

## КАК СВЯЗАНЫ ПИТАНИЕ, СТРЕСС И ФИЗИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА С РАЗВИТИЕМ АМЕНОРЕИ?



© А.С. Одарченко<sup>1\*</sup>, Е.Н. Андреева<sup>1,2</sup>, О.Р. Григорян<sup>1</sup>, Ю.С. Абсатарова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

<sup>2</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Аменорея — отсутствие или ненормальное прекращение менструального цикла. Функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА), одна из наиболее распространенных и наименее изученных форм вторичной (гипоталамической) аменореи, возникает вследствие срыва адаптации женского организма к комплексному воздействию психосоциальных и метаболических раздражителей. На сегодняшний день не существует общепринятых методов измерения пороговой величины потенциальных раздражителей и маркеров эффективности коррекции данного состояния у женщин, в связи с чем диагностика, лечение и профилактика ФГА пока имеют эмпирический характер. Наиболее перспективным направлением в свете данной проблемы является разработка разнонаправленных подходов к персонализированному ведению пациенток с ФГА, включающих коррекцию нутритивного и психоэмоционального статуса. Особые надежды возлагаются на поиск и применение омических (геномных, эпигеномных, транскриптомных, протеомных и метаболомных) маркеров нарушения работы гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси в научно-практических интересах. В данном обзоре литературы показана связь возникновения аменореи со стрессом, изменениями в питании и весе, чрезмерными физическими нагрузками, а также пандемией COVID-19. Поиск литературы проводился на русском и английском языках в базах данных eLibrary, MEDLINE и Scopus преимущественно за период последних 5–10 лет. Ввиду недостаточной изученности выбранной темы также выбирались источники, датированные 1990-ми годами.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** менструальный цикл; аменорея; ИМТ; стресс; физические нагрузки; COVID-19.

## IS THERE ANY RELATIONSHIP BETWEEN NUTRITION, STRESS, PHYSICAL EXERCISE AND AMENORRHEA?

© Arina S. Odarchenko<sup>1\*</sup>, Elena N. Andreeva<sup>1,2</sup>, Olga R. Grigoryan<sup>1</sup>, Yulia S. Absatarova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Amenorrhea is the absence or abnormal cessation of the menstrual cycle. Functional hypothalamic amenorrhea (FHA) is one of the most common and least studied forms of secondary (hypothalamic) amenorrhea that occurs after adaptation failure in response to mental, social and metabolic irritants. At there are no common threshold values of potential irritants and markers of efficacy for female patients with FHA. Methods of diagnostics, treatment and prevention of FHA stay still not personalized, but empirical. The most promising solution of present problem is combination of nutritive and mental correction among females with FHA. Also, the most promising step is searching and studying of omics (genomic, epigenomic, transcriptomic, proteomic and metabolomic) markers of hypothalamic–hypophysial–gonadal axis disruption. This review shows the association between amenorrhea and stress, changes in nutrition or weight, excessive physical activity, and the COVID-19 pandemic. The literature was searched in Russian and English languages in eLibrary, MEDLINE, and Scopus databases mainly for the last decade. Due to the insufficient study of the chosen topic, sources dating back to the 1990s were also selected.

**KEYWORDS:** menstrual cycle; amenorrhea; BMI; stress; physical exercise; COVID-19.

### ВВЕДЕНИЕ

Менструальный цикл (МЦ) — это регулярный естественный процесс женской репродуктивной системы, обеспечивающий возможность для организма забеременеть и в последующем выносить и родить ребенка. В норме МЦ длится в среднем от 24 до 38 дней, в течение которых происходит нарастание функционального слоя эндометрия, а при ненаступившей беременности — его отмирание с умеренным маточным кровотечением в течение менее 8 дней [1]. Нормальный менструальный цикл

указывает на правильное функционирование матки и гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГГ) оси [1].

Тем не менее нарушения МЦ, согласно литературным данным, встречаются у 2–5% женщин репродуктивного возраста [2]. На регулярность МЦ могут влиять такие состояния, как внезапная потеря веса, чрезмерная физическая нагрузка, заболевания, стресс и другие [2].

Термином «аменорея» обозначают отсутствие и ненормальное прекращение менструации [3]. Физиологическая аменорея включает беременность и период лактации. Патологическая аменорея характеризуется

\*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



несколькими определениями. Так, первичная аменорея определяется как отсутствие менструаций в 15 лет (при условии развития вторичных половых признаков) или через 3 года после телархе, а также отсутствие развития вторичных половых признаков и менструаций к возрасту 13 лет, а вторичная аменорея — как отсутствие менструаций в течение 6 мес при ранее регулярном и при нерегулярном менструальном цикле отсутствие менструаций в течение 3 мес [4].

Среди причин аменореи наименее изученной на сегодня остается функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА). ФГА возникает в ответ на резкое изменение поведенческих реакций, а термин «функциональный», согласно определению Европейского эндокринологического сообщества, подразумевает, что коррекция или улучшение этих причинно-следственных поведенческих факторов восстанавливает овуляторную функцию яичников [5].

Этиология ФГА и влияние стресса, избытка или недостатка питания и чрезмерной физической активности на развитие аменореи изучены недостаточно. В данном обзоре литературы мы рассмотрим особенности аменореи, обусловленной дефицитом массы тела, ожирением и психосоматическими расстройствами (стресс, физическая активность, образ жизни).

#### ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГИПОТАЛАМИЧЕСКАЯ АМЕНОРЕЯ

ФГА является распространенной формой вторичной аменореи без идентифицируемой структурной причины и составляет 20–35% от всех форм вторичной аменореи [6]. ФГА встречается у 89% женщин с нервной анорексией и у 60% спортсменов [7–11]. Основной причиной развития ФГА является сочетание психосоциального и метаболического стресса, а предрасполагающими факторами выступают низкая энергетическая доступность (когда спортсмен тратит больше энергии, чем потребляет), дефицит питательных веществ, чрезмерная физическая активность, ненормальный сон, эмоциональное напряжение, неуправляемый хронический или тяжелый стресс [5, 12, 13].

#### ФИЗИОЛОГИЯ ГГГ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ФГА

Нормальное функционирование ГГГ-оси обеспечивает адекватное течение фолликулярной, овуляторной и лютеиновой фазы МЦ. Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) секретируется ядрами гипоталамуса, фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны, вырабатываемые гипофизом, способствуют овуляции и стимулируют яичники к выработке эстрогена и прогестерона. Такое гормональное взаимодействие обеспечивает нормальную работу женской репродуктивной системы.

Потеря веса, расстройства пищевого поведения, физические упражнения и эмоциональные факторы стресса подавляют активность ГнРГ [14]. Снижение ГнРГ ведет к ответному снижению уровней ЛГ и ФСГ, этого недостаточно для поддержания полноценного фолликулогенеза и овуляторной функции яичников [14]. Как следствие, производство эстрогена снижается, и овуляция не происходит. Прогестерон также снижается

вследствие ановуляции, что приводит к менструальной дисфункции [15].

ФГА тесно связана с нарушениями других эндокринных систем. Были описаны определенные метаболические и психологические последствия ФГА на патофизиологическом уровне. Так, ГГГ-ось и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная (ГГТ) ось перестают функционировать, а гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось только усиливает свою функцию [15–17]. Изменения в ГГТ-оси проявляются снижением уровней тиреотропного гормона, свободного тироксина (свТ4) и свободного трийодтиронина (свТ3), а превращение Т4 в метаболит Т3 нарушено. Т4 превращается в реверсивный Т3, который блокирует рецепторы Т3 [17]. При хроническом стрессе работа гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси усиливается на каждом этапе регуляции, что приводит к хронически повышенному уровню кортизола [17]. Существенную роль в этом процессе играет пониженная концентрация лептина [13]. Характерно также снижение уровней глюкозы, инсулина, инсулиноподобного фактора роста и киспептина на фоне повышения уровней грелина, гормона роста, нейропептида-Υ, пептида-ΥΥ и бета-эндорфина [15, 18].

Вышеперечисленные патофизиологические изменения при ФГА отражены на рисунке 1.

#### ВЛИЯНИЕ СТРЕССА НА МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

В литературе имеются данные о восприимчивости гипоталамического гормона киспептина к метаболическому состоянию организма и к стрессу. Отмечается, что чем выше уровень кортизола, тем ниже уровень киспептина в плазме [19, 20]. В исследовании А. Podfigurna и соавт. обнаружили наличие отчетливой эпизодической секреции киспептина и отразили временную связь киспептина с эпизодами секреции ЛГ у пациентов с ФГА [19]. Эти данные подтверждают, что при аменорее ГГГ-ось ориентируется на уровень киспептина для регуляции секреции ГнРГ [19]. Кроме того, корреляция между гормональными показателями подтверждает гипотезу о том, что стресс является основной причиной репродуктивной блокады у пациентов с ФГА [19]. В исследовании Т. Iwasa и соавт. было продемонстрировано влияние киспептина на отрицательную и положительную обратную связь эстрогена [20].

Важным подтверждением переменного характера реакции ГГГ на стрессорные факторы являются результаты экспериментального моделирования, проведенного на базе Национального Центра изучения приматов г. Бивертон (штат Орегон, США). Как и женщины, *Номо сарпиенс*, самки макака, подвергшиеся воздействию комбинации стрессов, демонстрируют ановуляцию в разной степени. Некоторые животные, считающиеся чувствительными к стрессу, имеют немедленное подавление овуляции и менструальных циклов, в то время как другие очень устойчивы к стрессу и никогда не испытывают ФГА в присутствии стресса [21, 22].

Иммуногистохимический анализ срезов гипоталамуса устойчивых и чувствительных к стрессу обезьян выявил более высокую экспрессию ГнРГ в соме нейронов и более низкий уровень экспрессии ГнРГ в нервных волокнах у стресс-чувствительных животных. Данный

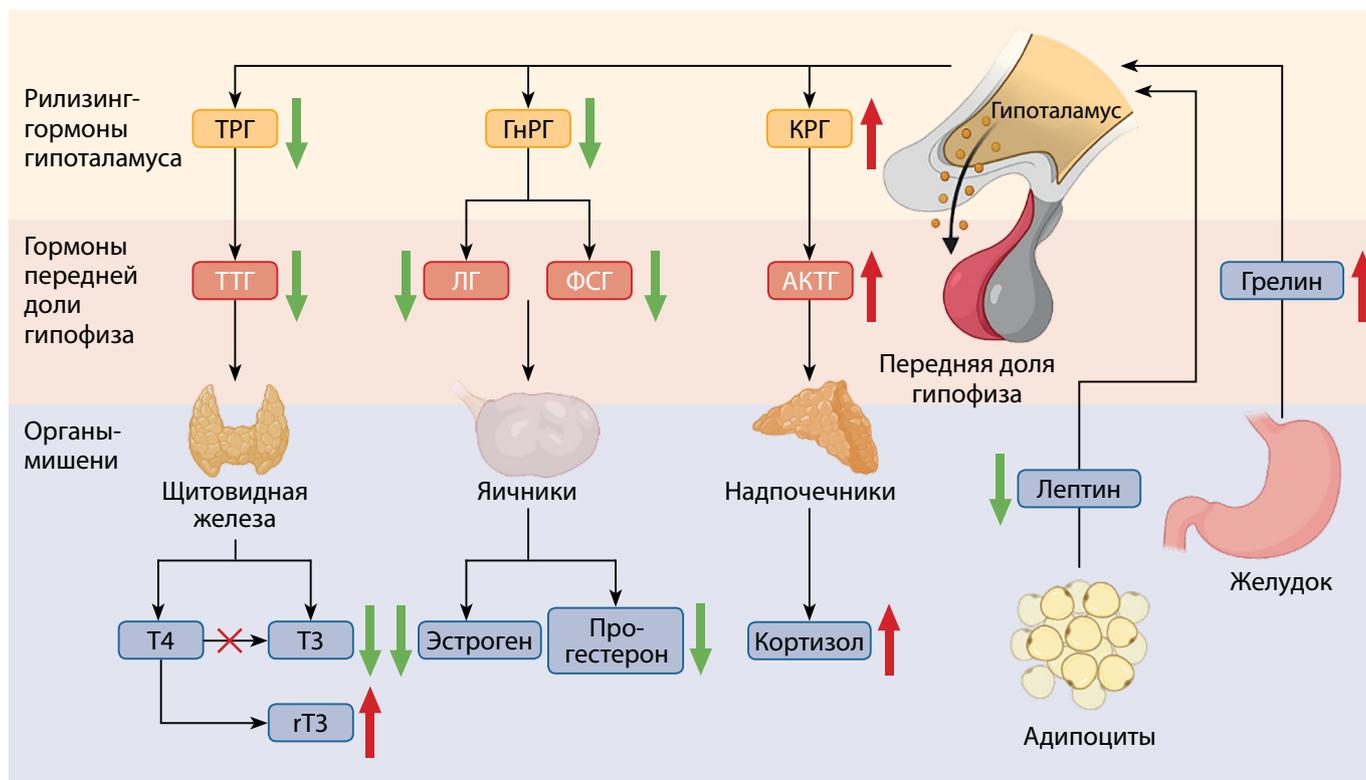


Рисунок 1. Влияние ФГА на работу эндокринной системы.

ТРГ — тиреотропин-рилизинг-гормон, ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон, КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон, ТТГ — тиреотропный гормон, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, АКТГ — аденокортикотропный гормон, Т4 — тироксин, Т3 — трийодтиронин, rT3 — реверсивный трийодтиронин (создано с помощью BioRender.com).

результат свидетельствует в пользу тезиса о ГнРГ-обусловленных различиях аксонального транспорта между животными с диаметрально противоположной степенью чувствительности к стрессорным воздействиям [23].

Хоть и существует взаимосвязь между типом и тяжестью стресса у женщин, которые имеют проблемы с менструацией, на практике крайне сложно определить порог, при котором стресс будет мешать нормальному циклу. Индивидуальная реакция на нарушения в функционировании организма может усиливаться из-за психобиологических характеристик женщины [1].

### ВЛИЯНИЕ ПИТАНИЯ И ИМТ НА МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

Известно, что менструальный цикл является процессом, сопряженным со значительными энергетическими затратами. В условиях вынужденного пребывания в состоянии нутритивного дефицита женский организм адаптирует свои энергетические затраты за счет их минимизации и сокращения других функций, в частности менструальной, что может привести к аменорее [24].

Истощение — частое последствие нервной анорексии, которая относится к расстройствам пищевого поведения. При анорексии человек сознательно ограничивает себя в пище или полностью отказывается от нее. С расстройствами пищевого поведения сталкивались по меньшей мере 9% населения планеты [25]. У 6% врачи диагностировали нехватку массы тела [26].

Запас энергии происходит в основном на уровне белой жировой ткани, где адипоциты секретируют лептин

[27]. Лептин хорошо изучен в отношении недоедания/анорексии и аменореи, поскольку было доказано, что уровень лептина является маркером запасов энергии в жире и изменений в потреблении калорий [28]. Лептин снижает аппетит, поэтому в состоянии недоедания уровень лептина снижается, чтобы организм не был восприимчив к его эффектам подавления аппетита [27]. В работе V. Bruni и соавт. исследователи стремились дифференцировать пациентов с функциональной гипоталамической аменореей от пациентов с аменореей из-за расстройств пищевого поведения [29]. Они обнаружили, что уровень лептина был ниже у пациентов с расстройствами пищевого поведения, хотя он был ниже нормы в обеих группах [29]. Таким образом, это исследование подтверждает, что циркулирующие уровни этого белка (лептина) в первую очередь отражают энергию, хранящуюся в жировой ткани, и во вторую очередь — резкое снижение потребления калорий.

В последующем появились исследования, изучающие возможный терапевтический эффект лептина у пациенток с аменореей и расстройствами пищевого поведения, в ходе чего обнаружилось, что введение рекомбинантного лептина приводило к стимуляции ЛГ и овуляции у пациенток с гипоталамической аменореей [30, 31]. Таким образом, отсутствие менструаций может сопровождать потерю веса из-за ограничительного питания, а в некоторых случаях указывает на расстройство пищевого поведения.

Стоит отметить, что помимо нервной анорексии сегодня ожирение является растущей проблемой общественного здравоохранения, поскольку оно связано

со многими сопутствующими заболеваниями. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в период с 1975 г. по 2016 г. количество людей в мире, страдающих избыточным весом и ожирением, выросло более чем в 3 раза [32]. Так, в 2016 г. более 1,9 млрд (39%) взрослых имели избыточный вес, а свыше 650 млн из них страдали ожирением [32].

Ожирение является особым патологическим состоянием, ассоциированным с повышенным уровнем выработки эстрогенов за счет периферического превращения андрогенов в эстрогены, в частности, андростендиона в жировой ткани под действием ароматазы [33]. У тучных женщин также снижен уровень глобулина, связывающего половые гормоны, что вызывает повышение уровня циркулирующего или свободного тестостерона [33]. Кроме того, повышенный уровень инсулина стимулирует выработку андрогенов стромальной тканью яичников [34]. Эти изменения концентрации гонадных стероидных гормонов при ожирении вызывают нарушение нормальной овуляции и нарушения менструального цикла, в том числе нерегулярные менструальные кровотечения, олигоменорею и аменорею [34].

A. Sultana и соавт. в исследовании на 50 пациентках с олигоменореей или аменореей в Пакистане показали, что 30 и 48% пациенток соответственно имели избыточный вес и ожирение. Возраст варьировал от 13 до 45 лет, 82% женщин были бесплодны, 60% имели редкие менструации и 22% женщин имели аменорею [35]. В исследовании S. Cipisti и соавт. у 21 из 136 пациенток с аменореей был обнаружен повышенный уровень андрогенов в сыворотке, также была выявлена статистически значимая связь между ИМТ и андрогенным профилем, что привело к аменорее [36].

Таким образом, питание, а также недостаток или избыток массы тела, в т.ч. ожирение, могут напрямую влиять на развитие аменореи.

### **ВЛИЯНИЕ ЧРЕЗМЕРНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК НА МЕНСТРУАЦИЮ**

В последние годы в патогенезе функциональных нарушений МЦ спорт рассматривается прежде всего как активность, вызывающая значительные энергозатраты. По данным В.А. Bullen и соавт. (1985), индивидуальный тренировочный порог развития ФГА у спортсменок имеет высокую вариабельность. Например, частота развития ФГА у спортсменок может колебаться в пределах от 6 до 43% , в то время как у не имеющих отношения к спорту лиц, следующих аналогичной схеме тренировок, частота ФГА заметно выше; при этом по данным акушерско-гинекологических осмотров лишь около 14% женщин сообщали о сохранных регулярных менструальных циклах во время тренировочного процесса [37].

На данный момент нет точных исследований о том, как именно физические нагрузки приводят к гормональным нарушениям. В большинстве исследований обсуждается вопрос о возникновении дефицита энергии и питания. Однако грубейшим упущением является недооценка того факта, что тренировка является самостоятельным полноценным стрессорным фактором для человеческого организма. Посвященный влиянию

физических тренировок на овуляторную функцию систематический обзор O. Nakimi и L.C. Cameron (2017) показал, что высокая и интенсивная физическая активность сохраняет влияние на функционирование органов репродуктивной системы не только когда ИМТ ниже нормы, но также когда находится в подходящем диапазоне [38]. В другом исследовании было отмечено ингибирующее влияние физических упражнений на концентрацию половых гормонов [39]. Внимание также было обращено на необходимость изменения объема тренировок для профилактики развития аменореи [39].

В литературе имеются сведения, что профессиональные спортсменки более подвержены высокому риску развития гипоталамической аменореи из-за чрезмерных физических нагрузок и неспособности удовлетворить энергетические потребности организма. Однако не все виды спорта одинаковы по отношению к развитию аменореи. Например, у бегунов, танцоров, гимнастов и фигуристов выше частота развития ФГА из-за необходимости худобы, связанной с успехом в этих видах спорта. Плавание, спорт без весовой нагрузки, имеет меньший риск, потому что худоба играет меньшую роль.

В дополнение к вышеперечисленному стоит отметить, что даже если девушка не профессиональный спортсмен, а просто хочет поддерживать себя в хорошей форме, необходимо правильно распределять физическую нагрузку и придерживаться сбалансированного питания для того, чтобы избежать недостаточности энергии и дефицита потребления калорий, что, в свою очередь, может привести к нарушению МЦ вплоть до аменореи.

### **ЭПИГЕНЕТИКА ФГА**

Недавние исследования выявили эпигенетический вклад в ФГА. Согласно данным, установленным L. Fontana и соавт. (2022), в филогенетическом процессе развития нейронов ГнРГ и их адаптации к стрессовым факторам огромную роль играют редкие или полиморфные варианты соответствующих генов [40]. Другой «точкой приложения» эпигенетических изменений являются сигнальные пути ГГГ-оси, которые как определяют личную предрасположенность к манифестации ановуляции в результате стрессового события, так и представляют собой биологические маркеры реакции на стресс в целом [40].

Недавние данные подчеркнули важность эпигенетической регуляции экспрессии ГнРГ с помощью сети микроРНК, эпигенетических модификаций и факторов транскрипции, предполагая важную роль этих механизмов в регуляции ГГГ-оси и, следовательно, их возможное участие в ФГА [41].

Недавние исследования на мышах показали ключевую роль эпигенетики в контроле онтогенеза нейронов ГнРГ посредством скоординированного действия TET1 и EZH2 на транскрипцию Fgf8 [42]. Результатами A.K. Iyer (2011) было показано, что ген ГнРГ реагирует на внешние раздражители, модулируя модификации хроматина также в зрелых нейронах ГнРГ *in vitro* [43]. Полученные данные свидетельствуют о том, что эпигенетика является основным молекулярным регулятором развития и функционирования нейронов ГнРГ и что нарушение

регуляции этих механизмов может влиять на активность ГГГ-оси и репродуктивную функцию женщины.

В последнее время все больше находок раскрывают центральное положение малых интерферирующих РНК (миРНК) как ключевых регуляторов секреции ГнРГ и последующей активации гипофиза. При этом профилирование экспрессии миРНК в периферической крови становится многообещающим инструментом для мониторинга эффекта гормональной терапии при ФГА. Исследования на животных моделях продемонстрировали, что гормональная терапия на основе кисспептина стимулирует секрецию гонадотропина и измененную экспрессию специфических микроРНК в плазме [41]. Также микроРНК, индуцированные кисспептином, могут влиять на клеточный транспорт, структурную и функциональную клеточную полярность, нейронные сети и внутриклеточный перенос, в дополнение к метилированию ДНК и метаболизму сфинголипидов [41]. Таким образом, данные исследования открывают новые возможности для исследования участия миРНК в ФГА и их возможного использования в качестве периферических биомаркеров для мониторинга эффективности терапии [40, 41].

### ИЗМЕНЕНИЕ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА В ПАНДЕМИЮ COVID-19

Пандемия COVID-19, вызванная SARS-CoV-2, по данным ВОЗ на октябрь 2022 г., стала причиной более 618 млн случаев коронавирусной инфекции и 6,5 млн смертей во всем мире [44]. Сам вирус, а также меры профилактики, принятые для минимизирования его распространения, серьезно повлияли на жизнь населения, в частности на психическое здоровье многих людей.

Социальная изоляция, утрата близких, финансовое напряжение, тревога, неизвестность, страх заражения вирусом и неуверенность в завтрашнем дне — все это стало факторами риска развития психических заболеваний или же усугубило уже существующие расстройства: каждый пятый пациент столкнулся с психическими расстройствами в течение 3 мес после диагностирования у него новой коронавирусной инфекции COVID-19 [45]. Исследование, проведенное в США в апреле 2020 г., выявило более высокий уровень психологического стресса среди взрослых по сравнению с 2018 г. В этом исследовании увеличение психологического расстройства было наибольшим у женщин и молодых людей в возрасте 18–24 лет [46].

Крупное исследование, проведенное N. Phelan и соавт., синтезировало в статистическом анализе данные о менструальном цикле у женщин до и во время пандемии [47]. В опросе приняла участие 1031 женщина репродуктивного возраста. 70% женщин сообщили, что записывают свои циклы с помощью приложения или дневника. 46% сообщили об изменении МЦ с начала пандемии. 9% пациенток сообщили о пропуске менструаций, которые ранее не пропускали менструации, а среднее количество пропущенных менструаций составляло 2 цикла (1–3). Также у 21% тех, у кого «иногда» отсутствовали менструации до пандемии, увеличилось количество пропусков менструаций во время пандемии. 13% женщин сообщили об отсутствии менструа-

ций: из них 8% сообщали о нерегулярных циклах и 5% о полном отсутствии менструаций.

Также в ходе опроса женщины сообщили, что в среднем их вес увеличился на 2 кг за время пандемии, а также увеличилась еженедельная нагрузка на 30–60 минут. Женщины отметили значительное увеличение плохого настроения, плохого аппетита, переедания, плохую концентрацию внимания, беспокойства и плохого сна. Конкретные стрессовые факторы, о которых сообщалось, включали стресс на работе у 48% женщин, трудности с доступом к медицинской помощи у 25%, изменение финансового положения у 19% опрошенных.

Таким образом, можно сделать вывод, что пандемия COVID-19 серьезно повлияла на репродуктивное здоровье женщин. Однако стоит отметить, что в данном исследовании большая часть участниц были представительницами белой расы, поэтому данные могут быть нерепрезентативными для всех женщин. Большая часть опрошенных были медицинскими работниками, которые были подвержены более сильному стрессу и страху заражения на рабочем месте, а также более высокой физической нагрузке, что значительно повлияло на их МЦ [47].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения МЦ, вызванные функциональной аменореей, все еще являются актуальной проблемой для многих женщин. Доказано, что влияние стресса, массы тела и привычек в питании оказывают значимое влияние на состояние репродуктивной системы. Новым игроком на арене причин ФГА выступает эпигенетика, и исследования в этой области должны стать более крупными и высокотехнологичными. Психологическое напряжение с исходом в аменорею было продемонстрировано на заре пандемии и в ее продолжении. Таким образом, можно сделать вывод, что для таких пациенток необходимо разработать разнонаправленный подход к диагностике аменореи, основанный прежде всего на сочетании работы с психикой больного и преимущественном улучшении нутритивного статуса. Последовательная деятельность в лечении таких пациентов должна включать изменение пищевых привычек и разработку адекватного по нагрузке объема тренировок.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансовых средств.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Одарченко А.С. — концепция и дизайн работы, поиск и обзор литературы, написание и редактирование текста рукописи, финальный анализ результатов; Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Абсатарова Ю.С. — концепция работы, редактирование текста рукописи, финальный анализ результатов.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Nagma S, Kapoor G, Bharti R, et al. To evaluate the effect of perceived stress on menstrual function. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(3):QC01-QC03. doi: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/6906.5611>
2. Nathani F, Clark TJ. Uterine polypectomy in the management of abnormal uterine bleeding: A systematic review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006;13(4):260-268. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2006.03.015>
3. Российское общество акушеров-гинекологов. *Клинические рекомендации. Аменорея и олигоменорея.* М.: Министерство здравоохранения РФ; 2021. [Rossijskoe obshhestvo akusherov-ginekologov. *Klinicheskie rekomendacii. Amenoreja i oligomenoreja.* Moscow: Ministerstvo zdorovohranenija RF; 2021. (In Russ.)]. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/644\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/644_1). Ссылка активна на 23.11.2023.
4. Klein DA, Paradise SL, Reeder RM. Amenorrhea: A systematic approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2019;100(1):39-48.
5. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1413-1439. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2017-00131>
6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015;103(4):e27-e32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.128>
7. Sanborn CF, Martin BJ, Wagner WW Jr. Is athletic amenorrhea specific to runners? *Am J Obstet Gynecol.* 1982;143(8):859-861. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(82\)90463-x](https://doi.org/10.1016/0002-9378(82)90463-x)
8. Warren MP, Perloth NE. The effects of intense exercise on the female reproductive system. *J Endocrinol.* 2001;170(1):3-11. doi: <https://doi.org/10.1677/joe.0.1700003>
9. Watson TL, Andersen AE. A critical examination of the amenorrhea and weight criteria for diagnosing anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;108(3):175-182. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.00201.x>
10. Andersen AE, Ryan GL. Eating disorders in the obstetric and gynecologic patient population [published correction appears in *Obstet Gynecol.* 2010;116(5):1224]. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1353-1367. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318c070f9>
11. Roupas ND, Georgopoulos NA. Menstrual function in sports. *Hormones (Athens).* 2011;10(2):104-116. doi: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1300>
12. Lania A, Gianotti L, Gagliardi I, et al. Functional hypothalamic and drug-induced amenorrhea: an overview. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(9):1001-1010. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01013-w>
13. Kyriakidis M, Caetano L, Anastasiadou N, et al. Functional hypothalamic amenorrhoea: leptin treatment, dietary intervention and counselling as alternatives to traditional practice – systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;198:131-137. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.01.018>
14. Morrison AE, Fleming S, Levy MJ. A review of the pathophysiology of functional hypothalamic amenorrhoea in women subject to psychological stress, disordered eating, excessive exercise or a combination of these factors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;95(2):229-238. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14399>
15. Allaway HC, Southmayd EA, De Souza MJ. The physiology of functional hypothalamic amenorrhea associated with energy deficiency in exercising women and in women with anorexia nervosa. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016;25(2):91-119. doi: <https://doi.org/10.1515/hmbci-2015-0053>
16. Messina CI, Dafopoulos K, Chalvatzas N, et al. Effect of ghrelin on gonadotrophin secretion in women during the menstrual cycle. *Hum Reprod.* 2009;24(4):976-981. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/den458>
17. Navarro VM, Kaiser UB. Metabolic influences on neuroendocrine regulation of reproduction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20(4):335-341. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e31832836318ce>
18. Sophie Gibson ME, Fleming N, et al. Where have the periods gone? The evaluation and management of functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020;12(S1):18-27. doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0178>
19. Podfigurna A, Maciejewska-Jeske M, Meczekalski B, Genazzani AD. Kisspeptin and LH pulsatility in patients with functional hypothalamic amenorrhea. *Endocrine.* 2020;70(3):635-643. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02481-4>
20. Iwasa T, Matsuzaki T, Yano K, et al. The roles of kisspeptin and gonadotropin inhibitory hormone in stress-induced reproductive disorders. *Endocr J.* 2018;65(2):133-140. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0026>
21. Bethea CL, Streicher JM, Mirkes SJ, et al. Serotonin-related gene expression in female monkeys with individual sensitivity to stress. *Neuroscience.* 2005;132(1):151-166. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.11.022>
22. Bethea CL, Centeno ML, Cameron JL. Neurobiology of stress-induced reproductive dysfunction in female macaques. *Mol Neurobiol.* 2008;38(3):199-230. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-008-8042-z>
23. Centeno ML, Sanchez RL, Cameron JL, Bethea CL. Hypothalamic gonadotrophin-releasing hormone expression in female monkeys with different sensitivity to stress. *J Neuroendocrinol.* 2007;19(8):594-604. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2007.01566.x>
24. Rytterska K, Kordek A, Załęska P. Has menstruation disappeared? Functional hypothalamic amenorrhea-what is this story about? *Nutrients.* 2021;13(8):2827. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13082827>
25. Boston 677 Huntington Avenue, Ma 02115 +1495-1000. Report: Economic Costs of Eating Disorders [Internet]. *STRIPED.* 2020 [cited 2020 June]. Available from: <https://www.hsph.harvard.edu/striped/report-economic-costs-of-eating-disorders/>
26. Flament MF, Henderson K, Buchholz A, et al. Weight Status and DSM-5 Diagnoses of Eating Disorders in Adolescents From the Community. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2015;54(5):403-411.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.01.020>
27. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue [published correction appears in *Nature* 1995;374(6521):479]. *Nature.* 1994;372(6505):425-432. doi: <https://doi.org/10.1038/372425a0>
28. Saldanha N, Fisher M. Menstrual disorders in adolescents and young adults with eating disorders. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2022;52(8):101240. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpped.2022.101240>
29. Bruni V, Dei M, Morelli C, et al. Body composition variables and leptin levels in functional hypothalamic amenorrhea and amenorrhea related to eating disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011;24(6):347-352. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpog.2011.06.004>
30. Chou SH, Chamberland JP, Liu X, et al. Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(16):6585-6590. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1015674108>
31. Paz-Filho G, Mastronardi CA, Licinio J. Leptin treatment: facts and expectations. *Metabolism.* 2015;64(1):146-156. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.07.014>
32. Всемирная организация здравоохранения [Интернет]. *Ожирение и избыточный вес.* [World Health Organization [Internet]. *Ozhirenije i izbytochnyj ves.* (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Ссылка активна на 09.06.2021.
33. Pasquali R, Casimirri F, Platè L, Capelli M. Characterization of obese women with reduced sex hormone-binding globulin concentrations. *Horm Metab Res.* 1990;22(5):303-306. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-1004907>
34. Seif MW, Diamond K, Nickkho-Amiry M. Obesity and menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(4):516-527. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.10.010>
35. Sultana A, Nadir S. Pituitary gonadotropin hormones in women with oligo/amenorrhoea. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2008;20(3):62-65.
36. Cupisti S, Dittrich R, Binder H, et al. Evaluation of biochemical hyperandrogenemia and body mass index in women presenting with amenorrhea. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007;115(5):298-302. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-973059>
37. Bullen BA, Skrinar GS, Beitins IZ, et al. Induction of menstrual disorders by strenuous exercise in untrained women. *N Engl J Med.* 1985;312(21):1349-1353. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198505233122103>
38. Hakimi O, Cameron LC. Effect of exercise on ovulation: A systematic review. *Sports Med.* 2017;47(8):1555-1567. doi: <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0669-8>

39. Lieberman JL, DE Souza MJ, Wagstaff DA, Williams NI. Menstrual disruption with exercise is not linked to an energy availability threshold. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50(3):551-561. doi: <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001451>
40. Fontana L, Garzia E, Marfia G, et al. Epigenetics of functional hypothalamic amenorrhea. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;(13):953431. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.953431>
41. Oliveira CCV, Fatsini E, Fernández I, et al. Kisspeptin influences the reproductive axis and circulating levels of microRNAs in Senegalese sole. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):9051. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21239051>
42. Linscott ML, Chung WCJ. TET1 regulates fibroblast growth factor 8 transcription in gonadotropin releasing hormone neurons. *PLoS One.* 2019;14(7):e0220530. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220530>
43. Iyer AK, Brayman MJ, Mellon PL. Dynamic chromatin modifications control GnRH gene expression during neuronal differentiation and protein kinase C signal transduction. *Mol Endocrinol.* 2011;25(3):460-473. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2010-0403>
44. World Health Organization [Internet]. *Weekly epidemiological update on COVID-19 - 12 October 2022.* [cited 2022 oct 12]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---12-october-2022>
45. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA [published correction appears in *Lancet Psychiatry.* 2021;8(1):e1]. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(2):130-140. doi: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4)
46. McGinty EE, Presskreischer R, Han H, Barry CL. Psychological distress and loneliness reported by US Adults in 2018 and April 2020. *JAMA.* 2020;324(1):93-94. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.9740>
47. Phelan N, Behan LA, Owens L. The impact of the COVID-19 Pandemic on women's reproductive health. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;(12):642755. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.642755>

Рукопись получена: 02.09.2023. Одобрена к публикации: 20.11.2023. Опубликовано online: 31.12.2023

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Одарченко Арина Сергеевна [Arina S. Odarchenko, postgraduate student];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1044-142X>; Researcher ID: AGZ-4253-2022; e-mail: [arina.odarchenko@yandex.ru](mailto:arina.odarchenko@yandex.ru)

**Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, Doctor of Sciences, professor],**  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: [endogin@mail.ru](mailto:endogin@mail.ru)

**Григорян Ольга Рафаэльевна, д.м.н., профессор [Olga R. Grigoryan, MD, Doctor of Sciences, professor];**  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4979-7420>; SPIN-код: 3060-8242; e-mail: [iceberg1995@mail.ru](mailto:iceberg1995@mail.ru)

**Абсатарова Юлия Сергеевна, к.м.н. [Yulia S. Absatarova, MD, PhD];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0696-5367>;  
SPIN-код: 2220-9464; e-mail: [korsil2008@yandex.ru](mailto:korsil2008@yandex.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Одарченко А.С., Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Абсатарова Ю.С. Как связаны питание, стресс и физическая нагрузка с развитием аменореи? // *Вестник репродуктивного здоровья.* — 2023. — Т. 2. — №1. — С. 17-23. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12699>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Odarchenko AS., Andreeva EN., Grigoryan OR., Absatarova YS. Is there any relationship between nutrition, stress, physical exercise and amenorrhea? *Bulletin of Reproductive Health.* 2023;2(1):17-23. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12699>