

ВАРИАНТЫ КЛИНИЧЕСКОГО И ГОРМОНАЛЬНОГО ОТВЕТА РЕПРОДУКТИВНОЙ ОСИ ЖЕНЩИН НА АЛЛОСТАТИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ

VARIANTS OF CLINICAL AND HORMONAL RESPONSE OF THE FEMALE REPRODUCTIVE AXIS TO ALLOSTATIC LOAD

**E. Osadchaya
L. Tselkovich
R. Balter
T. Ivanova
O. Ilchenko**

Summary. The results of a comparative analysis of the relationship between markers of allostatic load and the nature of disorders in the female reproductive system are considered. 114 women of reproductive age were examined. By processing statistical data, it was found that the ratio of DHEA to cortisol is a predictive marker of depletion of the body's adaptive reserves in women with moderate stress levels, and specific disorders in the regulation of biomarkers were identified in patients with hypogonadotropic hypogonadism. The necessity of improving diagnostics and preventive strategies in women with chronic stress is determined.

Keywords: chronic stress, cortisol, DHEA, reproduction, secondary hypothalamic-pituitary hypogonadism.

Осадчая Евгения Игоревна

Соискатель, Самарский государственный медицинский университет;
Международная Био Клиника ИВС, г. Самара
japen4ela@gmail.com

Целкович Людмила Савельевна

Доктор медицинских наук, профессор,
Самарский государственный медицинский университет
samaraobsgyn2@yandex.ru

Балтер Регина Борисовна

Доктор медицинских наук, профессор,
Самарский государственный медицинский университет
regina.balter@yandex.ru

Иванова Татьяна Владимировна

Кандидат медицинских наук, доцент,
Самарский государственный медицинский университет
t.v.ivanova@samsmu.ru

Ильченко Олеся Андреевна

аспирант, Самарский государственный медицинский университет;
врач — акушер-гинеколог ГБУЗ СО СГП № 3, г. Самара
olesay.ilchenko@gmail.com

Аннотация. Рассмотрены результаты сравнительного анализа взаимосвязи между маркерами аллостатической нагрузки и характером нарушений в женской репродуктивной системе. Обследовано 114 женщин репродуктивного возраста. Путем обработки статистических данных установлено, что прогностическим маркером истощения адаптационных резервов организма у женщин со средним уровнем стресса служит соотношение ДГЭА к уровню кортизола, у пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом выявлены специфические нарушения в регуляции биомаркеров. Определена необходимость совершенствования диагностики и превентивных стратегий у женщин с хроническим стрессом.

Ключевые слова: хронический стресс, кортизол, ДГЭА, репродукция, вторичный гипоталамо-гипофизарный гипогонадизм.

Имеющиеся исследования в мировой и отечественной литературе дают понимание того, что хронический стресс, как его непосредственное воздействие, так и антиципация угрозы, индуцирует персистирующую и дисрегулированную активацию ключевых физиологических систем: кардиоваскулярной, респираторной, метаболической и иммунной [1–3]. Являясь компенсаторным механизмом аллостаза приводит к развитию соответствующей аллостатической нагрузки [4]. Этот процесс обусловлен стойкой гиперактивностью

симпатической нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, вызывающих кумуляцию функциональных нарушений [5, 6].

Со стороны репродуктивной системы стресс-индуцированная дисрегуляция проявляется на уровне гипоталамических центров, контролирующих цирхоральную секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона [7–9]. Следствием этого является развитие функциональной гипоталамической аменореи (ФГА) — состояния гипого-

надотропного гипогонадизма (ГГ), характеризующегося снижением секреции гонадотропинов и эстрогенов при отсутствии органической патологии гипоталамо-гипофизарной области [10–12].

Клиническим коррелятом данной дисфункции выступает ановуляция. Однако развернутая картина аменореи, как конечной стадии процесса, наблюдается далеко не всегда — существенная часть пациенток сохраняет менструальный цикл, но предъявляет жалобы на олиго- или гипоменорею. При этом основной причиной обращения остается бесплодие, реже — невынашивание беременности [13, 14]. Таким образом, формируется патогенетический порочный круг: хронический стресс вызывает репродуктивную дисфункцию, а само бесплодие усугубляет стрессовое состояние.

В случаях, когда репродуктивная функция не является приоритетом, хроническая ановуляция может иметь субклиническое течение. Отмечено, что нарушения, вызванные хронической ановуляцией, не ограничиваются расстройствами репродуктивной функции, а вызывают метаболические, кардиоваскулярные, онкологические и другие риски, существенно снижающие качество жизни женщины [15, 16].

Приводятся сведения о том, что нарушения менструального цикла регистрируются у 3–5 % женщин репродуктивного возраста, при этом удельный вес стресс-индуцированных форм в структуре ФГА составляет порядка 3 % для первичной и до 60 % — для вторичной аменореи [17]. Такое положение актуализирует необходимость дальнейшего изучения влияния экзогенных факторов на формирование нейроэндокринных синдромов и нарушений менструальной функции.

В связи с вышеизложенным, целью данного исследования стала оценка взаимосвязи между маркерами аллостатической нагрузки и характером нарушений в репродуктивной системе, что необходимо для совершенствования диагностики и превентивных стратегий у женщин, подверженных хроническому стрессу.

Для этого было обследовано 114 женщин репродуктивного возраста. Основную группу составили 54 пациентки с ГГ, жалобами на нарушение менструального цикла и отсутствие беременности в течение ≥ 12 месяцев на фоне регулярной половой жизни без контрацепции. В группу контроля вошли 60 женщин с сохраненным менструальным циклом и без нарушений репродуктивной функции.

Критерии включения в группу контроля:

- возраст 18–45 лет;
- отсутствие морфологических, мужских и иммунологических факторов бесплодия;

- отсутствие хронической соматической патологии, препятствующей вынашиванию беременности;
- наличие добровольного информированного согласия на участие.

Критерии исключения из группы контроля:

- возраст младше 18 или старше 45 лет;
- наличие морфологических, иммунологических или мужских факторов бесплодия;
- наличие соматической патологии, препятствующей гестации;
- отказ от участия в исследовании.

Поскольку вторичный ГГ является диагнозом исключения, соответственно, все пациентки до начала участия в исследовании, с целью верификации диагноза, прошли комплексное обследование у гинеколога-эндокринолога, а также, при необходимости, у смежных специалистов: терапевта, кардиолога, нефролога, уролога, эндокринолога, психиатра.

В данной работе были использованы следующие методы:

- адаптированная русскоязычная «Шкала воспринимаемого стресса» (Perceived Stress Scale (PSS-10) [18];
- твердофазный иммуноферментный анализ — определение динамики содержания кортизола, ДГЭА в слюне;
- иммунохемилюминесцентный анализ — определение кортизола, ДГЭА-С в сыворотке крови.

Дизайн исследования представил собой рандомизированное, открытое, контролируемое исследование в параллельных группах по принципу «случай-контроль». Объем выборки был предварительно рассчитан с использованием онлайн-калькулятора — <https://medstatistic.ru/calculators/calcsite.html>. Мощность исследования, в соответствии с требованиями к исследовательским работам, составила 0,8.

Полученные данные были объединены в единую базу, зафиксированы в электронных таблицах Excel и рассчитаны при помощи программы медицинской статистики MedCalc (версия 15.2). Для сравнения количественных показателей, представленных в виде медианы и межквартильного размаха — Me (Q1–Q3), применялся U-критерий Манна-Уитни. Сравнение качественных показателей проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки факторов риска рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом (ДИ) в 95 %. Анализ корреляций выполнялся с использованием коэффициента Спирмена. Статистическая значимость устанавливалась при $p < 0,05$, в соответствии с критериями Колмогорова-Смирнова.

Определено, что при первичном обращении все женщины основной группы жаловались на бесплодие, а также на нарушение менструального цикла по типу опсоменореи / олигоменореи, развившейся в последние 1–2 года. Сведения о сопутствующих гинекологических заболеваниях отражены на рис. 1.

Рассматривая сопутствующую гинекологическую патологию, которая могла влиять на характер менструального цикла, отмечено, 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 в показателях ($\chi^2=33,868$; $p < 0,0001$). По остальным нозологическим формам статистически значимых различий выявлено не было. При этом установлено, что наличие СПМН косвенно свидетельствует об овуляторных циклах, что закономерно отсутствовало у пациенток основной группы. В то же время спаечный процесс мог быть результатом не только оперативных вмешательств в анамнезе, но и перенесенных инфекционных заболеваний органов малого таза. Таким образом, подтвержденная связь хронического стресса с развити-

ем универсальной воспалительной реакции организма [19, 20] обосновывает высокую вероятность развития спаечного процесса среди женщин основной группы.

Затем были проанализированы те из сопутствующих соматических заболеваний, которые тоже имели возможность влиять на функцию репродуктивной оси (рис. 2).

При анализе структуры сопутствующей соматической патологии отмечено, что, согласно статистике, в основной группе зафиксировано принципиально большее количество заболеваний нервной системы ($\chi^2=11,03$; $p < 0,001$); доброкачественных заболеваний молочных желез (в основном, фиброзно-кистозная мастопатия — $\chi^2=13,037$; $p < 0,001$); заболеваний кожи ($\chi^2=4,983$; $p=0,026$) и гипотиреоза ($\chi^2=8,577$; $p=0,004$). Все эти заболевания доказано воздействуют на механизм хронического стресса, в том числе, на развитие гипотиреоза и изменение уровня пролактина, что приводит к нарушению структуры молочных желез, изменению проницаемости гематоэнцефалического барьера, физиологии сосудов головного мозга и структуры мозга — к проявлению неврологических дисфункций.

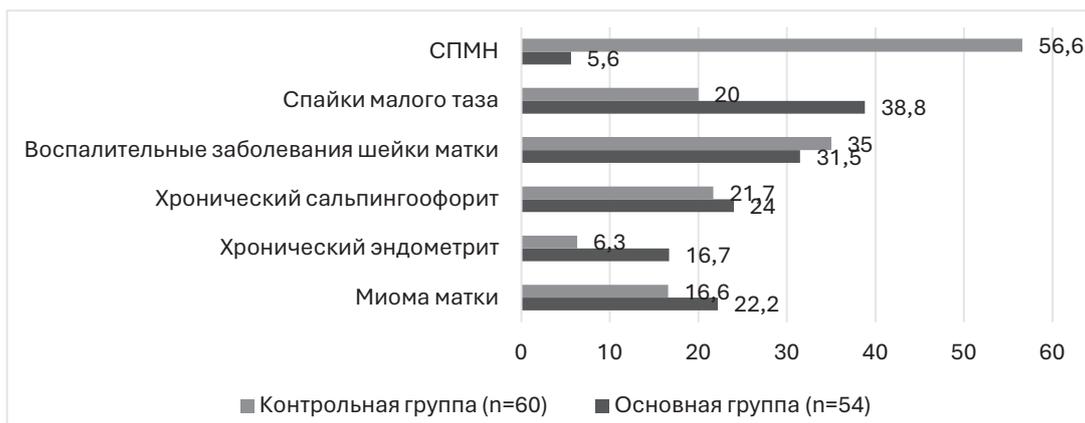


Рис. 1. Сопутствующая гинекологическая патология у женщин сравниваемых групп (в % от общего числа женщин в группе)



Рис. 2. Структура экстрагенитальной патологии в сравниваемых группах (в% от общего числа пациенток в группе)

Для унификации показателей и персонифицированной оценки воздействия стресса на организм конкретной женщины вновь была использована адаптированная русскоязычная «Шкала воспринимаемого стресса» (Perceived Stress Scale (PSS)-10) [18], дающая возможность получить оценку в баллах. По результатам обследования в основной группе уровень стресса был зарегистрирован в диапазоне 32 (28–35), а в группе сравнения — в диапазоне 18,5 (14,7–24) баллов (U=73,00; Z= -8,788; p <0,001).

Рассматривая степень выраженности стресса, отмечено, что в основной группе не выявлено пациенток с низким уровнем стресса. При этом уровень стресса средней степени был зафиксирован у 9,3 % женщин, у остальных пациенток уровень стресса оказался высоким. В контрольной группе не зафиксировано женщин с высоким уровнем стресса, с умеренным — показатель составил 18,3 %, низкий уровень стресса отмечен у оставшихся пациенток ($\chi^2=77,345$; p <0,001).

Также в работе проанализированы уровни биомаркеров стресса (кортизола и ДГЭА) в слюне и в крови. Результаты представлены в табл. 1.

Очевидно, что практически во всех пробах зафиксированы значимые различия по показателям кортизола. Что касается ДГЭА, то у основной группы этот показатель наблюдался статистически выше в 7–9 часов утра — 302,4 (220,8–366,9) пг/мл, в контрольной — 202,65 (88,6–416,25), p=0,0685, а также в полдень — 298,02 (198,9–419,9) и 205,35 (114,65–413,9), p=0,0297, соответственно.

Динамика изменений медианного содержания биомаркеров стресса в течение суток представлена на рис. 3.

При анализе полученных данных выявлено, что медианные величины содержания кортизола, независимо от времени забора пробы, не выходили за референсные значения, тем не менее, динамика изменения содержания гормона в течение суток существенно различалась у женщин с ГГ и в контрольной группе. В обеих группах наибольшее значение кортизола зафиксировано в первые часы после пробуждения, то есть в 7–9 часов: 8,97 (7,28–11,04) нг/мл в основной группе и 5,15 нг/мл — в контрольной (2,50–7,63, p <0,0001).

Далее динамика в сравниваемых группах принципиально отличалась. Если в контрольной группе в 11–13 часов уровень кортизола снижался почти в 3 раза и составлял 1,83 (1,05–2,46) нг/мл, то в основной группе данный показатель оставался практически без изменений и только к 15–17 часам снижался до 4,53 (3,89–5,19) нг/мл. Далее в контрольной группе наименьшая концентрация кортизола фиксировалась в 22–24 часа — 0,52 (0,27–0,74) нг/мл, в то время как с основной группе зна-

Таблица 1.

Показатели суточной динамики кортизола и ДГЭА в слюне, кортизола и ДГЭА-С в крови до лечения

Показатель	Me [Q1–Q3]		U	Z	p
	Основная группа (n=54)	Контрольная группа (n=60)			
Кортизол (нг/мл) 7–9ч	8,97 [7,28–11,04]	5,15 [2,50–7,63]	512,00	-6,288	<0,0001
Кортизол (нг/мл) 11–13ч	8,97 [7,28–11,04]	1,83 [1,05–2,46]	0,00	-9,194	<0,0001
Кортизол (нг/мл) 15–17ч	4,53 [3,89–5,19]	1,12 [0,6–1,64]	0,00	-9,194	<0,0001
Кортизол (нг/мл) 22–24ч	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) 7–9ч	302,4 [220,8–366,9]	202,65 [88,6–416,25]	1299,00	-1,822	0,0685
ДГЭА (пг/мл) 11–13ч	282,5 [193,6–351,2]	221,5 [111,9–417,45]	1454,00	-0,942	0,3462
ДГЭА (пг/мл) 15–17ч	295,34 [221,4–353,5]	213,3 [96,5–404,1]	1360,00	-1,476	0,1401
ДГЭА (пг/мл) 22–24ч	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 (B/A*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

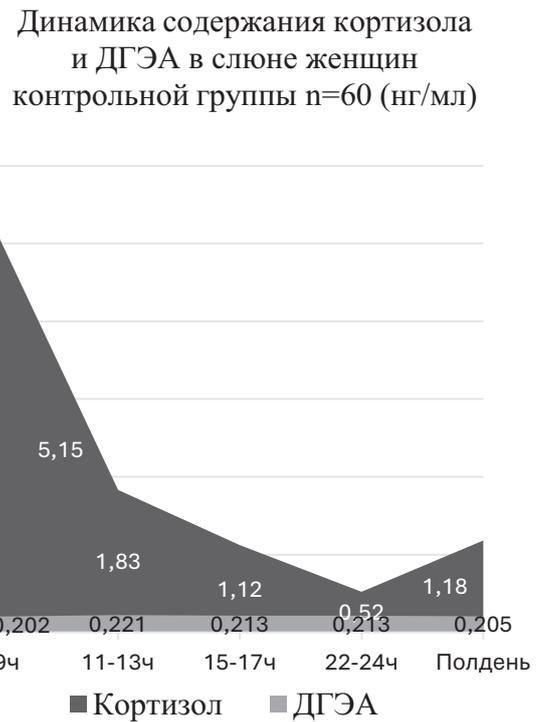
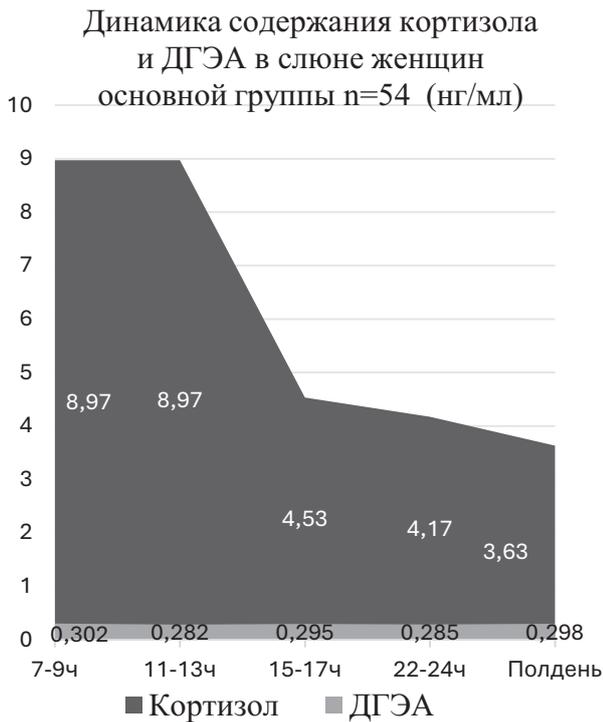


Рис. 3. Суточная динамика изменений кортизола и ДГЭА в слюне женщин сравниваемых групп, нг/мл

чения 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 зафиксировано не было: в основной группе значения колебались в пределах 294,9 (218,4–367,8) нмоль/л, в контрольной группе — 285,2 (237,4–327,4) нмоль/л, $p = 0,496$.

Иная ситуация зафиксирована с ДГЭА-С: несмотря на то, что все значения содержания ДГЭА-С в крови не выходили за рамки референсных лабораторных значений, в основной группе его содержание достигло уровня 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 заслуживает внимания соотношение в крови ДГЭА-С с кортизолом, которое в основной группе составило 19,88 (14,61–33,78), а в контрольной — 30,48 (21,41–38,14), $p < 0,001$.

Вышеизложенное подтверждает факт того, что гормоны надпочечников женщин с ГГ реагируют на психосоциальный стресс достаточно предсказуемо. Однако остались вопросы, касающиеся клинической реализации стресса в контрольной и основной группах при одинаковых баллах по шкале воспринимаемого стресса PSS. Соответственно, в данной работе дифференцированы изменения биомаркеров в зависимости от степени выраженности стресса. Отмечено, что высокий уровень

стресса по баллам PSS дает предсказуемые результаты, которые не имеют научного значения, в то же время влияние умеренного стресса на биомаркеры (и, как следствие, на регуляцию репродуктивной оси), требуют отдельного рассмотрения.

Выше было отмечено, что умеренный стресс по шкале PSS был зарегистрирован у 9,3 % пациенток с ГГ и у 18,3 % женщин контрольной группы. Медианное число баллов PSS со средним уровнем воспринимаемого стресса в основной группе составило 18 (16–18), в контрольной группе — 18,5 (15,5–23,5), $p = 0,246$. Для сравнения в работе проанализированы медианные показатели динамики кортизола у женщин со средним уровнем стресса в обеих группах. Результаты представлены на рис. 4.

Полученные данные подтверждают тот факт, 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 его концентрация оставалась практически неизменной.

В 7–9 часов медианная концентрация кортизола достигала уровня 8,97 (7,29–11,04) нг/мл, в 11–13 часов — 8,97 (7,29–11,04) нг/мл, таким образом, снижения показателя в основной группе не зафиксировано. Далее динамика изменения уровней кортизола соответствовала динамике показателей контрольной группы, хотя медианные значения в основной группе однозначно были статистически гораздо выше, и это указывало на высокое напряжение работы симпатико-адреналовой системы.

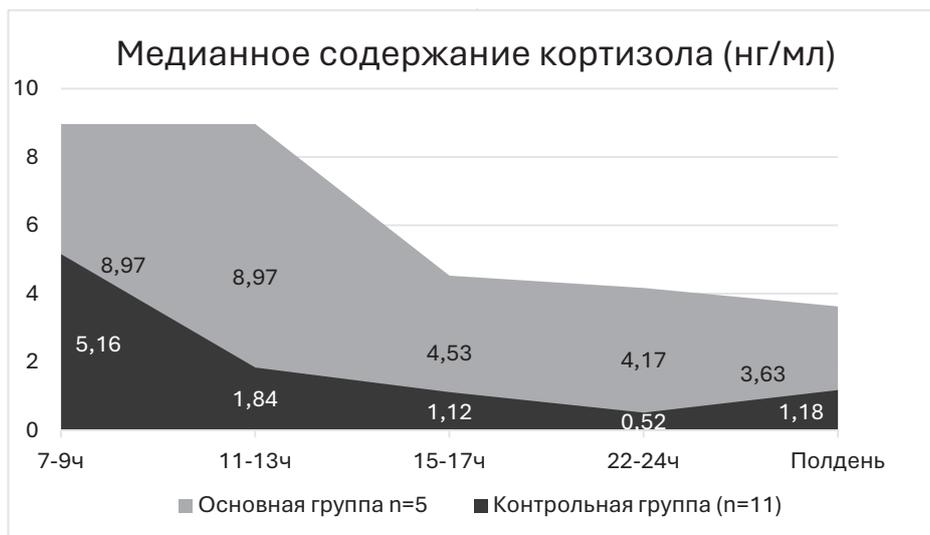


Рис. 4. Суточная динамика изменений кортизола в слюне женщин сравниваемых групп со средним уровнем воспринимаемого стресса, нг/мл

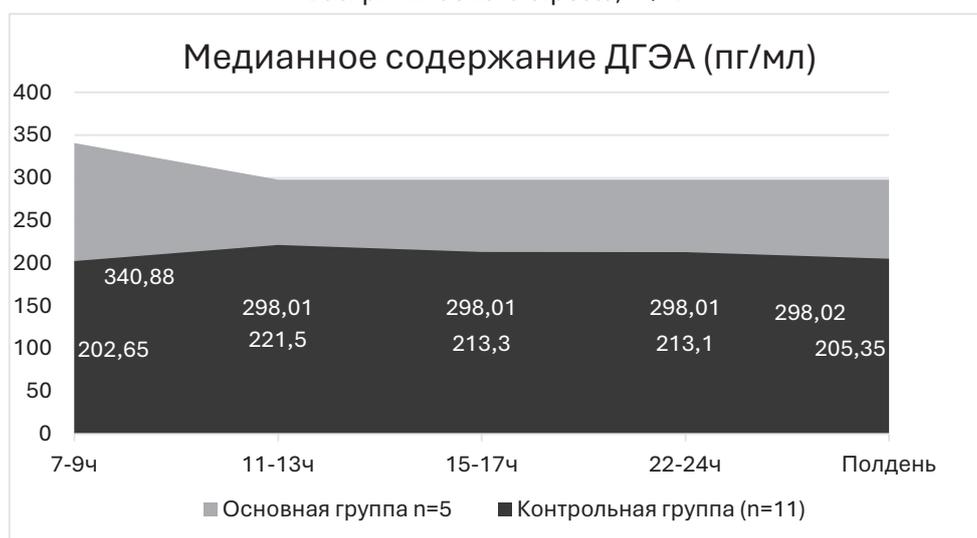


Рис. 5. Суточная динамика изменений ДГЭА в слюне женщин сравниваемых групп со средним уровнем воспринимаемого стресса, в пг/мл

Исследования динамики медианных значений ДГЭА представлены на рис. 5.

Анализ показателей суточной динамики ДГЭА у женщин со средним уровнем воспринимаемого стресса по шкале PSS представлен в табл. 2.

Рассматривая полученные показатели ДГЭА у женщин со средним уровнем воспринимаемого стресса по шкале PSS, отмечено, что статистически значимые различия были получены только по соотношению ДГЭА к кортизолу ($p=0,029$). Что касается суточной динамики, то, несмотря на достаточно высокую вариабельность показателей, как в основной группе, так и в группе контроля, статистически значимых различий получено не было.

Отдельного внимания заслуживает определение соотношения ДГЭА-С к уровню кортизола в крови. В основной группе данный 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 использования указанного значения в качестве прогноза клинического влияния стресса на развитие ГГ.

Полученные результаты обосновывают значимость кортизола в диагностике стрессового ответа женского организма. Между тем ДГЭА носит более стабильный характер и его определение необходимо для оценки адаптационного потенциала организма — соотношение ДГЭА к уровню кортизола указывает на истощение резервных возможностей организма в ответ на хронический стресс.

Таблица 2.
Сравнительная статистика и p-value (Манна-Уитни) показателей ДГЭА у женщин со средним уровнем воспринимаемого стресса по шкале PSS

Показатель	Me [Q1–Q3]		U	Z	p
	Основная группа (n=5)	Контрольная группа (n=11)			
ДГЭА 7–9 (пг/мл)	464,91 [328,12–508,34]	432,1 [74,8–502,9]	17,0	–0,64	0,522
ДГЭА 11–13 (пг/мл)	318,84 [268,81–373,75]	192,5 [142,9–458,2]	16,0	–0,73	0,645
ДГЭА 15–17 (пг/мл)	318,84 [268,81–373,75]	128,4 [63,7–492,7]	13,0	–1,17	0,242
ДГЭА 22–24 (пг/мл)	245,76 [154,74–414,39]	263,8 [165,8–423,9]	21,0	–0,11	0,916
ДГЭА 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
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

Далее был проведен корреляционный анализ между количеством баллов PSS и динамикой изменения уровня кортизола и ДГЭА. Рассматривая соотношение уровня кортизола и данные PSS в основной группе отмечено, что между изучаемыми параметрами существует статистически значимая слабая обратная корреляционная связь, что подтверждается коэффициентом Пирсона $r = -0,34$ ($p = 0,012$) и коэффициентом Спирмена $\rho = -0,34$ ($p = 0,013$). В то же время, в контрольной группе статисти-

чески 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 обнаружено: коэффициент Пирсона $r = -0,106$ ($p = 0,445$), коэффициент Спирмена $\rho = -0,138$ ($p = 0,321$). Между тем, в контрольной группе статистически значимая умеренная обратная зависимость между концентрацией ДГЭА и баллами PSS была, что подтверждено как линейной корреляцией Пирсона $r = -0,388$, ($p = 0,002$), так и ранговой корреляцией Спирмена $\rho = -0,388$, ($p = 0,002$).

В результате проведенного исследования можно сделать **выводы**:

1. Установлена статистически значимая корреляция между уровнем кортизола в слюне и степенью тяжести хронического стресса, что подтверждает его существенную информативность для верификации стадии данного состояния по сравнению с ДГЭА.
2. Показано, что соотношение ДГЭА и кортизола, определяемое как в слюне, так и в крови, служит прогностическим маркером истощения адаптационных резервов организма у женщин со средним уровнем воспринимаемого стресса по шкале PSS.
3. Выявлены специфические нарушения в регуляции стрессового ответа у пациенток с ГГ. Даже при одинаковой с контрольной группой степени воспринимаемого стресса динамика секреции кортизола имела существенные отличия, характерной особенностью стало нарушение суточного ритма: в дневное время не происходило физиологического снижения уровня кортизола, и его концентрация оставалась в 2–3 раза выше, чем у женщин контрольной группы, хотя средние значения укладывались в референсные лабораторные показатели.
4. Определена компенсаторная роль ДГЭА в формировании адекватного ответа на стресс, который характеризуется сбалансированным повышением как кортизола, так и ДГЭА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимов А.М., Новосёлов А.В., Лебедев Е.В., Каюмова М.М. Некоторые факторы хронического социального стресса, сопутствующие развитию сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2023; 11(37): 45–53. URL: <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2023-36-45-53>
2. Сергеева Е.С., Кувшинов Д.Ю. Риск обострения бронхиальной астмы на фоне стресса (клинический случай). *Научный лидер*. 2024; 24 (172). URL: <https://scilead.ru/article/6615-risk-obostreniya-bronkhialnoj-astmi-na-fone-s>
3. Есин Р.Г., Есин О.Р., Хакимова А.Р. Стресс-индуцированные расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120 (5): 131–137. URL: <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051131>
4. Севрюкова Г.А. Аллостаз: генез и аллостатическая нагрузка. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2024;21(4): 16–22. URL: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-16-22>

5. Моллаева Н.Р., Курбанова С.Х., Будаичиев Г.М.-А., Шахрутдинова П.А., Гаммацаева Л.Ш. Взаимосвязь гиперактивности гипоталамо-гипофизарно-адренальной оси при хроническом стрессе и деструктивных изменений в тканях пародонта: мультидисциплинарный подход к лечению. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2025; 1: 37–43. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2025-1/1-5.pdf>
6. Zhou Z., Li Y., Ding J., Sun S., Cheng W., Yu J., Cai Z., Ni Z., Yu C. Chronic unpredictable stress induces anxiety-like behavior and oxidative stress, leading to diminished ovarian reserve. *Sci Rep.* 2024; 14(1): 30681. URL: <https://www.doi.org/10.1038/s41598-024-76717-y>.
7. Амарна М.С.М., Палиева Н.В., Петров Ю.А., Лебеденко Е.Ю., Боташева Т.Л., Андреева В.О. Современные представления о стресс-индуцированном нарушении менструального цикла. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2024; 20(2): 21–32. URL: <https://www.doi.org/10.33029/1816-2134-2024-20-2-21-32>
8. Сандакова Е.А., Жуковская И.Г. Нормогонадотропные расстройства менструальной функции в репродуктивном периоде: клиническая лекция. Пермский медицинский журнал (сетевое издание «Perm medical journal»). 2022; 39(6): 38–53. URL: <https://www.doi.org/10.17816/pmj39638-53>
9. Бабичев В.Н. Нейроэндокринный контроль процессов пубертации у человека и приматов. Проблемы Эндокринологии. 1994; 40 (4): 51–56. URL: <https://www.doi.org/10.14341/probl12148>
10. Prokai D., Berga S.L. Neuroprotection by reducing stress levels: changes in the menstrual cycle as a marker of stress and its effects on women's long-term neurological health. *Int J Mol Sci.* 2016; 17 (12): 2147. URL: <https://www.doi.org/10.3390/ijms17122147>.
11. Абсатарова Ю.С., Евсеева Ю.С., Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р., Михеев Р.К. Трудности дифференциальной диагностики функциональной гипоталамической аменореи и синдрома поликистозных яичников: систематический обзор. Проблемы эндокринологии. 2025; 71 (1): 83–91. URL: <https://www.doi.org/10.14341/probl13529>
12. Абсатарова Ю.С., Андреева Е.Н., Евсеева Ю.С., Зеленкова-Захарчук Т.А., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р., Михеев Р.К. Эндокринные и психосоматические нарушения у пациенток с аменореей. Проблемы эндокринологии. 2023; 69 (6): 121–131. URL: <https://www.doi.org/10.14341/probl13366>
13. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г., Торубаров С.Ф. Нарушение менструального цикла как предиктор бесплодия. Проблемы репродукции. 2021; 27 (1): 39–45. URL: <https://www.doi.org/10.17116/repro20212701139>
14. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA.* 2021; 326 (1): 65–76. URL: <https://www.doi.org/10.1001/jama.2021.4788>
15. Берштейн Л.М., Цырлина Е.В. Гипоталамо-гипофизарная система: возраст и основные неинфекционные заболевания (злокачественные новообразования гормонозависимых тканей, кардиоваскулярная патология и сахарный диабет 2 типа). *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2020; 106 (6): 667–682. URL: <https://www.doi.org/10.31857/S0869813920060023>
16. Григорян О.Р., Жемайте Н.С., Волеводз Н.Н., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Отдаленные последствия синдрома поликистозных яичников. *Терапевтический архив.* 20117; 89 (10): 75–79. URL: <https://www.doi.org/10.17116/terarkh2017891075-79>
17. Клинические рекомендации «Аменорея и олигоменорея» (утв. Министерством здравоохранения РФ, 2024). URL: <https://rpc.karelia.ru/wp-content/uploads/2025/01/КР-Аменорея-и-олигоменорея.pdf>
18. Абабков В.А., К. Барышникова, О.В. Воронцова-Венгер, И.А. Горбунов, С.В. Капранова, Е.А. Пологаева, К.А. Стулков. Валидизация русскоязычной версии опросника «Шкала воспринимаемого стресса-10». Вестник СПбГУ. Серия 16: Психология. Педагогика. 2016; 2: 6–14. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/validizatsiya-russkojazychnoy-versii-oprosnika-shkala-vospriimaemogo-stressa-10/viewer>
19. Saghazadeh A., Ataieinia B., Keynejad K., Abdolalizadeh A., Hirbod-Mobarakeh A., Rezaei N.A. Meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: effects of age, gender, and latitude. *J. Psychiatr. Res.* 2019; 115: P. 90–102. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022395619301542?via%3Dihub>
20. Zhai Q.Y., Wang J.J., Tian Y., Liu X., Song Z. Review of psychological stress on oocyte and early embryonic development in female mice. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2020; 18(1): 101. URL: <https://www.doi.org/10.1186/s12958020-00657-1>.

© Осадчая Евгения Игоревна (japen4ela@gmail.com); Целкович Людмила Савельевна (samaraobsgyn2@yandex.ru); Балтер Регина Борисовна (regina.balter@yandex.ru); Иванова Татьяна Владимировна (t.v.ivanova@samsmu.ru); Ильченко Олеся Андреевна (olesayilchenko@gmail.com)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»