

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН СО ВТОРИЧНЫМ СТРЕСС-АССОЦИИРОВАННЫМ ГИПОГОНАДОТРОПНЫМ ГИПОГОНАДИЗМОМ

RESULTS OF COMPREHENSIVE TREATMENT FOR WOMEN WITH SECONDARY STRESS-INDUCED HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM

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

Summary. The effectiveness of complex treatment for stress-associated hypogonadotropic hypogonadism was evaluated based on fertility indicators and stress biomarkers. A total of 54 patients with this diagnosis were examined. Statistical analysis revealed that a comprehensive approach aimed at addressing the causes of chronic stress is the most effective treatment. The study also highlighted the importance of incorporating cortisol circadian rhythm assessment into the diagnostic algorithm to predict treatment outcomes and develop personalized therapeutic strategies for patients with stress associated HH.

Keywords: secondary stress-induced hypogonadotropic hypogonadism, biomarkers, Perceived Stress Scale, treatment.

Осадчая Евгения Игоревна

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

Целкович Людмила Савельевна

доктор медицинских наук, профессор
Самарский государственный медицинский университет
samaraobs gyn2@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

кандидат медицинских наук, ассистент,
Самарский государственный медицинский университет
olesay.ilchenko@gmail.com

Аннотация. Проведена оценка эффективности комплексного лечения стресс-ассоциированного гипогонадотропного гипогонадизма на основе показателей фертильности и анализа биомаркеров стресса. Обследовано 54 пациентки с данным диагнозом. Путем обработки статистических данных установлено, что комплексный подход, направленный на устранение причин хронического стресса, является наиболее обоснованным методом лечения. Определена необходимость включения оценки циркадного ритма кортизола в диагностический алгоритм для прогнозирования эффективности лечения и разработки персонализированных терапевтических стратегий для пациенток со стресс-ассоциированным ГГ.

Ключевые слова: вторичный стресс-ассоциированный гипоталамо-гипофизарный гипогонадизм, биомаркеры, шкала воспринимаемого стресса, лечение.

Острота проблемы вторичного гипогонадотропного гипогонадизма (ГГ), индуцированного хроническим стрессом, в современной репродуктивной эндокринологии неуклонно возрастает [1, 2]. Являясь функциональным расстройством, ГГ базируется на подавлении пульсовой секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) под влиянием комплекса психоэмоциональных, метаболических и энергетических факторов, представляя собой универсальный патогенетический механизм нарушения репродуктивной функции [3, 4].

Больше всего распространен среди женщин репродуктивного возраста, подверженных воздействию сильных психоэмоциональных нагрузок, нутритивного дефицита и синдрома хронической усталости, что обуславливает его существенный медико-социальный характер [5–7].

Патогенез стресс-ассоциированного ГГ — это сложная интеграция нейроэндокринных механизмов, основным фактором которых является активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [8, 9]. Повышенный

уровень кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) и кортизола напрямую ингибирует секрецию ГнРГ. Это приводит к вторичному снижению выработки гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) и, как следствие, к недостаточности функции яичников [10]. Параллельно подключаются и другие механизмы, в том числе, нарушение секреции киссептина, лептина и нейротрансмиттеров, что усиливает дисфункцию репродуктивной оси [11]. Клинически это проявляется олиго- или аменореей, бесплодием и симптомами эстрогендефицита, а значит требует патогенетически обоснованной коррекции [12].

В отличие от органических форм ГГ терапевтическая стратегия при стресс-ассоциированном варианте принципиально отличается — имеет комплексный и поэтапный характер, опирается на немедикаментозные подходы, которые устраняют первопричины [13]. Важными элементами терапии являются когнитивно-поведенческая психотерапия, восстановление нормального режима труда и отдыха, диетологические рекомендации, направленные на восстановление энергетического баланса. Эти методы доказали свою эффективность в нормализации собственной пульсовой секреции ГнРГ и восстановлении овуляторной функции [14–16].

В клинической практике возникает необходимость обоснования роли и места фармакологической поддержки в комплексном лечении данного состояния [17, 18]. Вопрос об эффективности стандартных схем лечения без учета особенностей пациентки среди специалистов остается дискуссионным. Существует очевидная потребность в сравнительной оценке различных терапевтических подходов при стресс-ассоциированном ГГ [19, 20]. Целостный анализ, объединяющий патогенетическое обоснование, дает оценку результативности нефармакологических методов и определение четких показаний для фармакотерапии, являясь необходимым фактором разработки оптимизированных клинических алгоритмов ведения пациенток со стресс-ассоциированным ГГ [21].

В связи с изложенными выше фактами, целью исследования явилась оценка эффективности комплексного лечения женщин со вторичным ГГ, основанная на анализе показателей фертильности и биомаркеров хронического стресса.

В исследование вошли 54 женщины со стресс-ассоциированным ГГ. **Критерии включения в исследование:**

- наличие верифицированного вторичного функционального ГГ;
- согласие на участие в исследовании;
- репродуктивный возраст.

Критерии исключения:

- возраст моложе 18, но старше 45 лет;

- коморбидная патология, способная модифицировать показатели исследуемых биомаркеров или ответ на проводимую терапию;
- отсутствие письменного согласия на участие в исследовании.

Критерием оценки эффективности проведенного лечения стало восстановление овуляторного спонтанного менструального цикла.

В зависимости от результатов лечения все пациентки были распределены на две подгруппы: 1а — неэффективное лечение, 21 женщина и 1б — эффективное лечение, 33 пациентки.

Применялись **методы исследования:**

- адаптированная русскоязычная «Шкала воспринимаемого стресса» (Perceived Stress Scale (PSS-10) [22];
- твердофазный иммуноферментный анализ для определения динамики содержания кортизола и ДГЭА в слюне;
- иммунохемилюминесцентный анализ — определение кортизола, ДГЭА-С, гипофизарных гормонов в сыворотке крови;
- тесты функциональной диагностики (в баллах);
- определение объемов яичников посредством УЗИ и М-ЭХО.

Все результаты статистически обрабатывались посредством программного обеспечения MedCalc (v. 15.2) и Microsoft Excel. Для сравнения количественных показателей, представленных в виде медианы и межквартильного размаха — Me (Q1–Q3), был применен U-критерий Манна-Уитни, а статистическая значимость устанавливалась при $p < 0,05$, в соответствии с критерием χ^2 Пирсона.

Определено, что все пациентки, попавшие под наблюдение, при первичном опросе предъявляли жалобы на нарушение менструального цикла по типу опсоменореи / олигоменореи, развившейся в последние 1–2 года, а также бесплодия.

Обследование и лечение проводилось согласно клиническим рекомендациям [20].

В рамках данной работы у всех пациенток в баллах PSS определена степень хронического стресса [23]. Затем они были проконсультированы психологом с назначением персонифицированной терапии, включающей когнитивно-поведенческий аспект, терапию принятия и ответственности, изменение образа жизни, ограничение кофеина и алкоголя. После установления степени дефицита витаминов и микроэлементов, женщинам индивидуально были подобраны микронутриенты и витаминные комплексы.

Зафиксировано, что ни у кого не выявлено тревожных, обсессивно-компульсивных или посттравматических стрессовых расстройств, лечение которых требовало бы 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 ГГ, которое включало двухфазные препараты заместительной терапии в составе 2 мг 17β-эстрадиола и 10 мг дидрогестерона, или 2 мг эстрадиола валерата и гестагенового компонента, который подбирался индивидуально: 0,5 мг норгестрела, или 1 мг ципротерон ацетата, или 0,15 мг левоноргестрела.

После шестимесячного лечения было проведено повторное обследование с балльной оценкой воспринимаемого стресса, гормонального профиля и восстановления овуляции. Обследование выявило, что у всех пациенток в течение двух месяцев был восстановлен регулярный ритм менструаций. В табл. 1 представлены результаты определения критериев фертильности в группе до и после лечения.

Таблица 1.

Показатели критериев фертильности у женщин до и после лечения

Показатель	Me (Q1–Q3)		U	Z	p
	До лечения (n=54)	После лечения (n=54)			
Объем яичников, см ³	3,69 (2,87–4,41)	6,05 (4,5–7,6)	486,0	-7,27	<0,001
М-Эхо, мм	2,26 (2,88–3,72)	6,04 (5,61–6,5)	0,0	-9,15	<0,001
ТФД, баллы	3 (3–4)	8 (6–8)	0,0	-9,15	<0,001

Результаты свидетельствуют о том, что после лечения медианные значения размеров яичников и М-Эхо статистически значимо изменились:

- увеличился объем яичников — до лечения 3,69 (2,87–4,41) см³, после лечения — 6,05 (4,5–7,6) см³;
- увеличилось М-ЭХО — 2,26 (2,88–3,72) мм и 6,04 (5,61–6,5) мм, соответственно (p < 0,001).

На фоне восстановленных регулярных овуляторных циклов, у более чем половины пациенток группы (61,1 %) значительно улучшилась ситуация по баллам ТФД — 3 (3–4) балла и 8 (6–8) баллов, соответственно (p < 0,0001).

Чтобы понять *параметры и причины*, по которым овуляторные циклы не восстановились у остальных жен-

щин основной группы, все пациентки были разделены на две подгруппы:

- 1А (n=21) — женщины с ановуляторными менструальными циклами и сохранившимися клиническими признаками ГГ;
- 1Б (n=33) — женщины с восстановленным овуляторным менструальным циклом без признаков ГГ через полгода комплексной терапии.

Был проведен сравнительный анализ гормонального фона, уровня воспринимаемого стресса и оценены факторы риска, способствующие неэффективности терапии ГГ (табл. 2).

Таблица 2.

Антропометрическая характеристика женщин подгрупп 1а и 1б

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 с различным исходом лечения были сопоставлены. Наиболее значимым из представленных показателей, возможно влияющим на исход терапии, считался индекс массы тела (ИМТ): в подгруппе 1а 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 установлено.

Затем был изучен анамнез гинекологических заболеваний, который тоже мог повлиять на реакцию репродуктивной системы организма на назначенную терапию (табл. 3).

Показатели анамнеза гинекологической патологии, которые, возможно, могли оказать влияние на эффективность проводимого лечения, в выделенных подгруппах не выявили статистически значимых различий.

Было установлено, что на такие значимые состояния, как гиперпролактинемия, в подгруппе 1а указывало 4 женщины — 19,0 %, а в подгруппе 1б — 3 пациентки, 9,1 % (χ²=1,128, p=0,289; на фолликулярные кисты яичников — 6 (28,6 %) и 11 (33,3 %), соответственно (χ²=0,135, p=0,714). Остальные анамнестические сведения о гинекологической патологии, как правило, относились к перенесенному воспалению, своевременно излеченному до вступления в исследование и никак не влияющему на особенности функционирования репродуктивной оси.

Таблица 3.

Анамнез гинекологической патологии женщин подгрупп 1а и 1б

Показатель	1а (n=21)	1б (n=33)	χ^2	df	p
	N, %	N, %			
Миома матки	7 (33,3)	5 (15,2)	2,455	1	=0,118
Мультифолликулярные яичники (по УЗИ)	16 (76,2)	19 (57,6)	1,950	1	0,163
Киста желтого тела	7 (33,3)	10 (30,3)	0,055	1	0,816
Аденомиоз	2 (9,5)	4 (12,1)	0,088	1	0,768
Гиперпролактинемия	4 (19,0)	3 (9,1)	1,128	1	0,289
Фолликулярная киста	6 (28,6)	11 (33,3)	0,135	1	0,714
ИППП	6 (28,6)	12 (36,4)	0,351	1	0,554
Хронический сальпингоофорит	5 (23,8)	8 (24,2)	0,001	1	0,972
Эндометриит	2 (9,5)	2 (6,1)	0,224	1	0,636
Воспалительная болезнь шейки матки	11 (52,4)	18 (54,5)	0,024	1	0,877
Эндометриоз наружный	4 (19,0)	5 (15,2)	0,140	1	0,709
Тазовые перитонеальные спайки у женщин	8 (38,1)	13 (39,4)	0,009	1	0,924
Киста бартолиновой железы	2 (9,5)	1 (3,0)	1,031	1	0,310

Анамнез перенесенных экстрагенитальных заболеваний представлен в табл. 4.

Рассматривая результаты анализа перенесенных экстрагенитальных значимых различий в подгруппах не выявлено. Достаточно большое число женщин указывало на заболевания кожи: в 1а группе таких было 10 (47,6 %) человек, в 1б группе — 21 пациентка (63,6 %), ($\chi^2=1,347$, $p=0,246$); болезни системы пищеварения — 9 (42,9 %) и 12 (36,4 %), ($\chi^2=0,228$, $p=0,634$) и нервной системы 5 (23,8 %) и 8 (24,2 %) ($\chi^2=0,001$, $p=0,972$), соответственно. На такие перенесенные заболевания, как гипотиреоз в 1а подгруппе указали 3 пациентки (14,3 %), в подгруппе 1б — 6 пациенток (18,2 %), ($\chi^2=0,140$, $p=0,709$), гипертиреоз — 2 (9,55 %) и 2 (6,1 %) ($\chi^2=0,224$, $p=0,636$), соответственно. Кроме того, 4 женщины (19,0 %) 1а подгруппы и 12 пациенток из 1б подгруппы (36,4 %) отметили частые ОРВИ ($\chi^2=1,846$, $p=0,175$), что косвенно доказывает нестабильное состояние иммунной системы.

Анамнез хирургических вмешательств (табл. 5), проведенных женщинам основной группы до назначения

Таблица 4.

Анамнез соматической патологии женщин подгрупп 1а и 1б

Показатель	1а (n=21)	1б (n=33)	χ^2	df	p
	N, %	N, %			
Детские инфекции	8 (38,1)	14 (42,4)	0,100	1	0,753
Частые ОРВИ	4 (19,0)	12 (36,4)	1,846	1	0,175
Хронический тонзиллит	2 (9,5)	7 (21,2)	1,262	1	0,262
Болезни органов дыхания	1 (4,8)	3 (9,1)	0,351	1	0,554
Болезни системы пищеварения	9 (42,9)	12 (36,4)	0,228	1	0,634
Варикоз вен малого таза	5 (23,8)	7 (21,2)	0,050	1	0,823
Заболевания нервной системы	5 (23,8)	8 (24,2)	0,001	1	0,972
Заболевания кожи	10 (47,6)	21 (63,6)	1,347	1	0,246
Заболевания почек и мочевыводящей системы	2 (9,5)	3 (9,1)	0,003	1	0,958
Доброкачественные заболевания молочных желез	5 (23,8)	14 (42,4)	1,950	1	0,163
Гипотиреоз	3 (14,3)	6 (18,2)	0,140	1	0,709
Гипертиреоз	2 (9,5)	2 (6,1)	0,224	1	0,636

Таблица 5.

Анамнез хирургических вмешательств женщин подгрупп 1а и 1б

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

терапии и вступления в исследование, также не показал статистически значимых различий, которые могли бы указать на значимость того или иного вмешательства в эффективности восстановления овуляторного менструального цикла в процессе проведения терапии.

Таким образом, результаты обработки анамнестических данных антропометрии, перенесенных гинекологической и соматической патологий, свидетельствуют о том, что приведенные выше показатели в плане восстановления функции репродуктивной оси не влияли на эффективность лечения вторичного ГГ, ассоциированного с хроническим стрессом.

Результаты динамики кортизола и ДГЭА в слюне женщин основной группы отражены в табл. 6.

Таблица 6.

Показатели суточной динамики кортизола и ДГЭА в слюне женщин подгрупп 1а и 1б

Показатель	Медиана (Q1–Q3)		U-статистика	p-value
	Группа 1а (n=21)	Группа 1б (n=33)		
Кортизол, нг/мл 7–9ч	7,52 (3,07–9,11)	5,94 (2,47–7,68)	175	0,042
Кортизол, нг/мл 11–13ч	2,33 (1,08–2,87)	1,67 (0,81–2,56)	168	0,028
Кортизол, нг/мл 15–17ч	1,41 (0,63–1,82)	0,97 (0,52–1,64)	162	0,021
Кортизол, нг/мл 22–24ч	0,65 (0,29–0,84)	0,39 (0,23–0,75)	158	0,015
Кортизол — полдень, нг/мл	1,62 (0,98–2,14)	1,31 (0,72–1,86)	172	0,035
ДГЭА, пг/мл 7–9ч	312,4 (134,5–402,8)	189,2 (118,7–429,6)	192	0,124
ДГЭА, пг/мл 11–13ч	194,2 (124,6–401,2)	225,9 (149,3–367,2)	185	0,089
'	198,2 (131,9–406,2)	236,8 (152,4–372,8)	188	0,102
ДГЭАпг/мл 22–24ч	263,4 (163,8–506,1)	289,6 (172,9–396,5)	195	0,156
ДГЭА — Полдень, пг/мл	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

Полученные данные говорят о том, что у женщин с ановуляторными циклами после проведенного лечения практически все фракции кортизола статистически значимо выше, чем у женщин с восстановленной овуляцией. Наибольшие значения уровней кортизола в слюне получены в вечерних показателях: 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 22.00–24.00 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 была получена в показателях 11.00–13.00 ч — 194,2 (124,6–401,2) пг/мл в 1а группе 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 показателей. Однако после лечения в 1а подгруппе сохранялся десинхронизм суточной динамики кортизола. У женщин с низкой эффективностью лечения были зафиксированы повышенные значения кортизола, по сравнению с подгруппой 1б, во все временные интервалы, имело место нарушение циркадного ритма выработки кортизола, что проявлялось медленным снижением уровней кортизола к вечеру, а также имелись признаки функциональной гиперкортизолемии. Что касается подгруппы 1б, то у этих женщин суточный ритм кортизола был восстановлен, а соотношение ДГЭА / кортизол максимально приближено к нормальным показателям 256,2 (188,8–365,3).

Результаты обследования женщин на содержание тиреоидных и гипофизарных гормонов репродуктивной оси после проведенного лечения отражены в табл. 7.

Таблица 7.

Показатели тиреоидных и гипофизарных гормонов женщин подгрупп 1а и 1б после лечения

Показатель	Медиана (Q1–Q3)		U-статистика	p-value
	Группа 1а (n=21)	Группа 1б (n=33)		
ТТГ, мкМЕ/л	2,07 (1,21–2,87)	2,51 (1,41–3,31)	178	0,067
Т3 свободный, пмоль/л	4,25 (3,42–4,65)	4,18 (3,28–4,92)	245	0,512
Т4 свободный, пмоль/л	15,4 (12,0–19,6)	15,1 (12,6–18,3)	238	0,421
АТ-ТПО МЕ/л	26,5 (13,3–36,4)	23,2 (16,0–35,8)	232	0,356
Пролактин мкМЕ/л,	435 (335–540)	430 (355–505)	241	0,445
ФСГ, мМЕ/мл	3,4 (2,0–4,6)	3,5 (2,4–5,0)	228	0,312
ЛГ, мМЕ/м	3,8 (2,2–5,3)	3,3 (2,3–4,5)	215	0,198
АМГ, нг/мл	4,48 (3,88–6,16)	4,92 (4,02–5,52)	325	0,703

В результате можно сделать вывод о том, что у женщин обеих групп показатели содержания в крови тирео-

идных и гипофизарных гормонов были в пределах нормы. В 1а группе значения ТТГ были ниже, чем у женщин с восстановленной овуляцией группы 1б — 2,07 (1,21–2,87) мкМЕ/л и 2,51 (1,41–3,31) мкМЕ/л, соответственно ($p = 0,067$). Тем не менее статистически значимым это различие не было. Что касается остальных гормонов, то гонадотропины имели физиологический уровень: в 1а группе 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 ($p=0,445$).

Подводя итоги лечения, следует отметить, что у 38,9 % пациенток, несмотря на нормализацию показателей тиреоидной и гонадотропной функций, спонтанные овуляторные циклы не восстановились, что обусловило необходимость продолжения терапии, дополнительных фармакологических вмешательств и применения ВРТ. Ключевым различием в группе с неудачным исходом терапии явилось нарушение циркадного профиля кортизола, а именно — замедленное снижение его уровня в течение дня при нормальном соотношении ДГЭА / кортизол. Следовательно, для повышения эффективности терапии оправдан поиск предикторов ответа на лечение, который следует осуществлять уже на этапе диагностики ГГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdelaal A.E., Beheri M.A., and Abdelkawi A.F. Reproductive outcomes in women with hypogonadotropic hypogonadism: a case series study. *Journal of the Middle East Reproductive Medicine Society*. 2021; 11: 26. URL: <https://doi.org/10.1186/s43043-021-00055-6>
2. Локтионова А.С. Иловайская И.А. Этиопатогенетические аспекты центрального (гипогонадотропного) женского гипогонадизма. *Медицинский вестник Юга России*. 2019; 10(4): 15–27. Doi: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-4-15-27>
3. Касян В.Н., Адамян Л.В. Гонадотропинингибирующий гормон — ключевое звено регуляции репродуктивной системы у женщин: функции и механизм действия, регуляция биосинтеза, клинические перспективы (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2017; 23(2): 8–13. Doi: <https://doi.org/10.17116/repro20172328-13>
4. Chaudhary N., Davalbhakta M., and Namputhiri L. Dysregulation of GnRH in polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a manifestation of an altered neurotransmitter profile. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018; 37: 16. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0354-x>
5. Воробьева Ю.Д., Данилов А.Б. Синдром хронической усталости: современные аспекты диагностики и лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021; 121(4): 113–120. Doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121402113>
6. Li W., Huang S., Wei Y. et al. Connecting the dots: the role of fatigue in female infertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2024; 66: 22. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-024-01235-5>
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Иловайская И.А. Гипогонадотропный гипогонадизм у женщин: причины возникновения, подходы к диагностике и лечению. *Акушерство и гинекология*. 2012; 8–2: 11–15. URL: <https://aig-journal.ru/articles/Gipogonadotropnyi-gipogonadizm-u-jenshin-prichiny-vozniknoveniya-podhody-k-diagnostike-i-lecheniu.html>
8. Арсаханова Г.А. Формирование противодействия от организма человека на стресс. *Международный журнал прикладных наук и технологий «Integral»*. 2020; 5: 307–15. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/formirovanie-protivodeystviya-ot-organizma-cheloveka-na-stress/viewer>
9. Поскребышева Е.А., Волкова О.В. Характеристика гипофизарно-адреналовой системы при остром и хроническом стрессе. *Современные проблемы науки и образования*. 2006; 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=644>
10. Сухарева Е.В. Роль кортикотропин-рилизинг гормона и его рецепторов в регуляции нейрофизиологических и поведенческих реакций на стресс. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2021; 25(2): 216–223. Doi: <https://doi.org/10.18699/VJ21.025>
11. Hu K.L., Chen Z., Li H. et al. Advances in the clinical use of kisspeptin-GnRH in the female reproductive system. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022; 20: 81. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-022-00953-y>
12. Саидова Р.А. Гормональная коррекция нарушений менструальной функции. *ПМЖ*. 2002; 7: 346. URL: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Gormonalynaya_korrekcija_narusheniy_menstrualnoy_funkcii/
13. Jiang Y., Peng T., Gaur U., et al. The Role of Corticotropin-Releasing Factor in the Neuroimmune Mechanisms of Depression: A Review of Current Pharmaceutical and Herbal Treatments. *Front. Cell. Neurosci*. 2019; 13: 290. Doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00290>
14. Golshani F., Hasanpour S., Mirgafurvand M. et al. The effect of cognitive behavioral therapy on the level of perceived stress in pregnant women with a history of primary infertility: a controlled randomized clinical trial. *ВМС Psychiatry*. 2021; 21: 278. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03283-2>
15. Ицкович М.М., Полякова И.Г., Сыманюк Э.Э. Эффективность психокоррекционного воздействия методами имажинативной психотерапии при идиопатическом бесплодии. *Экспериментальная психология*. 2024; 17(1): 214–34. Doi: <https://doi.org/10.17759/exppsy.2024170114>
16. Голышкина М.С., Геворгян М.М., Николенко В.Н. и др. Женское бесплодие как фактор эмоционального расстройства: значение психотерапии в лечении бесплодия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021; 13(2): 97–103. Doi: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-97-103>
17. Чернуха Г.Е., Гусев Д.В., Табеева Г.И., Прилуцкая В.Ю. Современные принципы терапии функциональной гипоталамической аменореи. *Акушерство и гинекология*. 2018; 6: 11–17. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.6.11-17>
18. Sui D.S., Javai U., Quinton R. Estrogen replacement therapy in young women with hypogonadism — conclusions from the literature regarding the treatment of young women with premature ovarian insufficiency and transgender women. *Front. Endocrinology*. 2019; 10: 1–7. Doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00685>
19. Осадчая Е.И. Результаты эффективности лечения женщин с функциональным, вторичным гипогонадотропным гипогонадизмом на основе анализа биомаркеров стресса / Е.И. Осадчая, Л.С. Целкович, О.А. Ильченко // Разработка и применение наукоёмких технологий в интересах модернизации современного общества. Уфа: НИЦ АЭТЕРНА, 2025. — С. 147–150.

20. Осадчая Е.И. Результаты анамнестических данных антрометрии, перенесенной гинекологической и соматической патологии после лечения женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом / Е.И. Осадчая, Т.В. Иванова, Р.Б. Балтер // Разработка и применение наукоёмких технологий в интересах модернизации современного общества. Уфа: НИЦ АЭТЕРНА, 2025. — С. 151–154.
21. Осадчая, Е.И. Особенности персонализированного подхода к терапии женщин с вторичным стресс-ассоциированным гипогонадотропным гипогонадизмом / Е.И. Осадчая, Л.С. Целкович, Р.Б. Балтер // Междисциплинарные подходы в современной науке: Вызовы, достижения и перспективы. Уфа: НИЦ АЭТЕРНА, 2025. — С. 256–259.
22. Абабков В.А., К. Барышникова, О.В. Воронцова-Венгер и др. 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-russkoyazychnoy-versii-oprosnika-shkala-vospriimaemogo-stressa-10/viewer>
23. Осадчая Е.И. Значение комбинированных прогностических моделей, включающих шкалу воспринимаемого стресса (PSS) для прогноза излеченности ФГГ / Е.И. Осадчая, Р.Б. Балтер, О.А. Ильченко // Междисциплинарные подходы в современной науке: Вызовы, достижения и перспективы. Уфа: НИЦ АЭТЕРНА, 2025. — С. 259–263.
24. 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>

© 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 (olesay.ilchenko@gmail.com)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»