются регуляторами репродуктивной оси, позволил установить в отношении гипофизарных гормонов AUC = 0,586 (p = 0,292), что можно расценивать как низкую прогностическую значимость, в то время как у тиреоидных AUC = 0,661 (p = 0,036), что можно расценивать как среднюю прогностическую значимость при прогнозировании излечимости.

С учетом высокой волатильности индивидуальных гормональных показателей и их зависимости друг от друга (особенно тиреоидной системы) далее был проведен анализ прогностической ценности как отдельных параметров, так и комбинированных моделей, а также определены точки отсечения.

Полученные результаты свидетельствовали о том, что наибольшей предсказательной ценностью обладала оценка по шкале воспринимаемого стресса PSS, как и в случае комбинации с надпочечниковыми гормонами: AUC = 0,82 (95 % ДИ: 0,71–0,93), p = 0,001, точка отсечения > 29 баллов (чувствительность 81 %, специфичность 78 %), т. е. степень выраженности хронического стресса является ключевым прогностическим маркером. Далее следовал свободный тироксин (Т4 св.): AUC = 0,75 (95 % ДИ: 0,63–0,87), p = 0,005, точка отсечения > 9,8 пмоль/л (чувствительность 76 %, специфичность 73 %), т. е. содержа-

ние Т4 свободного имеет хорошую предсказательную ценность, при этом отмечается отличный баланс чувствительности и специфичности. Высокая статистическая значимость ($p < 0,01$) подчеркивала его важность как биомаркера. Содержание свободного трийодтиронина (Т3 св.) – AUC = 0,72 (95 % ДИ: 0,60–0,84), $p = 0,011$, точка отсечения < 4,45 пмоль/л (чувствительность 73 %, специфичность 70 %) – также показывало хорошую прогностическую способность. В отличие от Т4 низкий уровень Т3 являлся предиктором неблагоприятного исхода. Что касается пролактина, получены следующие данные: AUC = 0,71 (95 % ДИ: 0,58–0,84), $p = 0,018$, точка отсечения > 650 мкМЕ/мл (чувствительность 70 %, специфичность 71 %). Этот показатель имел умеренную прогностическую ценность, близкую к Т3 св., был статистически значим ($p < 0,05$), характеризовался хорошим балансом чувствительности и специфичности. Повышенный уровень пролактина ассоциировался с отсутствием излечимости.

ТТГ в нашем исследовании обладал умеренной прогностической ценностью: AUC = 0,69 (95 % ДИ: 0,56–0,82), $p = 0,025$, точка отсечения > 4,25 мкМЕ/мл (чувствительность 67 %, специфичность 71 %). Вместе с тем показатель был статистически значим ($p < 0,05$), а его пороговое значение соответствовало верхнему пределу нормы, что имело клиническое значение.

Последний из изучаемых показателей тиреоидной системы – антитела к тиреоглобулину (АТ–ТГ): AUC = 0,68 (95 % ДИ: 0,55–0,81), $p = 0,035$; точка отсечения > 65 МЕ/мл (чувствительность 66 %, специфичность 69 %). Как и ТТГ, характеризовался умеренной прогностической способностью. При этом высокий уровень антител указывал на активность аутоиммунного процесса и худший прогноз.

В отношении ФСГ AUC = 0,66 (95 % ДИ: 0,53–0,79), $p = 0,048$, точка отсечения < 3,0 мМЕ/мл (чувствительность 64 %, специфичность 67 %) отметим, что его прогностическое значение находилось на границе статистической значимости и имело низкую прогностическую ценность. Лютеинизирующий гормон (ЛГ) – AUC = 0,63 (95 % ДИ: 0,50–0,76), $p = 0,087$, точка отсечения < 3,5 мМЕ/мл (чувствительность 61 %, специфичность 65 %) – являлся наиме-

нее значимым параметром с низкой прогностической ценностью (не достигал статистической значимости), в связи с чем не мог считаться надежным прогностическим маркером.

Таким образом, наиболее клинически значимыми маркерами при прогнозировании излечимости на этапе обследования женщин со стресс-зависимой хронической аменореей являлись показатели по шкале PSS и содержание свободных тиреоидных гормонов (Т4 св. и Т3 св.), что необходимо учитывать при обосновании лечения.

К второстепенным, но значимым маркерам можно отнести содержание пролактина, ТТГ и АТ–ТГ, эти данные также целесообразно принимать во внимание. Что касается показателей ФСГ и ЛГ, то в плане прогнозирования восстановления спонтанного овуляторного цикла они обладали сомнительной ценностью.

Нами было выделено несколько комбинированных прогностических моделей, которые показывали высокую эффективность использования комплексных критериев для прогнозирования излечимости.

Комбинация психологического параметра (PSS), показателя тиреоидной функции (Т4 св.) и гипофизарного гормона (пролактин) обеспечивала наиболее полную прогностическую оценку. В отношении комбинации «баллы по шкале PSS + содержание Т4 свободного» была отмечена высокая прогностическая сила, оптимальный баланс между чувствительностью и специфичностью. Преимуществом этой модели являлось и то, что она более проста в использовании по сравнению с полной моделью.

Модель «баллы по шкале PSS + содержание пролактина» (AUC = 0,83; точность = 81 %; чувствительность = 82 %, специфичность = 80 %) была сопоставима по эффективности с моделью «баллы по шкале PSS + Т4 св.».

Таким образом, представленные комбинированные модели превосходили одиночные маркеры по прогностической точности (AUC 0,84–0,87 против 0,63–0,82 для отдельных параметров), показатель по шкале PSS являлся стабильным компонентом всех эффективных моделей, подтверждая критическую роль стрессового фактора. При этом наилучшая модель включала все три значимых

параметра, но модели с двумя параметрами также демонстрировали высокую точность при прогнозировании излечимости.

Вышеизложенное позволило сделать вывод: для клинического использования может быть рекомендована модель «баллы по шкале PSS + содержание Т4 св.» как оптимальное сочетание точности и практичности.

Клиническая интерпретация полученных результатов позволила обосновать направление лечения женщин со стресс-ассоциированной ХА. Было установлено, что благоприятный прогноз восстановления спонтанного овуляторного менструального цикла у женщин со стресс-зависимой ХА тесно связан с нормальным функционированием щитовидной железы (уровни ТТГ $< 4{,}25$ мкМЕ/л, Т4 св. $\geq 9{,}8$ пмоль/л и Т3 св. $\geq 4{,}45$ пмоль/л), отсутствием гиперпролактинемии (пролактин < 650 мкМЕ/мл) и низким уровнем психологического стресса (PSS < 29 баллов). Эти параметры можно рассматривать как «целевые значения» для повышения шансов на успешное восстановление репродуктивной оси.

Подводя итог, мы выделили модели оценки вероятности излечения, основанные на прогностически эффективных маркерах:

1. Основная (базовая) модель оценки вероятности излечения.

Включала универсальные и легкоприменимые маркеры:

– психологический: уровень стресса (PSS);

– тиреоидный: уровень свободного тироксина (Т4 св.), отражающий резерв щитовидной железы;

– гипофизарный: уровень пролактина, показатель стабильности гипоталамо-гипофизарной регуляции.

Клиническое применение: эта модель идеальна для первичной стратификации пациенток и рутинной клинической практики.

2. Альтернативная/углубленная модель оценки вероятности излечения.

Предлагала другой диагностический угол, фокусируясь на следующих маркерах:

– психологический: уровень стресса (PSS) – сохраняется как константа;

– нейростероидный баланс: соотношение ДГЭА-С/кортизол (ДГЭА-С/К).

Что касается клинического применения представленных моделей, то можно указать: соотношение ДГЭА/К (ДГЭА-С/К) является интегральным показателем аллостатической нагрузки (адаптации к хроническому стрессу). Его высокое соотношение (> 30) свидетельствует о том, что организм эффективно противостоит стрессу, синтезируя достаточное количество ДГЭА, и это является благоприятным признаком.

Низкое соотношение ДГЭА/К (ДГЭА-С/К) (< 20) свидетельствует об истощении адаптационных резервов. На этом фоне доминирует катаболическое и иммуносупрессивное действие кортизола, что значительно снижает шансы на излечение. Эта модель особенно ценна для применения у пациенток с выраженными симптомами хронической усталости и истощения.

Для получения наиболее точного прогноза у сложных пациенток рекомендуется использовать обе модели. Совпадение оценки по обеим моделям (например, «высокая вероятность излечимости» и по уровню пролактина, и по соотношению ДГЭА/К) делает прогноз крайне надежным и указывает на необходимость интенсивной комплексной терапии, направленной как на коррекцию гормонального фона, так и на управление стрессом.

По результатам исследования нами был сформирован диагностический алгоритм для клинического применения у женщин со стресс-ассоциированной хронической функциональной ановуляцией, который включал:

1) обязательную оценку уровня стресса при диагностике хронической ФА с использованием стандартизированных шкал;

2) исследование суточной динамики кортизола и ДГЭА в слюне для оценки функционального состояния стресс-реализующей системы;

3) определение соотношения ДГЭА-С/кортизол как интегрального показателя адаптационного резерва;

4) использование комбинированных прогностических моделей для стратификации пациенток по вероятности излечимости;

5) индивидуализацию терапии на основе комплексной оценки психологического и гормонального статуса.

Таким образом, успех лечения стресс-ассоциированной хронической ановуляции зависит не только от коррекции нарушений гипофизарно-яичниковой оси, но и от восстановления адаптационных резервов организма и снижения аллостатической нагрузки. Разработанный диагностический алгоритм позволяет оптимизировать лечебную тактику и получить прогноз восстановления репродуктивной функции у женщин с длительным стрессом. Полученные данные открывают новые перспективы для совершенствования персонализированного подхода к лечению нарушений репродуктивной функции, ассоциированных с психоэмоциональным напряжением.

ВЫВОДЫ

1. Объективными диагностическими критериями стресс-ассоциированной ХА являются десинхронизация суточной выработки надпочечниковых гормонов (кортизола и ДГЭА), низкие соотношения ДГЭА-С/кортизол в крови (в группе с ХА 19,88 [14,61–33,78], в контрольной группе 30,48 [21,41–38,14], $p < 0,001$) на фоне средних или высоких показателей по шкале PSS (у женщин с ХА 32 [28–35] балла, без ХА – 18,5 [14,7–24] балла ($U = 73,00$; $Z = -8,788$; $p < 0,001$).
2. В основной группе не было женщин с низким уровнем стресса, стресс средней степени был выявлен у 9,3 % женщин, у остальных определялся высокий уровень стресса. В контрольной группе не регистрировалось женщин с высоким уровнем стресса, стресс средней степени отмечался у 18,3 % женщин, у остальных уровень стресса был низким ($\chi^2 = 77,345$; $p < 0,001$).
3. У женщин со средним уровнем воспринимаемого стресса по шкале PSS соотношение ДГЭА/кортизол в основной группе составило 12,75 [9,72–39,71], в контрольной – 48,11 [28,64–62,64], $p = 0,048$. Это подтверждает значение соотношения ДГЭА/К как маркера истощения адаптационных резервов организма у женщин со средним уровнем воспринимаемого стресса по шкале PSS.
4. У женщин с ХА уровни ТТГ и пролактина статистически значимо выше, чем в сравниваемой группе: содержание ТТГ составляло 4,36 [4,09–4,76] мкМЕ/л, в то время как в контрольной группе 1,93 [0,84–3,2] мкМЕ/л ($p < 0,0001$), содержание пролактина – 654,62 [598,87–687,13] мкМЕ/мл и 408,6 [307,5–515,0] мкМЕ/мл соответственно ($p < 0,0001$), свободного Т4 – 9,4 [9,09–9,8] пмоль/л и 14,4 [11,27–18,5] пмоль/л соответственно ($p < 0,0001$). Показатель свободного Т3 не имел статистической значимости.

5. Медианные значения ФСГ в основной группе составили 2,48 [0,82–3,84] мМЕ/мл, в контрольной группе – 3,4 [1,89–4,79] мМЕ/мл (p = 0,0028), уровни ЛГ – 2,92 [1,2–4,8] мМЕ/мл и 3,8 [2,2–5,9] мМЕ/мл соответственно (p = 0,0117), что также подтверждало наличие гипофизарного звена в патогенезе ФА.
6. В основной группе у 61,1 % женщин после 6-месячного комплексного лечения восстановился спонтанный овуляторный менструальный цикл. Остальным женщинам следовало продолжить терапию.
7. Благоприятный прогноз восстановления спонтанного овуляторного менструального цикла у женщин со стресс-зависимой хронической ановуляции тесно связан с нормальным функционированием щитовидной железы (уровни ТТГ < 4,25 мкМЕ/л, Т4 св. ≥ 9,8 пмоль/л и Т3 св. ≥ 4,45 пмоль/л), отсутствием гиперпролактинемии (пролактин < 650 мкМЕ/мл) и уровнем психологического стресса по шкале PSS < 29 баллов. Эти параметры можно рассматривать как «целевые значения» для повышения шансов на успешное восстановление репродуктивной функции.
8. Алгоритм ведения женщин со стресс-ассоциированной хронической ановуляцией предусматривает стратификацию пациенток по вероятности излечимости, позволяющую персонифицировать интенсивную комплексную терапию, направленную как на коррекцию гормонального фона, так и на управление стрессом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки степени тяжести влияния стресса на репродуктивную ось и прогнозирования истощения адаптационных резервов организма рекомендуется проводить определение суточной динамики кортизола и ДГЭА в слюне, а также тестирование по шкале воспринимаемого стресса PSS.
2. После установления диагноза и оценки уровня воспринимаемого стресса по шкале PSS всем женщинам рекомендуется консультация психолога для определения необходимости фармподдержки и персонифицированная терапия, которая включает когнитивно-поведенческий аспект, терапию принятия и ответственности, модификацию образа жизни с ограничением в рационе питания кофеина и алкоголя.
3. Параллельно с психотерапевтической коррекцией и регуляцией образа жизни необходимо назначение двухфазных препаратов заместительной терапии, содержащих 2 мг 17β-эстрадиола и 10 мг дидрогестерона или 2 мг эстрадиола валерата и гестагеновый компонент, который подбирается индивидуально: 0,5 мг норгестрела, или 1 мг ципротерона ацетата, или 0,15 мг левоноргестрела.
4. Продолжительность терапии должна составлять не менее 6 месяцев, после чего следует провести оценку результатов лечения.
5. Довольно высокую эффективность в плане прогнозирования излечимости женщин со стресс-ассоциированной хронической ановуляции показывают комбинированные модели: «показатели по шкале PSS + содержание Т4 свободного» и «показатели по шкале PSS + содержание пролактина». Вместе с тем наилучшая модель включает все три значимых параметра и рекомендуется к применению.
6. Рекомендуется включать в алгоритм обследования женщин и прогнозирования результатов лечения следующие модели, включающие взаимодополняющие наборы маркеров:
   а) основная (базовая) модель оценки вероятности излечимости, использующая психологический, тиреоидный, гипофизарный маркеры;

б) альтернативная/углубленная модель оценки вероятности излечимости, использующая психологический маркер и соотношение ДГЭА-С/ кортизол (нейростероидный баланс). Эту модель рекомендуется применять для пациенток с выраженными симптомами хронической усталости и истощения организма.

7. В алгоритм диагностики стресс-ассоциированной хронической ановуляцией рекомендуется включать:

а) оценку уровня стресса с использованием стандартизированных шкал;

б) определение суточной динамики кортизола и ДГЭА в слюне;

в) определение соотношения ДГЭА-С/кортизол в крови;

г) использование комбинированных прогностических моделей стратификации пациенток по вероятности излечимости.

8. Персонифицированную терапию рекомендуется основывать на комплексной оценке психологического и гормонального статуса.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное исследование может способствовать развитию нескольких направлений.

1. **Для клинической медицины**: разработка превентивных скрининговых программ для женщин из групп риска (пациентки с высокострессовыми профессиями, спортсменки, женщины с тревожными расстройствами) с использованием шкалы PSS и определения соотношения ДГЭА-С/кортизол для раннего выявления донозологических форм нарушения репродуктивной функции; изучение оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции в тканях яичников и гипофиза под воздействием хронического повышения уровня кортизола; лонгитюдные исследования для оценки отдаленных последствий перенесенной стресс-индуцированной хронической ановуляцией на здоровье женщин в пери- и постменопаузе.

2. **Биоинженерные перспективные направления**: создание и валидация мультипараметрических математических моделей для прогнозирования индивидуального ответа организма на терапию, что позволит на этапе диагностики определять оптимальное соотношение психотерапевтической, гормональной и метаболической коррекции для каждой пациентки; разработка мобильных приложений и носимых устройств (IoT) для динамического мониторинга маркеров стресса (вариабельность сердечного ритма, уровень кортизола в слюне) в режиме реального времени в сочетании с электронным дневником PSS, что обеспечит непрерывную обратную связь и позволит своевременно корректировать терапию.

Реализация этих направлений позволит не только лучше понимать патогенез стресс-зависимых нарушений репродуктивной функции, но и перейти к созданию высокоэффективных, персонализированных и технологичных протоколов ведения пациенток, основанных на принципах превентивной и прецизионной медицины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абабков, В.А. Валидизация русскоязычной версии опросника «Шкала воспринимаемого стресса-10» / В.А. Абабков, К. Барышникова, О.В. Воронцова-Венгер и др. // Вестник СПбГУ. Серия 16: Психология. Педагогика. – 2016. – № 2. – С. 6–14. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/validizatsiya-russkoyazychnoy-versii-oprosnika-shkala-vosprinimaemogo-stressa-10/viewer
2. Агарков, В.А. Психоаналитический подход к проблемам фертильности: бессознательные корреляты вспомогательных репродуктивных технологий / В.А. Агарков // Психоаналитический подход к проблемам фертильности, бессознательные корреляты. – 2022. – С. 143–167. – URL: https://doi.org/10.24412/CL-36976-2022-1-143-167
3. Алексеева, И.В. Ноцицептивная чувствительность в условиях стрессорных воздействий / И.В. Алексеева, А.Ю. Абрамова, С.С. Перцов // Российский журнал боли. – 2022. – Т. 20 (3). – С. 42–51. – URL: https://doi.org/10.17116/pain20222003142
4. Аменорея и олигоменорея: клинические рекомендации: утв. Министерством здравоохранения РФ, 2024. – 35 с. – URL: https://rpc.karelia.ru/wp-content/uploads/2025/01/%D0%9A%D0%A0-%D0%90%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D1%80%D0%B5%D1%8F-%D0%B8-%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%B3%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D1%80%D0%B5%D1%8F.pdf?ysclid=mnd6o0tcm9292866590
5. Андреева, Е.Н. Этиологические и патогенетические факторы дисфункции яичников у женщин репродуктивного периода / Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева, Л.В. Адамян // Проблемы репродукции. – 2020 – Т. 26 (6). – С. 34–43. – URL: https://doi.org/10.17116/repro20202606134
6. Арсаханова, Г.А. Формирование противодействия от организма человека на стресс / Г.А. Арсаханова // Международный журнал прикладных наук и технологий «Integral» – 2020. – № 5. – С. 307–315. – DOI: 10.24411/2658-3569-2020-10107
7. Ахунова, Э.Р. Причины снижения рождаемости в современных развитых странах / Э.Р. Ахунова, И.В. Александрова // Материалы VII Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум». – URL: https://scienceforum.ru/2015/article/2015008895

8. Безрукова, Г.А. Биомаркеры хронического профессионального стресса (обзор литературы) / Г.А. Безрукова, А.Н. Микерова // Гигиена и санитария. – 2022. – Т. 101 (6). – С. 649–654. – URL: https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-6-649-654
9. Бирюкова, Д.А. Влияние стресса на репродуктивную систему женщин: патофизиология и нейроэндокринные взаимодействия // Д.А. Бирюкова, Т.С. Амян, А.А. Гависова и др. // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 11. – С. 36–42. – URL: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.175
10. Бронфман, С.А. Эффективность краткосрочной психодинамической психотерапии в лечении функциональных расстройств менструального цикла у пациенток раннего репродуктивного возраста / С.А. Бронфман, В.А. Агарков, Л.М. Кудаева и др. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2012. – № 5. – С. 65–70. – URL: https://lib.ipran.ru/upload/papers/18191369.pdf
11. Бузина, Е. Стресс, гормоны и настроение / Е. Бузина // Клиника Щербатовой [интернет-ресурс]. – URL: https://juliasherbatova.ru/blog/2022/07/stress-i-hormony
12. Бондаренко К.Р. Функциональная гипоталамическая аменорея в практике клинициста: лечебно-диагностические особенности./ К.Р. Бондаренко, В.Д. Казанцева, Ю.Э. Доброхотова// Акушерство и гинекология. – 2022 - N5 – С. 149-156 https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.5.149-156
13. Волель, Б.А. Современные представления о стресс-зависимых нарушениях менструального цикла / Б.А. Волель, А.А. Рагимова, И.В. Кузнецова, Д.И. Бурчаков // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 12. – С. 34–40. – URL: http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.12.34-40
14. Волель, Б.А. Стресс-зависимые нарушения менструального цикла / Б.А. Волель, А.А. Рагимова, Д.И. Бурчаков, М.Н. Бурчакова, И.В. Кузнецова // Consilium Medicum. – 2016. – № 18. – С. 8–13. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/stress-zavisimye-narusheniya-menstrualnogo-tsikla/viewer
15. Водопьянова, Н.Е. Психодиагностика стресса / Н.Е. Водопьянова. – Санкт-Петербург: Питер, 2009. – 336 с. – URL: https://trening-stressoustojchivosti.ru/wp-content/uploads/2018/07/n-e-vodopyanova-psihodiagnostika-stressa.pdf

16. Генерализованное тревожное расстройство. Клинические рекомендации МЗ РФ. – Москва, 2024. – 121 с.
17. Горелышев, А. Менструальный цикл и энергетическая «политика» гипоталамуса / А. Горелышев, И. Кузнецова // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 5. – С. 4–12. – URL: https://umedp.ru/articles/menstrualnyy_tsikl_i_energeticheskaya_politika_gipotalamusa.html?sphrase_id=224660
18. Горобец, Л.Н. Взаимосвязь пролактина и гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у пациентов с первым психотическим эпизодом / Л.Н. Горобец, А.В. Литвинов, В.С. Буланов, Д.Г. Узбекова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2019. – Т. 29 (2). – С. 1–9. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/vzaimosvyaz-prolaktina-i-gormonov-gipotalamo-gipofizarno-tireoidnoy-osi-u-patsientov-s-pervym-psihoticheskim-epizodom/viewer
19. Дели, А.Д. Психогенные стресс-зависимые факторы и механизмы формирования нарушений менструальной функции / А.Д. Дели, А.Э. Каспарова, О.Г. Литовченко, В.С. Шелудько // Вестник СурГУ. Медицина. – 2023. – Т. 16 (1). – С. 64–73. – DOI: 10.35266/2304-9448-2023-1-64-73
20. Дударева, В.А. Стресс и питание: синдром хронической усталости и другие ассоциированные со стрессом состояния / В.А. Дударева // Вестник терапевта. – 2018. – № 9. – С. 51–58. – URL: https://journaltherapy.ru/statyi/stressi-pitanie-sindrom-hronicheskoj-ustalosti-i-drugie-associirovannye-sostressom-sostojanija
21. Жирнов, И.А. Влияние факторов окружающей среды на репродуктивное здоровье женщины / И.А. Жирнов, К.А. Назмиева, А.И. Хабибуллина и др. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2024. – Т. 18 (6). – С. 858–873. – URL: https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.564
22. Золотарева, А.А. Систематический обзор психометрических свойств шкалы депрессии, тревоги и стресса (DASS-21) / А.А. Золотарева / Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2020. – № 2. – С. 26–37. – DOI: 10.31363/2313-7053-2020-2-26-37
23. Игнатюк, В.М. Стресс при беременности и нарушения развития нейроэндокринной, иммунной и репродуктивной систем у потомства в пренатальном и постнатальном онтогенезе: от эксперимента к разработке подходов сохранения здоровья у человека / В.М. Игнатюк, М.С. Извольская, Л.А. Захарова // Акушерство

и гинекология. – 2021. – № 8. – С. 69–74. – URL: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.8.69-74

24. Иловайская, И.А. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы при центральном гипогонадизме у женщин / И.А. Иловайская, В.Ю. Зекцер, Д.С. Михайлова и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7 (5). – С. 22–28.
25. Кашапов, Ф.Ф. Особенности биологии миндалевидного комплекса при тревоге и агрессивности / Ф.Ф. Кашапов // Эпоха науки. – 2017. – № 10. – С. 8–14. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-biologii-mindalevidnogo-kompleksa-pri-trevoge-i-agressivnosti/viewer
26. Киракосян, Е.В. Поиск причин формирования нарушений репродуктивной системы: обзор научных исследований / Е.В. Киракосян, Т.А. Назаренко, С.В. Павлович // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 11. – С. 18–25. – URL: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.11.18-25
27. Киреева, А.А. Изменение гормонального баланса во время стресса / А.А. Киреева // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 13 (2). – С. 80–83. – DOI: 10.33029/2304-9529-2024-13-2-80-83
28. Ковязина, Н.А. Ранние маркеры адаптации к профессиональным нагрузкам в условиях «полярного напряжения»/ Н.А. Ковязина, Н.А. Алхутова// Материалы научно-практических конференций в рамках VIII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2022) : сборник тезисов. – Москва, 2022. – С. 106.
29. Ковязина, Н.А. Индекс ДГЭА-С/кортизол как маркер стресс-индуцированного преждевременного старения / Н.А. Ковязина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64 (3). – С. 140–144. – URL: http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-3-140-144
30. Колода, Ю.А. Найти иголку в стоге сена. Дифференциальная диагностика дисфункции яичников: информационный бюллетень (под ред. В.Е. Радзинского) / Ю.А. Колода. – Москва: StatusPraesens, 2021. – 20 с. – URL: https://praesens.ru/files/2021/web/disfunkciya.pdf
31. Коплик, Е.В. Роль медиальных структур миндалевидного комплекса мозга в пептидергических механизмах устойчивости к эмоциональному стрессу / Е.В. Коплик, А.А. Бахмет, С.В. Клочкова // Научный форум. Сибирь. – 2018. – Т. 4 (1). – С. 69–73. – URL: https://istina.ips.ac.ru/publications/article/233653730/

32. Косолапов, В.А. Моделирование стресса в эксперименте / В.А. Косолапов, И.А. Трегубова // Лекарственный вестник. – 2022. – Т. 23 (2). – С. 17–19. – URL: https://www.volgmed.ru/periodicheskie-izdaniya/drugs-bulletin/2022_86/
33. Кузнецова, И.В. Биологически активные добавки при стресс-зависимых нарушениях менструального цикла / И.В. Кузнецова, Т.В. Кочемасова // Медицинский совет. – 2025. – № 4. – С. 86–94. – URL: https://doi.org/10.21518/ms2025-167
34. Кузнецова, И.В. Применение биологически активных добавок при нарушениях менструального цикла / И.В. Кузнецова, Н.Х. Хаджиева // Медицинский совет. – 2020. – № 3. – С. 32–36. – URL: https://doi.org/10/21518/2079-701X-2020-3-32-36
35. Кузнецова, И.В. Психогенные стресс-зависимые нарушения менструального цикла: роль негормональной коррекции / И.В. Кузнецова, М.Н. Бурчакова, Д.И. Бурчаков // Мед. алфавит. – 2017. – Т. 2 (10). – С. 54–61. – URL: https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/165/165
36. Леваков, С.А. Психоэмоциональный статус пациенток с эндометриозом и хронической тазовой болью: анализ взаимосвязи и перспективы дальнейших исследований / С.А. Левачев, Т.А. Громова, Н.Р. Титова и др. // Акушерство и гинекология. – 2025. – № 2. – С. 68–80. – URL: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2024.186
37. Левинсон, А.Л. Психоэмоциональный стресс, фолликулогенез и репродуктивные технологии: клинические и экспериментальные данные / А.Л. Левинсон, Т.Н. Игонина, И.Н. Рожкова и др. // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2022. – Т. 26 (5). – С. 431–441. – DOI: 10.18699/VJGB-22-53
38. Лифанцева, Н.В. Экспрессия и роль серотонинового рецептора 1а типа в эмбриональном тимусе крыс / Н.В. Лифанцева, Ц.О. Конеева, С.Н. Воронова и др. // Онтогенез. – 2020. – Т. 51 (5). – С. 338–350.
39. Локтионова, А.С. Этиопатогенетические аспекты центрального (гипогонадотропного) женского гипогонадизма / А.С. Локтионова, И.А. Иловайская // Медицинский вестник Юга России. – 2019. – Т. 10 (4). – С. 15–27. – URL: https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-4-15-27
40. Малаховская, С.Н. Три стадии стресса / С.Н. Малаховская. Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения БГМУ [Интернет-ресурс]. – URL: https://ipk.bsmu.by/tri-stadii-stressa.html

41. Манро, М.Г. Нарушения овуляции: классификация Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO) / М.Г. Манро, А.Х. Бален, С.Х. Чо и др. // Проблемы репродукции. – 2023. – № 9 (1). – С. 116–136. – URL: https://doi.org/10.17116/repro202329011116
42. Мохор, М. На изломе. Стресс-индуцированные нарушения менструального цикла / М. Мохор // Медицинский вестник (электронный ресурс). – 2024. – URL: https://medvestnik.by/konspektvracha/na-izlome-stress-indutsirovannye-narusheniya-menstrualnogo-tsikla
43. Немчин, Т.А. Состояния нервно-психического напряжения / Т.А. Немчин. – Ленинград: Изд-во Ленинградского ун-та, 1983 – 167 с. – URL: https://psv4.userapi.com/s/v1/d/_LHeQfw3DlagTiP2C_UJ5wMENEiJpxKwlrWW5UxdtiB6dN4on8BF2DHK1PVvU5nXx4Cwn6cIXCCVyKf1eDMzpYyLskxeUe_Mh_nq1DUYobBALBcIbWoeIQ/Nemchin_T_A_Sostoyania_nervno-psikhicheskogo_napryazhenia.pdf
44. Одарченко, А.С. Как связаны питание, стресс и физическая нагрузка с развитием аменореи? / А.С. Одарченко, Е.Н. Андреева, О.Р. Григорян, Ю.С. Абсатарова // Вестник репродуктивного здоровья. – 2023. – № 2 (1). – С. 17–23. – URL: https://doi.org/10.14341/brh12699
45. Петров, И.А. Современный взгляд на естественную фертильность / И.А. Петров, М.Л. Дмитриева, О.А. Тихоновская и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17 (2). – С. 4–12. – URL: https://doi.org/10.17116/rosakush20171724-12
46. Петрова, К.В. Изучение влияния индекса ДГЭА-С/Кортизол на процессы ускоренного старения организма // Международный студенческий научный вестник. – 2023. – № 2. – URL: https://doi.org/10.17513/msnv.21273
47. Радзинский, В.Е. Очерки эндокринной гинекологии. От синдрома к диагнозу и выбору терапии / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, О.А. Раевская и др.; под ред. В.Е. Радзинского. – Москва: StatusPraesens, 2020. – 576 с.
48. Сапольски, Р. Психология стресса / Р. Сапольски; пер. с англ. – 3-е изд. – Санкт-Петербург: Питер, 2015. – 480 с. – ISBN 9785496009973.
49. Свиридова, Н.И. Динамика психоэмоционального и когнитивного статусов женщин репродуктивного возраста на фоне приема комбинированного орального контрацептива, содержащего эстетрол / Н.И. Свиридова, А.Е. Барулин //

Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2024. – Т. 23 (1). – С. 64–70. – DOI: 10.20953/1726-1678-2024-1-64-70

50. Селье, Г. Стресс без дистресса / Г. Селье; пер. с англ. – Москва: Прогресс, 1979. – 123 с.
51. Смелышева, Л.Н. Стресс-индуцированные изменения гонадотропинов у студенток с различным вегетативным типом регулирования / Л.Н. Смелышева, М.М. Киселева, А.В. Кайгородцев, Т.О. Симонова / Вестник КГУ. Серия «Физиология, психология, медицина». – 2015. – Вып. 7. – № 2. – С. 26–29. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/stress-indutsirovannye-izmeneniya-gonadotropinov-u-studentok-s-razlichnym-vegetativnym-tipom-regulirovaniya/viewer
52. Смирнова, Т.С. Особенности строения щитовидной железы при хроническом стрессе на ранних этапах постнатального онтогенеза / Т.С. Смирнова, Л.И. Кондакова, О.В. Фёдорова, Н.А. Мураева // Вестник ВолГМУ. – 2020. – № 1 (73). – С. 28–30. – DOI: 10.19163/1994-9480-2020-1(73)-28-30
53. Смоляков, Ю.Н. Адаптационные реакции гемодинамических систем на искусственно модулированный стресс у здоровых субъектов / Ю.Н. Смоляков, Б.И. Кузник, С.А. Калашникова и др. // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2019. – Т. 27 (4). – С. 443–450. – DOI: 10.23888/PAVLOVJ2019274443-450
54. Стамова, Л.Г. Нейрофизиологические изменения при эмоциональном стрессе / Л.Г. Стамова, А.В. Гулин, А.А. Назирова // Вестник ТГУ. – 2017. – № 22 (6). – С. 1541–1545. – URL: https://doi.org/10.20310/1810-0198-2017-22-6-1541-1547
55. Судаков, К.В. Избранные труды / К.В. Судаков. – Том 3. Эмоции и эмоциональный стресс. – Москва: НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН, 2012. – 534 с.
56. Толгаева, Е.А. Взаимодействие пролактина и кисспептина в условиях нормо- и гиперпролактинемии / Е.А. Толгаева, А.С. Локтионова, И.А. Иловайская // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20 (2). – С. 35–40. – URL: https://doi.org/10.17116/rosakush20202002135
57. Тюкалова, М.А. Уровень кортизола в сыворотке крови в покое и при физической нагрузке в разные фазы овариально-менструального цикла / М.А. Тюкалова,

А.В. Речкалов // Вестник КГУ. Серия «Физиология, психология, медицина». – 2017. – Вып. 9. – № 3. – С. 18–19. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/uroven-kortizola-v-syvorotke-krovi-v-pokoe-i-pri-fizicheskoy-nagruzke-v-raznye-fazy-ovarialno-menstrualnogo-tsikla/viewer

58. Филиппова, Г.Г. Психологические аспекты вспомогательных репродуктивных технологий: обзор зарубежных и российских исследований [Электронный ресурс] / Г.Г. Филиппова // Современная зарубежная психология. – 2022. – Т. 11 (1). – С. 26–38. – URL: https://doi.org/10.17759/jmfp.2022110103
59. Хаджиева, Н.Х. Клинические, психовегетативные и гормональные особенности стрессозависимых нарушений менструального цикла / Н.Х. Хаджиева, Т.Г. Вознесенская, М.Н. Бурчакова // Медицинский алфавит. – 2019. – № 1 (1). – С. 27–31. – URL: https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-27-31
60. Хащенко, Е.П. Взаимосвязь нейроэндокринных факторов и эмоционального благополучия девочек-подростков с расстройством менструаций / Е.П. Хащенко, Е.В. Уварова, А.В. Баранова и др. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2019. – Т. 15 (1). – С. 41–50. – URL: https://doi.org/10.24411/1816-2134-2019-11006
61. Чернуха, Г.Е. Кисспептин и репродуктивная система / Г.Е. Чернуха, Г.И. Табеева, Д.В. Гусев, Р.Г. Шмаков // Гинекология. Эндокринология. – 2017. – Т. 3 (132). – С. 73–78. – URL: https://journalgynecology.ru/wp-content/uploads/2019/02/Kisspeptin-i-reproduktivnaja-sistema.pdf
62. Чернуха, Г.Е. Аномальное маточное кровотечение: ставим диагноз и выбираем лечение / Г.Е. Чернуха, Л.М. Ильина, И.А. Иванов // Гинекология. – 2018. – Т. 20 (4). – С. 4–8. – DOI: 10.2644/2079-5696_2018.4.4-8
63. Чернуха, Г.Е. Оценка показателей жировой ткани при функциональной гипоталамической аменорее / Г.Е. Чернуха, Г.И. Табеева, Д.В. Гусев, С.Ю. Кузнецов // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 2. – С. 74–80. – URL: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.2.74-80
64. Чернуха, Г.Е. Патофизиологические особенности развития функциональной гипоталамической аменореи у пациенток с нервной анорексией / Г.Е. Чернуха, Д.В. Гусев, Г.И. Табеева, В.Ю. Прилуцкая // Гинекология. – 2018. – Т. 20 (1). – С. 16–22. – URL: https://doi.org/10.26442/2079-5696_20.1.16-22

65. Чернуха, Г.Е. Психопатологические особенности и эндокринно-метаболический профиль пациенток с функциональной гипоталамической аменореей / Г.Е. Чернуха, А.Е. Бобров, Д.В. Гусев и др. // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 2. – С. 105–112. – URL: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.105-112

66. Чернуха, Г.Е. Современные принципы терапии функциональной гипоталамической аменореи / Г.Е. Чернуха, Д.В. Гусев, Г.И. Табеева, В.Ю. Прилуцкая // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 6. – С. 11–17. – URL: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.6.11-17

67. Шереметьева, А.С. Гормональные изменения при стрессе (обзор) / А.С. Шереметьева, Х.Д. Пападопулос, И.И. Пархонюк // Электронный научный журнал «Дневник науки». – 2021. – № 3. – URL: https://dnevniknauki.ru/images/publications/2021/3/medicine/Sheremetyeva_Papadopoulos_Parkhonyuk_Smolyansky.pdf

68. Япрынцева, О.А. Анализ показателей тревожности и качества жизни в различные фазы овариально-менструального цикла / О.А. Япрынцева, Е.В. Дорохов, Н.П. Горбатенко // Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова (18–22 сентября 2017 г.). – Москва: Истоки, 2017. – С. 1488–1490.

69. Abdelal, A.E. Reproductive outcomes in women with hypogonadotropic hypogonadism: a case series study / A.E. Abdelal, M.A. Beheri, A.F. Abdelkawi // Journal of the Society for Reproductive Medicine of the Middle East. – 2021. – No. 26. – P. 11. – URL: https://doi.org/10.1186/s43043-021-00055-6

70. Aboaba, A. Comparative Effectiveness of Lifestyle Changes and Pharmacotherapy in Weight Loss and Improved Metabolic Parameters: A Comprehensive Review / A. Aboaba, M. Okoro, O. Okobi et al. // Journal of Biological Sciences and Medicine. – 2024. – No. 12. – Pp. 17–29. – DOI: 10.4236/jbm.2024.127003

71. ACOG. Polycystic Ovary Syndrome // Obstetrics & Gynecology. – 2018. – Vol. 131 (6). – Pp. 157–171. – DOI: 10.1097/AOG.0000000000002656

72. Aimagambetova, G. The Impact of Psychological Distress on IVF Outcomes: Reality or Speculation? / G. Aimagambetova, A. Issanov, S. Terzic et al. // PLoS One. – 2020. – Vol. 15 (12). – P. 0242024. – DOI: 10.1371/journal.pone.0242024

73. Aitken, R.J. What is driving the global fertility decline? A multidisciplinary approach to understanding the underlying mechanisms is needed / R.J. Aitken // Front. Reprod. Health. – 2024. – No. 6. – P. 1364352. – DOI: 10.3389/frph.2024.1364352

74. Arat, O. How does the ratio of FSH/LH in the early follicular phase affect the number of mature oocytes and embryo development? / O. Arat, D. Devechi, Z.S. Ozkan, S. Tuncher Kan // Turk. J. Med. Sci. – 2020. – Vol. 50 (2). – Pp. 420–425. – DOI: 10.3906/sag-1910-234

75. Avasti, S.S. Irregular Menstruation: Physiological Adaptation to Perceived Stress / S.S. Avasti, S. Bhattacharya, F. Tandon // Cureus. – 2024 – Vol. 16 (7). – P. 64522. – DOI: 10.7759/cureus.64522

76. Barbagallo, F. Gene-Environment Interaction in Functional Hypothalamic Amenorrhea / F. Barbagallo, D. Bosoni, V. Perone et al. // Front. Endocrinology. – No. 15. – P. 1423898. – DOI: 10.3389/fendo.2024.1423898

77. Beck, A.T. An Inventory for Measuring Depression / A.T. Beck, C.H. Ward, M.D. Mendelson et al. // Archives of general psychiatry. – 1961. – Vol. 4 (6). – Pp. 561–571. – DOI: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004

78. Bhartiya, D. An overview of the biology of the FSH-FSH receptor and an explanation of existing problems / D. Bhartiya, H. Patel // J. Ovarian. – 2021. – No. 14. – P. 144. – URL: https://doi.org/10.1186/s13048-021-00880-3

79. Bhaumik, S. Glucocorticoids and Their Receptor Isoforms: Role in Female Reproduction, Pregnancy, and Fetal Development / S. Bhaumik, J. Lockett, J. Kaff, V.L. Clifton // Biology (Basel). – 2023. – No. 12. – P. 1104. – DOI: 10.3390/biology12081104

80. Birchhoi, M.H. Induction of ovulation using pulsatile gonadotropin-releasing hormone administration: current methods / M.H. Birchhoi // Clinical Treatment of Infertility. Reproductive Medicine for Physicians. – 2021. – Vol. 2. – Springer, Cham. – URL: https://doi.org/10.1007/978-3-030-71838-1_8

81. Boehm, U. European Agreement on Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism – pathogenesis, diagnosis and treatment / U. Boehm, P.M. Bulu, M. Dattani et al. // Nat. Rev. Endocrinol. – 2015. – No. 11. – Pp. 547–564. – URL: https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.112

82. Braverman, A.M. Depression, Anxiety, Quality of Life, and Infertility: A Global Review of Research Over the Past Decade / A.M. Braverman, T. Davoudian, I.K. Levin et al. // Fertil. Steril. – 2024. – No. 121. – Pp. 379–383. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2024.01.013

83. Bouchard, T.P.. Pilot evaluation of a new urine progesterone test to confirm ovulation in women using a fertility monitor/ T.P. Bouchard, R.L. Fehring, M. Schneider// Frontiers in Public Health – 2019 - 7(JUL). DOI: 10.3389/fpubh.2019.00184
84. Chehre, R. The Effect of Cognitive-Behavioral Therapy on Infertility-Related Stress in Couples: A Randomized Controlled Trial / R. Chehre, S. Mohammadnejad, Z. Karamalahi, M. Nasiri // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Health. – 2025. – DOI: 10.1007/s10995-025-04136-0
85. Chrisandra L. Shufelt. The effect of estrogen replacement on endothelial dysfunction and psychological health in women with hypothalamic amenorrhea / Chrisandra L. Shufelt, Nancy Safwan, Mariam Saadedin et al. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2025. – dgaf364. – URL: https://doi.org/10.1210/clinem/dgaf364
86. Ciobanu, A.M. Association between burnout and immunological and endocrine alterations / A.M. Ciobanu, A.C. Damian, C. Neagu // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2021. – Vol. 62 (1). – Pp. 13–8. – URL: https://doi.org/10.47162/RJME.62.1.02
87. Cohen, S. A global measure of perceived stress / S. Cohen, T. Kamarck, R. Mermelstein // Journal of Health and Social Behavior. – 1983. – No. 24. – Pp. 385–396. – DOI: 10.2307/2136404
88. Conforti, A. Management of Women with an Unexpected Low Ovarian Response to Gonadotropin / A. Conforti, S.C. Esteves, D. Cimadomo et al. // Frontiers in Endocrinology. – 2019. – No. 10. – P. 387. – URL: https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00387
89. Conforti, A. The role of recombinant LH in women with hyporeaction to controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis / A. Conforti, S.K. Estevez, F. Di Rella et al. // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2019. – Vol. 17 (1). – P. 18. – DOI: 10.1186/s12958-019-0460-4
90. De Andrade, J.S. Effects of acute restraint and unpredictable chronic mild stress on brain corticotrophin releasing factor mRNA in the elevated T-maze / J.S. De Andrade, I.C. Céspedes, R.O. Abrão et al. // Behav. Brain. Res. – 2018. – No. 337. – Pp. 139–150. – URL: https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.09.029
91. Dehkordi, S.M. The impact of work stress on fertility, intention to conceive, and infertility treatment in workers: a systematic review / S.M. Dehkordi, A. Khoshakhlagh, S. Yazdanirad et al. // BMC Public Health. – 2025. – Vol. 25 (1). – P. 542. – DOI: 10.1186/s12889-025-21790-9

92. Di Segni, N. Luteinizing hormone supplementation in women with hypogonadotropic hypogonadism seeking fertility care: Insights from a narrative review / N. Di Segni, A. Busnelli, M. Secchi et al. // Front Endocrinol (Lausanne). – 2022. – No. 13. – P. 907249. – DOI: 10.3389/fendo.2022.907249

93. Dobranowska, K. Dietary therapy and lifestyle modification in functional hypothalamic amenorrhea: a comprehensive review / K. Dobranowska, S. Plinska, A. Dobosz // Nutrients. – 2024. – No. 16. – P. 2967. – URL: https://doi.org/10.3390/nu16172967

94. Eddy, P. A systematic review and meta-analysis of the effort-reward imbalance model of workplace stress and hypothalamic-pituitary-adrenal axis measures of stress / P. Eddy, E.H. Wertheim, M.W. Hale, B.J. Wright // Psychosom. Med. – 2018. – Vol. 80 (1). – Pp. 103–113. – URL: https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000505

95. Eftekhar, M. Application of recombinant luteinizing hormone in assisted reproductive technologies: literature review / M. Eftekhar, N. Tabibnejad // Journal of the Middle East Society of Reproductive Medicine. – 2021. – No. 26. – P. 37. – URL: https://doi.org/10.1186/s43043-021-00083-2

96. El Mlili, N. Hair cortisol concentration as a biomarker of sleep quality and related disorders / N. El Mlili, H. Ahabrach, O. Cauli // Life (Basel). – 2021. – Vol. 11 (2). – P. 81. – URL: https://doi.org/10.3390/life11020081

97. Ferdousi, M. Stress-induced modulation of pain: Role of the endogenous opioid system / M. Ferdousi, D.P. Finn // Prog. Brain. Res. – 2018. – No. 239. – Pp. 121–177. – URL: https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2018.07.002

98. Firouze, G. The results of assisted reproductive technologies in women with hypogonadotropic hypogonadism / G. Firouze, A. Arezou, B. Narges et al. // Ann. Saudi. Med. – 2013. – No. 33 (3). – Pp. 235–240. – URL: https://doi.org/10.5144/0256-4947.2013.235

99. Fischer, S. Effects of acute psychosocial stress on the hypothalamic-pituitarythyroid (HPT) axis in healthy women / S. Fischer, J. Strahler, C. Markert et al. // Psychoneuroendocrinology. – 2019. – No. 110. – P. 104438. – URL: https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104438

100. Fortress, A.M. Experimental traumatic brain injury results in estrous cycle disruption, neurobehavioral deficits, and impaired GSK3β/β-catenin signaling in female rats / A.M. Fortress, P. Avcu, A.K. Wagner et al. // Exp. Neurol. – 2019. – No. 315. – Pp. 42–51. – URL: https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.01.017

101. Fu, S.Y. The effect of chronic unpredictable mild stress on the ovarian reserve in female rats: an analysis of the possibility of creating a model of premature ovarian failure in rats / S.Y. Fu, H.H. Chen, N. Zhang et al. // Mol. Med. Rep. – 2018. – Vol. 18 (1). – Pp. 532–540. – DOI: 10.3892/mmr.2018.8989
102. Funes, S. The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system / S. Funes, J.A. Hedrick, G. Vassileva et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2003. – Vol. 312 (4). – Pp. 1357–1363. – URL: https://www.sci-hub.ru/10.1016/j.bbrc.2003.11.066
103. Gao, L. Decreased ovarian reserve caused by chronic unpredictable stress in C57BL/6 mice / L. Gao, F. Zhao, Y. Zhang et al. // Gynecol. Endocrinol. – 2020. – Vol. 36 (1). – Pp. 49–54. – DOI: 10.1080/09513590.2019.1631274
104. Gao, Y. Assisted Reproductive Technologies in Patients with Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Gao, B. Yu, J. Mao et al. // BMC Endocrine Disorders. – 2018. – Vol. 18 (1). – DOI: 10.1186/s12902-018-0313-8
105. Garcia, M.R. Impact of lifestyle modifications on reproductive outcomes in women with functional hypothalamic amenorrhea / M.R. Garcia, P.L. Hernandez, A.B. Rodriguez // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2025. – Vol. 110 (4). – Pp. 901–910. – URL: https://psiref.com/periodicals/12004119
106. Garcia, R. Cognitive behavioral therapy for stress management and restoration of ovulation in women with secondary hypogonadotropic hypogonadism / R. Garcia, S. Rodriguez // Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology. – 2024. – Vol. 45 (3). – Pp. 210–218. – URL: https://psiref.com/periodicals/12797424
107. Garenne, M.L. Fertility testing in demographic and health research / M.L. Garenne // Popul. Health Metrics. – 2011. – No. 9. – P. 59. – URL: https://doi.org/10.1186/1478-7954-9-59
108. Garg, D. Neuroendocrine mechanisms of reproduction / D. Garg, S.L. Berga // Handb. Clin. Neurol. – 2020. – No. 171. – Pp. 3–23. – URL: https://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-64239-4.00001-1
109. Genazzani, A.D. Naltrexone administration modulates the neuroendocrine control of luteinizing hormone secretion in hypothalamic amenorrhoea / A.D. Genazzani, M. Gastaldi, F. Petraglia et al. // Hum. Reprod. – 1995. – Vol. 10 (11). – Pp. 2868–2871. – DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a135809

110. Gerasimova, T. Identification and characterization of in vitro variants of follicle-stimulating hormone (FSH) receptors associated with abnormal ovarian response to FSH / T. Gerasimova, M.N. Tanasula, D. Zattas et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – No. 95. – Pp. 529–36.
111. Gingold, J.A. The maximum basal FSH level predicts the reproductive outcome better than the basal FSH level depending on the cycle: waiting for the “best” month provides limited advantages when extracting eggs / J.A. Gingold, J.A. Lee, M.S. Whitehouse et al. // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2015. – No. 13. – P. 91. – DOI: 10.1186/s12958-015-0078-0
112. Ginsberg, Y. Maternal inflammation, fetal brain implications and suggested neuroprotection: a summary of 10 years of research in animal models / Y. Ginsberg, N. Khatib, Z. Weiner, R. Beloosesky // Rambam Maimonides Med. J. – 2017. – Vol. 8 (2). – P. e0028. – URL: https:/dx./doi.org/10.5041/RMMJ.10305
113. Gordon, C.M. Functional hypothalamic amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / C.M. Gordon, K.E. Ackerman, S.L. Berga et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2017. – Vol. 102 (5). – Pp. 1413–39. – DOI: 10.1210/jc.2017-00131
114. Göttmark, F. Human fertility in relation to education, economics, religion, contraception, and family planning programs / F. Göttmark, M. Andersson // BMC Public Health. – 2020. – No. 20. – P. 265. – DOI: 10.1186/s12889-020-8331-7
115. Gustavo, N. The effect of hypogonadotropic hypogonadism on ovarian reserve and response / N. Gustavo, M. Cecchino, M. Guillermo et al. // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. – 2019. – No. 6. – Pp. 2379–2384. – URL: https://link.springer.com/article/10.1007/s10815-019-01587-7
116. Hager, M. Basal and dynamic relationships between serum levels of anti-Müllerian hormone and gonadotropins in patients with functional hypothalamic amenorrhea, with or without polycystic ovary morphology / M. Hager, J. Ott, J. Marschalek et al. // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2022. – No. 20. – P. 98. – URL: https://doi.org/10.1186/s12958-022-00961-y
117. Hager, M. Stress and polycystic ovary morphology in functional hypothalamic amenorrhea: a retrospective cohort study / M. Hager, D. Dewally, R. Marcuulescu

et al. // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2023. – Vol. 21 (1). – P. 42. – DOI: 10.1186/s12958-023-01095-5

118. Han, A.R. Immune modulation of i.v. immunoglobulin in women with reproductive failure / A.R. Han, S.K. Lee // Reprod. Med. Biol. – 2018. – Vol. 17 (2). – Pp. 115–24. – URL: https://dx.doi.org/10.1002/rmb2.12078
119. Hantsu, L. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal system in the development of depression at different stages of a woman's reproductive cycle: current knowledge and promising directions / L. Hantsu, K.M. Yagodnik, A.M. Novik et al. // Front Endocrinol (Lausanne). – 2023. – No. 14. – P. 1295261. – DOI: 10.3389/fendo.2023.1295261
120. Hecht, L.M. Anxiety, depression, and infertility-related distress in women with female factor infertility / L.M. Hecht, G. Joseph-Mofford, R. Jacobelli et al. // Health Psychology Journal. – 2024. – No. 27. – P. 13591053241235092. – DOI: 10.1177/13591053241235092
121. Herman, J.P. Paraventricular hypothalamic mechanisms of adaptation to chronic stress / J.P. Herman, J.G. Tasker // Front. Endocrinol. – 2016. – No. 7. – P. 137. – DOI: 10.3389/fendo.2016.00137
122. Hirokawa, K. Associations between occupational status, support at work, and salivary cortisol levels / K. Hirokawa, T. Ohira, M. Nagao et al. // Int. J. Behav. Med. – 2021. – No. 29 – Pp. 299–307. – URL: https://doi.org/10.1007/s12529-021-10020-2
123. Hu, Y. Impact of psychological stress on ovarian function: Insights, mechanisms and intervention strategies (Review) / Y. Hu, W. Wang, W. Ma et al. // Int. J. Mol. Med. – 2025. – No. 55. – P. 34. – URL: https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.2024.5475
124. Huhtaniemi, I. Mutations and polymorphisms, as well as their functional consequences in gonadotropin and gonadotropin receptor genes / I. Huhtaniemi, A. Rivero-Muller // Ovary. Editors: P.K. Leung and E.Y. Adashi. – Academic Press, 2019. – Pp. 127–148. – URL: https://doi.org/10.1016/C2016-0-04488-1
125. Ignatiuk, V.M. Disruptions in the reproductive system of female rats after prenatal lipopolysaccharide-induced immunological stress: role of sex steroids / V.M. Ignatiuk, M.S. Izvolskaya, V.S. Sharova et al. // Stres. – 2019. – Vol. 22 (1). – Pp. 133–141. – URL: https://dx.doi.org/10.1080/10253890.2018.1508440

126. Ikemoto, Y. Analysis of Factors Associated with Severe Psychological Stress in Women During Infertility Treatment: The Japan Female Employment and Mental Health in Assisted Reproductive Technology (J-FEMA) Study / Y. Ikemoto, K. Kuroda, M. Endo et al. // Arch. Gynecol. Obstet. – 2021. – Vol. 304 (1). – Pp. 253–261. – DOI: 10.1007/s00404-020-05923-6
127. Iwasa, T. Effects of low energy availability on reproductive functions and their underlying neuroendocrine mechanisms / T. Iwasa, T. Matsuzaki, K. Yano et al. // J. Clin. Med. – 2018. – Vol. 7 (7). – P. 166. – URL: https://doi.org/10.3390/jcm7070166
128. Izvolskaia, M. Perinatal inflammation reprograms neuroendocrine, immune, and reproductive functions: Profile of cytokine biomarkers / M. Izvolskaia, V. Sharova, L. Zakharova // Inflammation. – 2020. – Vol. 43 (4). – Pp. 1175–1183. – URL: https://dx.doi.org/10.1007/s10753-020-01220-1
129. Jain, V. Current Assessment of Women and Girls with Abnormal Uterine Bleeding: FIGO 1 and 2 Systems / V. Jain, M.G. Munro, H.O. Critchley // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2023. – Vol. 162 (2). – Pp. 9–42. – DOI: 10.1002/ijgo.14946
130. Joung, J.Y. A literature review for the mechanisms of stress-induced liver injury / J.Y. Joung, J.H. Cho, Y.H. Kim et al. // Brain Behav. – 2019. – Vol. 9 (3). – P. e01235. – URL: https://doi.org/10.1002/brb3.1235
131. Kala, M. The role of cortisol and superoxide dismutase in psychological stress-induced anovulation / M. Kala, M. Nivasarkar // Gen Comp Endocrinol. – 2016. – No. 225. – Pp. 117–124. – DOI: 10.1016/j.ygcen.2015.09.010
132. Kiani, Z. Prevalence of depressive symptoms among infertile women: a systematic review and meta-analysis / Z. Kiani, M. Simbar, S. Hadjian, F. Zaeri // Fertil. Res. Pract. – 2021. – No. 7. – P. 6. – DOI: 10.1186/s40738-021-00098-3
133. Klein, D.A. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management / D.A. Klein, S.L. Paradise, R.M. Reeder // Am. Fam. Physician. – 2019. – No. 100 (1). – Pp. 39–48. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31259490/
134. Koss, D. Commentary on a recent FSH study: Known and unknown facts / D. Koss // Endocrinology. – 2020. – Vol. 161 (1). – P. 35. – URL: https://doi.org/10.1210/endocr/bqz035

135. Lania, A. Functional Hypothalamic and Drug-Induced Amenorrhea: An Overview / A. Lania, L. Gianotti, I. Gagliardi // J. Endocrinol. Invest. – 2019. – Vol. 42 (9). – Pp. 1001–1010. – DOI: 10.1007/s40618-019-01013-w
136. Laven, J.S.E. Polymorphisms of the follicle-stimulating hormone receptor (FSHR) and polycystic ovarian syndrome (PCOS) / J.S.E. Laven // Front Endocrinol. (Lausanne). – 2019. – No. 10. – P. 23. – URL: https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00023
137. Leistner, K. Hypothalamic-pituitary-adrenal system and stress / K. Leistner, A. Menke // Handb. Clin. Neurol. – 2020. – No. 175. – Pp. 55–64. – DOI: 10.1016/b978-0-444-64123-6.00004-7
138. Ling, S. Epidemiological and genetic associations between reproductive disorders in women and depression or dysthymia: a Mendelian randomization study / S. Ling, Y. Dai, R. Wen et al. // Sci. Rep. – 2024. – No. 14. – P. 5984. – DOI: 10.1038/s41598-024-55993-8
139. Liu, S. Oxidative stress mechanisms in ovarian granulosa cells and potential treatments: a review / S. Liu, Y. Jia, S. Meng et al. // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24 (11). – P. 9205. – DOI: 10.3390/ijms24119205
140. Liu, V.P.P. The gut microbiome and stress / V.P.P. Liu, J.S. Ong, C.Y. Gan et al. // Beneficial microorganisms in medicine and healthcare. Ed. M.T. Liong. – Springer, Cham. – 2015 – Vol. 28. – Pp. 223–255. – URL: https://doi.org/10.1007/978-3-319-23213-3_11
141. Londero, A.P. Maternal age and risk of adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study / A.P. Londero, E. Rossetti, C. Pittini et al. // BMC Pregnancy & Childbirth. – 2019. – No. 19. – P. 261. – DOI: 10.1186/s12884-019-2400-x
142. Lovibond, P.F. The structure of negative emotional states: Comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories / P.F. Lovibond, S.H. Lovibond // Behaviour Research and Therapy. – 1995. – Vol. 33 (3). – Pp. 335–343. – DOI: 10.1016/0005-7967(94)00075-U
143. Ma, Q. Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: The gut-brain axis / Q. Ma, C. Xing, W. Long et al. // J. Neuroinflamm. – 2019. – No. 16. – P. 53. – URL: https://www.sci-hub.ru/10.1186/s12974-019-1434-3

144. Maharjan, D.T. Testosterone in female depression: a meta-analysis and Mendelian randomization study / D.T. Maharjan, A.A.S. Syed, G.N. Lin, W. Ying // Biomolecules. – 2021. – Vol. 11 (3). – P. 409. – URL: https://dx.doi.org/0.3390/ biom11030409

145. Mao, D. Common mental disorders and the risk of female infertility: a Mendelian randomization study with two samples / D. Mao, M. Lin, R. Li // Front Endocrinol (Lausanne). – 2024. – No. 15. – P. 1433624. – DOI: 10.3389/fendo.2024.1433624

146. Maqbool, R. Menstrual Distress in Females of Reproductive Age: A Literature Review / R. Maqbool, M. Maqbool, M. Zehravi, I. Ara // Int. J. Adolesc. Med. Health. – 2021. – Vol. 34 (2). – Pp. 11–17. – DOI: 10.1515/ ijamh-2021-0081

147. Mariani, N. Separating the effects of depression and perceived stress on cortisol levels in obese individuals: preliminary results from a cross-sectional study / N. Mariani, A. McLaughlin, E. Lambert et al. / Psychoneuroendocrinology. – 2023. – No. 158. – P. 106387. – DOI: 10.1016/j.psyneuen.2023.106387

148. Marin, T.J. Differentiation of the influence of episodic and chronic stressors on the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system in young women / T.J. Marin, T.M. Martin, E. Blackwell et al. // Psychology of health. – 2007. – Vol. 26 (4). – Pp. 447–55. – DOI: 10.1037/0278-6133.26.4.447

149. Mbiidzenyuy, N.E. Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and aggression / N.E. Mbiidzenyuy, L.A. Kulu // Brain Metabrazia. – 2024. – No. 39. – Pp. 1613-1636. – URL: https://doi.org/10.1007/s11011-024-01393-w

150. McEwan, B.S. Stress and personality. Mechanisms leading to diseases / B.S. McEwan, E. Stellar // Archive of Internal Medicine. – 1993. – Vol. 153 (18). – Pp. 2093–2101. – URL: https://doi.org/10.1001/archinte.153.18.2093

151. Meghana, J. Systematic Review of the Association between Advanced Age and Psychological Stress and Menstrual Cycle Disorders / J. Meghana, B. Rohini, S. Sahu, and P. Bhanujirao // International Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2024. – Vol. 2 (12). – Pp. 2870–2881. – URL: https://doi.org/10.5281/zenodo.14543713

152. Melnikova, V.I. Gonadotropin-releasing hormone in regulation of thymic development in rats: Profile of thymic cytokines / V.I. Melnikova, N.V. Lifantseva, S.N. Voronova, L.A. Zakharova // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20 (16). – P. 4033. – URL: https://dx.doi.org/10.3390/ijms20164033

153. Menckelski, B. Neuroendocrine disorders in women with functional hypothalamic amenorrhea: updated information and perspectives / B. Menckelski, O. Niewczas, C. Battipaglia // Endocrinology. – 2024. – No. 84. – Pp. 769–785. – URL: https://doi.org/10.1007/s12020-023-03619-w

154. Miller, N. Does stress affect IVF outcomes? A prospective study of physiological and psychological stress in women undergoing IVF / N. Miller, E.N. Herzberger, Y. Pasternak et al. // Reprod. Biomed. Online. – 2019. – Vol. 39 (1). – Pp. 93–101. – DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.01.012

155. Mumusoglu, S. Induction of ovulation in women with hypogonadotropic hypogonadism / S. Mumusoglu, P.T. Kalis, G. Bozdag // Textbook of Assisted Reproductive Technologies. – Springer, Singapore. 2020. – URL: https://doi.org/10.1007/978-981-15-2377-9_13

156. Munro, M.G. 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 / M.G. Munro, H.O.D. Critchley, I.S. Fraser // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2018. – No. 143 (3). – Pp. 393–408. – DOI: 10.1002/ijgo.12666

157. Navarro, V.M. Metabolic regulation of kisspeptin: the link between energy balance and reproductive function / V.M. Navarro // Nat. Rev. Endocrinol. – 2020. – No. 16. – Pp. 407–420. – URL: https://doi.org/10.1038/s41574-020-0363-7

158. Nik Hazlina, N.H. Worldwide prevalence, risk factors and psychological impact of infertility among women: a systematic review and meta-analysis / N.H. Nik Hazlina, M.N. Norhayati, I. Shaiful Bahari, N.A. Nik Muhammad Arif // BMJ Open. – 2022. – Vol. 12 (3). – P. e057132. – URL: https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-057132

159. Norton, W. Fertility / W. Norton // Nursing Management of Women's Health. – 2019. – Pp. 103–125. – URL: https://doi.org/10.1007/978-3-030-16115-6_6

160. Ott, J. Functional Hypothalamic Amenorrhea and Polycystic Ovary Morphology: A Review of an Intriguing Relationship / J. Ott, G. Robin, M. Hager, D. Dewailly // Human Reproduction Update. – 2025. – Vol. 31 (1). – Pp. 64–79. – URL: https://doi.org/10.1093/humupd/dmae030

161. Oyola, M.G. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity / M.G. Oyola, R.J. Handa // Stress. – 2017. – No. 20 (5). – Pp. 476–94. – DOI: 10.1080/10253890.2017.1369523
162. Palomba, S. Lifestyle and fertility: impact of stress and quality of life on female fertility / S. Palomba, G. Daolio, S. Romeo // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2018. – No. 16. – P. 113. – URL: https://doi.org/10.1186/s12958-018-0434-y
163. Parte, S. Stimulation of ovarian stem cells with follicle-stimulating hormone and major fibroblast growth factor during cortical tissue culture / S. Parte, D. Bhartia, D.D. Manjramkar et al. // J. Ovarian Res. – 2013. – Vol. 6 (1). – P. 20. – URL: https://doi.org/10.1186/1757-2215-6-20
164. Qian, F. Chlorogenic acid improves ovarian function in chronic unpredictable stress caused by reduced ovarian reserve through the ovarian renin-angiotensin system / F. Qian, Z. Zhu, C. Luo et al. // Mol. Nutr. Food Res. – 2025. – Vol. 69 (5). – P. e202400814. – DOI: 10.1002/mnfr.202400814
165. Robaio, A.M.M. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) and its relationship to stress, mood, personality, and neurocognitive functions / A.M.M. Robaio // Theory of Mind under scrutiny. Logic, Argumentation and Reasoning. – 2023. – Vol. 34. – Pp. 341–365. – URL: https://doi.org/10.1007/978-3-031-46742-4_1
166. Saadedin, M. Functional Hypothalamic Amenorrhea: Diagnosis and Treatment of a Complex Condition / M. Saadedin, E. Kapoor, K. Schuifelt // Mayo. Clin. Proc. – 2023. – Vol. 98 (9). – Pp. 1376–1385. – DOI: 10.1016/j.mayocp.2023.05.027
167. Saghazadeh, A. Meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: effects of age, gender, and latitude / A. Saghazadeh, B. Ataeinia, K. Keynejad et al. // J. Psychiatr. Res. – 2019. – No. 115. – Pp. 90–102. – URL: https://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.05.019
168. Santa-Cruz, D.C. Impact of underlying stress in infertility / D.C. Santa-Cruz, D. Agudo // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2020. – Vol. 32 (3). – Pp. 233–236. – URL: https://dx.doi.org/10.1097/gco.0000000000000628
169. Selye, H. Stress and the general adaptation system / H. Selye // Br. Med. J. – 1950. – Vol. 1 (4667). – Pp. 1383–1392. – URL: https://dx.doi.org/10.1136/bmj.1.4667.1383
170. Sharma, A. Psychological problems related to infertility (Review) / A. Sharma, D. Shrivastava // Cureus. – 2022. – Vol. 14 (10). – P. e30320. – URL: https://dx.doi.org/10.7759/cureus.30320

171. Shen, D. The gut microbiome modulates the susceptibility to traumatic stress in a sex-dependent manner / D. Shen, L. Chang, F. Su et al. // J. Neurosci. Res. – 2024. – Vol. 102 (3). – P.e25315. – DOI: 10.1002/jnr.25315. PMID: 38439584
172. Shoham, Z. Recombinant LH (lutropin alpha) for the treatment of hypogonadotropic women with severe LH deficiency: a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial / Z. Shoham, H. Smith, T. Yeko et al. // Clin. Endocrinol. – 2008. – No. 69. – Pp. 471–478. – URL: https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03299.x
173. Shufelt, C.L. Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences / C.L. Shufelt, T. Torbati, E. Dutra // Semin. Reprod. Med. – 2017. – Vol. 35 (3). – Pp. 256–62. – URL: https://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1603581
174. Shukur, H.H. Cortisol in hair is a method for determining chronic cortisol levels in patients with Prader-Willi syndrome / H.H. Shukur, J.B. de Rijke, E.F.S. van Rossum // BMC Endocr Disord. – 2020. – No. 20. – P. 166. – URL: https://doi.org/10.1186/s12902-020-00646-w
175. Simionescu, G. The complex relationship between infertility and psychological distress (Review) / G. Simionescu, B. Doroftei, R. Maftei et al. // Exp. Ther. Med. – 2021. – Vol. 21 (4). – P. 306. – URL: https://dx.doi.org/10.3892/etm.2021.9737
176. Simoni, M. Follicle-stimulating hormone: fertility and more / M. Simoni, I. Huhtaniemi, L. Casarini, D. Santi // Lausanne: Frontiers Media. – 2019. – URL: https://doi.org/10.3389/978-2-88963-204-6
177. Sonmezer, M. The level of anti-Muller hormone in blood serum correlates with ovarian response in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism / M. Sonmezer, B. Ozmen, K.S. Atabekoglu et al. // J. Assist. Reprod Genet. – 2012. – Vol. 29 (7). – Pp. 597–602. – URL: https://doi.org/10.1007/s10815-012-9759-1
178. Spazzani, M. New perspectives in the study of functional hypogonadotropic hypogonadism: beyond late-onset hypogonadism / M. Spazzani, F. Carlomanno, C. Tarantino et al. // Front. Endocrinol. – 2023. – No. 14. – P. 1184530. – DOI: 10.3389/fendo.2023.1184530
179. Stamatiades, G.A. Gonadotropin regulation by pulsatile GnRH: signaling and gene expression / G.A. Stamatiades, U.B. Kaiser // Mol. Cell. Endocrinol. – 2018. – Vol. 463. – Pp. 131–141. – URL: https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.10.015
180. Tan, J.H. Restraint stress and elevation of corticotrophin-releasing hormone in female mice impair oocyte competence through activation of the tumour necrosis factor α

(TNF-α) system / J.H. Tan // Reprod. Fertil. Dev. – 2020. – Vol. 32 (9). – Pp. 862–872. – DOI: 10.1071/RD20002

181. The FIGO Ovulatory Disorders Classification System / M.G. Munro, A.H. Balen, S. Cho, H.O.D. Critchley, I. Díaz, R. Ferriani, L. Henry, E. Mocanu, Z.M. van der Spuy // FIGO Committee on Menstrual Disorders and Related Health Impacts, and FIGO Committee on Reproductive Medicine, Endocrinology, and Infertility // Fertil. Steril. – 2022. – No. 118 (4). – Pp. 768–786. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.07.009
182. Tong, E.P. Diabetes: Metabolic and Reproductive Impairment in Women / T.P. Tong, E. Codner, J.S.E. Lavigne, H. Tide // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2020. – Vol. 8 (2). – Pp. 134–149. – DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30345-6
183. Touraine, P. Premature ovarian insufficiency / P. Touraine, N. Shabber-Buffet, J. Plu-Bureau et al. // J. Nat. Rev. Dis. Primers. – 2024 – Vol. 10 (1). – P. 63. – DOI: 10.1038/s41572-024-00547-5
184. Tsui, A. Longitudinal associations between diurnal cortisol variation and later-life cognitive impairment / A. Tsui, M. Richards, A. Singh-Manoux et al. // Neurology. – 2020. – Vol. 94 (2). – P. e133–41. – URL: https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008729
185. Uenoyama, Y. The role of KNDy neurons expressing kisspeptin, neurokinin B, and dynorphin A as a generator of gonadotropin-releasing hormone pulses that control mammalian reproductive function / Y. Uenoyama, M. Nagae, H. Tsuchida et al. // Front. in Endocrinol. – 2021. – Vol. 12. – URL: https://doi.org/10.3389/fendo.2021.724632
186. Valsamakis, G. Stress, Women's Reproductive Function, and Pregnancy / G. Valsamakis, G. Khrousos, G. Mastorakos // Psychoneuroendocrinology. – 2019. – No. 100. – Pp. 48–57. – DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.031
187. Vanhollebeke, G. The neural correlates of psychosocial stress: A systematic review and meta-analysis of spectral analysis EEG studies / G. Vanhollebeke, S. De Smet, R. De Raedt et al. // Neurobiol. Stress. – 2022. – No. 18. – P. 100452. – URL: https://dx.doi.org/10.1016/j.ynstr.2022.100452
188. Wang, X. The Effectiveness of Mindfulness-Based Intervention on Emotional States of Women Undergoing Fertility Treatment: A Meta-Analysis / X. Wang, Y. Wang // J. Sex Marital Therapy. – 2023. – Vol. 49 (3). – Pp. 249–58. – URL: https://dx.doi.org/10.1080/0092623x.2022.2109542

189. Wirth, M.M. Relationship between salivary cortisol and progesterone levels in humans / M.M. Wirth, E.A. Meier, B.L. Fredrickson, O.S. Schultheiss // Biol. Psychol. – 2007. – Vol. 74 (1). – Pp. 104–107. – URL: https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.06.007
190. Woods, B.M. Infertility-related stress: a concept analysis / B.M. Woods, P.A. Patrician, P. Fazeli, S. Ladores // Nurs. Forum. – 2022. – Vol. 57 (3). – Pp. 437–45. – DOI: 10.1111/nuf.12683
191. Xiang, Y. Chronic unpredictable ovarian failure in mice caused by mild stress leads to impaired lipid homeostasis in the ovaries / Y. Xiang, L. Jiang, J. Gou et al. // Front. Cell. Dev. Biol. – 2022. – No. 10. – P. 933674. – DOI: 10.3389/fcell.2022.933674
192. Xu, T. Obesity mediates the relationship between depression and infertility: insights from the NHANES 2013–2018 cross-sectional study and a Mendelian randomization study / T. Xu, Y. Zhuang, H. Cao, J. Yang // Front. Endocrinol. (Lausanne). – 2024. – No. 15. – P. 1465105. – DOI: 10.3389/fendo.2024.1465105. PMID: 39280012; PMCID: PMC11394197
193. Xu, W. Results of assisted reproductive technologies in women with isolated hypogonadotropic hypogonadism: a retrospective study in China / W. Xu, R. Li, J. Qiao // BMC Pregnancy Childbirth. – 2023. – No. 23. – P. 255. – URL: https://doi.org/10.1186/s12884-023-05579-5
194. Yang, H. Fertile Behavior and Depression in Women: Evidence from China / H. Yang, S. Zheng, R. Zhou et al. // Front. Psychol. – 2020. – No. 11. – P. 565508. – DOI: 10.3389/fpsyg.2020.565508
195. Ye, H. The relationship between hope, fertility-related quality of life, and negative emotions in couples undergoing their first in vitro fertilization with embryo transfer: a cross-sectional analysis / H. Ye, J. Zhao, Y. Zou et al. // Reprod. Health. – 2025. – Vol. 22 (1). – P. 10. – DOI: 10.1186/s12978-025-01954-x
196. Yilmaz, S. Reproductive outcome in women with hypogonadotropic hypogonadism who underwent in vitro fertilization / S. Yilmaz, A.S. Ozgu-Erdinge, O. Yumushak et al. // Syst. Biol. Reprod. Med. – 2015. – Vol. 61 (4). – Pp. 228–232. – URL: https://doi.org/10.3109/19396368.2015.1037936
197. Zeng, P. Causal relationship between female infertility and mental disorders in the European population: a study using bidirectional Mendelian randomization with two

samples / P. Zeng, H. Zhang, L. Lu et al. // BMC Womens Health. – 2024. – Vol. 24 (1). – P. 54. – DOI: 10.1186/s12905-024-02888-5

198. Zhai, Q.Y. Review of psychological stress on oocyte and early embryonic development in female mice / Q.Y. Zhai, J.J. Wang, Y. Tian et al. // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2020. – Vol. 18 (1). – P. 101. – DOI: 10.1186/s12958020-00657-1
199. Zhou, Z. Chronic unpredictable stress induces anxiety-like behavior and oxidative stress, leading to diminished ovarian reserve / Z. Zhou, Y. Li, J. Ding et al. // Sci. Rep. – 2024. – Vol. 14 (1). – P. 30681. – DOI: 10.1038/s41598-024-76717-y
200. Zhu, S. Progress in research on gut microbiome associated with brain diseases / S. Zhu, Y. Jiang, K. Xu et al. // J. Neuroinflammation. – 2020. – No. 17. – P. 25. – URL: https://doi.org/10.1186/s12974-020-1705-z

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AUC	Area Under Curve
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
PSS	Perceived Stress Scale
ROC	Receiver Operating Characteristic
TNF-α	Tumor Necrosis Factor-alpha
аГнРГ	Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона
АКТГ	Адренокортикотропный гормон
АМГ	Антимюллеров гормон
АМК	Аномальные маточные кровотечения
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВРТ	Вспомогательные репродуктивные технологии
ГГНС	Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
ГОСТ	Государственный стандарт
ДГЭА	Дегидроэпиандростерон
ДГЭА-С	Дегидроэпиандростерон – сульфат
ЗГТ	Заместительная гормональная терапия
ИМТ	Индекс массы тела
ИПО	Институт последипломного образования
КОК	Комбинированные оральные контрацептивы
ЛГ	Лютеинезирующий гормон
МЗ РФ	Министерство здравоохранения Российской Федерации
МРТ	Магнитно-резонансная томография
НМЦ	Нарушения менструального цикла
ООН	Организация Объединенных Наций
ОРВИ	Острое респираторное вирусное заболевание

П	Пролактин
ППН	Показатель психической напряженности
РНК	Рибонуклеиновая кислота
СИОЗСН	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
СПКЯ	Синдром поликистозных яичников
Т3	Трийодтиронин
Т4	Тироксин
ТТГ	Тиреотропный гормон
PdG-тесты	Тесты на прогестерон
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ХА	Хроническая ановуляция
ФСГ	Фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	Хорионический гонадотропин человека
ШВС	Шкала воспринимаемого стресса
ЭКО	Экстракорпоральное оплодотворение

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

ФГБОУ ВО «САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» Минздрава России
КАФЕДРА УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ИПО

443 010 г. Самара,
ул. Чапаевская, 89
тел. (846) 332-20-01

Проректор по научной работе,
лауреат премии Правительства РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Давыдкин И.Л.
от «05» 03 2026 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ

Осадчей Евгении Игоревны

Комиссия в составе:

1. Доцент, к.м.н. Иванова Татьяна Владимирова
2. Ассистент, к.м.н. Ильченко Олеся Андреевна
3. Ассистент, к.м.н. Пугачёва Татьяна Александровна

Настоящим подтверждает, что результаты диссертационного исследования Осадчей Евгении Игоревны на тему: «Стратегия ведения пациенток с функциональной стресс-ассоциированной хронической ановуляцией» является одним из современных направлений в ультразвуковой диагностике, акушерстве и гинекологии и используются в учебном процессе у слушателей и студентов 6 курса института клинической медицины на кафедре ультразвуковой диагностики ИПО, на семинарах и практических занятиях у слушателей кафедры ультразвуковая диагностика ИПО по проблеме: «УЗИ в акушерстве и гинекологии».

Заведующий кафедрой
ультразвуковой диагностики ИПО,
д.м.н., профессор Р.Б. Балтер

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)
ВЕРНО:
Начальник отдела кадров
«____» _____ 20____

ГБУЗ «МЦ Династия»
Гинекологическое отделение

443 095 г. Самара,
ул. Ташкентская, 159
тел. (846) 9564455

Утверждаю
Директор ГБУЗ «МЦ Династия»,
д.м.н. О.В. Тюмина
от «26» 02 2026 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ

Осадчей Евгении Игоревны

Комиссия в составе:

1. Врач Исаев Петр Николаевич
2. Врач Ковалева Татьяна Валентиновна
3. Врач Хаматшина Камила Рафисовна

Настоящим подтверждает, что результаты диссертационного исследования Осадчей Евгении Игоревны на тему: «Стратегия ведения пациенток с функциональной стресс-ассоциированной хронической ановуляцией» внедрены и используются в лечебно-профилактической работе учреждения. Полученные результаты способствуют проведению профилактики, ведению и лечению женщин с вторичным гипогонадотропным гипогонадизмом, а также выбору гормональной терапии. Кроме того, внедренные результаты данного исследования способствуют восстановлению репродуктивного здоровья и качества жизни женщин с данной патологией. Работа в целом влияет на демографическую ситуацию в нашем регионе.

Заведующая гинекологическим
отделением ГБУЗ «МЦ Династия» В.Б. Ледакова

ГБУЗ СО СГП №3

Акушерско-гинекологическое отделение

Министерство здравоохранения Самарской области
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области
«Самарская городская поликлиника 3»
443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 202
Женская консультация
ул. Арцыбушевская, 175, тел. 336-32-12
443096, г. Самара
ул. Арцыбушевская, 175
8 (846) 336 32 12

Утверждаю
Главный врач ГБУЗ СО СГП №3
А.Б. Максимов
от «25» 02 2026 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ
Осадчей Евгении Игоревны

Комиссия в составе:
1. Врач Митрофанова Елена Михайловна
2. Врач Чернова Татьяна Вячеславовна
3. Врач Кадникова Марина Евгеньевна

Настоящим подтверждает, что результаты диссертационного исследования Осадчей Евгении Игоревны на тему: «Стратегия ведения пациенток с функциональной стресс-ассоциированной хронической ановуляцией» внедрены и используются в лечебно-профилактической работе учреждения. Полученные результаты способствуют проведению профилактики, ведению и лечению женщин с вторичным гипогонадотропным гипогонадизмом, а также выбору гормональной терапии. Кроме того, внедренные результаты данного исследования способствуют восстановлению репродуктивного здоровья и качества жизни женщин с данной патологией. Работа в целом влияет на демографическую ситуацию в нашем регионе.

Заведующая АГО ГБУЗ СО СГП №3 Т.Н. Еремина

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор
ООО «Центр комплексной стоматологии»
д.м.н., профессор М.А. Постников

«26» 02 2026 г.

АКТ
О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Настоящим подтверждает, что результаты диссертационного исследования Осадчей Евгении Игоревны на тему: «Стратегия ведения пациентов с функциональной стресс-ассоциированной хронической ановуляцией» внедрены и используются в лечебно-профилактической работе учреждения. Полученные результаты способствуют проведению профилактики, ведению и лечению женщин с функциональной стресс-ассоциированной хронической ановуляцией, а также выбору гормональной терапии. Кроме того, внедренные результаты данного исследования способствуют восстановлению репродуктивного здоровья и качества жизни женщин с данной патологией. Работа в целом влияет на демографическую ситуацию в нашем регионе.

Комиссия в составе:

1. Врач – эндокринолог высшей квалификационной категории Скудаев С.А.
2. Врач – эндокринолог высшей квалификационной категории, к.м.н. Морковских Н.В.
3. Врач – акушер-гинеколог, маммолог, детский гинеколог второй квалификационной категории, Храмова А.В.

ООО «Центр комплексной стоматологии»
443029, г. Самара, 6-я просека, 165
тел./факс: 211-17-11
c-k-s@yandex.ru

Приложение 2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2025668165

Программа по выявлению особенностей ведения женщин с мультифолликулярными яичниками для реализации репродуктивной функции

Правообладатели: ***Осадчая Евгения Игоревна (RU), Балтер Регина Борисовна (RU), Целкович Людмила Савельевна (RU), Иванова Татьяна Владимировна (RU)***

Авторы: ***Осадчая Евгения Игоревна (RU), Иванова Татьяна Владимировна (RU), Балтер Регина Борисовна (RU), Целкович Людмила Савельевна (RU)***

Заявка № **2025666109**
Дата поступления **20 июня 2025 г.**
Дата государственной регистрации
в Реестре программ для ЭВМ ***11 июля 2025 г.***

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов