

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И СТРЕСС-ЗАВИСИМЫЕ НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА В ПРАКТИКЕ ГИНЕКОЛОГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)



© Ю.С. Евсеева<sup>1\*</sup>, Ю.С. Абсатарова<sup>1</sup>, Ю.А. Алейникова<sup>1</sup>, Е.Н. Андреева<sup>1,2</sup>, Р.К. Михеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава РФ, Москва, Россия

Функциональные расстройства менструального цикла охватывают широкий спектр нарушений регулярности, длительности и объема менструаций при отсутствии органической патологии. За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в понимании этиологических факторов, диагностических критериев и терапевтических подходов при данных состояниях. Основу патогенеза составляет нарушение координированной работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, в функционировании которой ключевое значение имеют кисспептин, гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ), гонадотропины и половые стероиды.

Особое внимание в современной литературе уделяется нейропептидному контролю секреции ГнРГ, в частности роли кисспептина и нейрокинина В, изменения экспрессии которых лежат в основе гипоталамической аменореи. Существенное влияние на менструальную функцию оказывает дефицит энергии, связанный с интенсивными физическими нагрузками, который характерен для спортсменок и может приводить к функциональной аменорее. Хронический стресс, ассоциированный с повышением уровня кортизола, может опосредованно нарушать нейроэндокринные механизмы регуляции на различных уровнях.

Пандемия COVID-19 рассматривается как дополнительный фактор, ассоциированный с нарушениями менструальной функции, что обусловлено как предполагаемым прямым повреждением тканей органов репродуктивной системы, так и опосредованными стресс-индукциями и иммунными механизмами. Возрастающий научный интерес вызывает влияние экологических условий, включая загрязнение окружающей среды и воздействие эндокринных дизрапторов, которые все чаще признаются значимыми патогенетическими детерминантами нарушений менструального ритма.

Настоящий обзор обобщает актуальные сведения о механизмах гормональной дисрегуляции, роли внешних и внутренних триггеров, вирусных агентов, а также о новых и актуальных диагностических и терапевтических подходах в ведении пациенток с функциональными расстройствами, в том числе с использованием возможностей растительных компонентов и микроэлементов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** функциональная гипоталамическая аменорея; кисспептин; спорт; депрессия; COVID-19.

## FUNCTIONAL AND STRESS-RELATED MENSTRUAL CYCLE DISORDERS IN GYNECOLOGICAL PRACTICE (LITERATURE REVIEW)

© Yulia S. Evseeva<sup>1\*</sup>, Yulia S. Absatarova<sup>1</sup>, Yulia A. Aleynikova<sup>1</sup>, Elena N. Andreeva<sup>1,2</sup>, Robert K. Mikheev<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Russian University of medicine, Moscow, Russia

Functional menstrual disorders encompass a broad spectrum of abnormalities in the regularity, duration, and volume of menstrual bleeding in the absence of organic pathology. Over the past decades, substantial progress has been made in understanding the etiological factors, diagnostic criteria, and therapeutic strategies associated with these conditions. The pathogenesis is primarily linked to dysfunction of the hypothalamic–pituitary–ovarian (HPO) axis, in which key regulatory roles are played by kisspeptin, gonadotropin-releasing hormone (GnRH), gonadotropins, and sex steroids.

Contemporary literature places particular emphasis on the neuropeptidergic regulation of GnRH secretion, notably the roles of kisspeptin and neurokinin B, whose impaired expression is implicated in the development of hypothalamic amenorrhea. Lifestyle-related factors exert a significant influence on menstrual function — energy deficiency resulting from intensive physical activity, common among athletes, may lead to secondary amenorrhea. Chronic psychological stress, associated with elevated cortisol levels, can indirectly disrupt neuroendocrine regulatory mechanisms at multiple levels.

The COVID-19 pandemic is considered an additional factor associated with menstrual disturbances, attributed to both the presumed direct damage to reproductive tissues and indirect effects mediated by stress-related and immune-driven pathophysiological mechanisms. Environmental exposures, including air pollution and endocrine-disrupting chemicals, are also gaining attention as relevant contributors to menstrual rhythm disturbances.

\*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



This review summarizes current knowledge on hormonal dysregulation mechanisms, the influence of internal and external triggers, viral agents, and emerging diagnostic and therapeutic approaches for managing patients with functional menstrual disorders, including the use of a complex of plant components and microelements Time Factor, the composition of which is aimed at correcting the functioning of the hypothalamic-pituitary axis in case of non-organic disorders of the menstrual cycle.

**KEYWORDS:** *functional hypothalamic amenorrhea; kisspeptin; sport; depression; COVID-19.*

## ВВЕДЕНИЕ

Нарушения менструального цикла (НМЦ) широко распространены среди женщин репродуктивного возраста и оказывают значительное влияние на физическое здоровье, психоэмоциональное состояние и fertильность. К ним относят аменорею, олигоменорею, обильные менструальные и аномальные маточные кровотечения, возникающие вследствие эндокринных нарушений, стресса, колебаний массы тела или чрезмерных физических нагрузок [1, 2].

Циклические изменения в женской репродуктивной системе находятся под контролем гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, в регуляции которой ключевое значение имеет скоординированное взаимодействие гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), а также половых стероидов. Недавние исследования подчеркивают значимую роль кисспептина и нейрокинина В в координации нейросекреторной активности ГнРГ-нейронов, нарушенной при функциональной гипоталамической аменорее (ФГА) [3]. В свою очередь, неправильное соотношение уровня эстрогенов и прогестерона может приводить к ановуляции и структурно-функциональным изменениям эндометрия.

Современные научные публикации подтверждают, что питание, стресс и физическая активность существенно влияют на регулярность менструального цикла [4]. В частности, энергетический дефицит, типичный для спортсменок и возникающий вследствие хронического ограничения калорийности питания и чрезмерных тренировок, подавляет секрецию ГнРГ и приводит к развитию ФГА — состояния, при котором организм «экономит» энергию за счет угнетения репродуктивной функции [5].

Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в ответ на хронический стресс сопровождается повышением уровня кортизола, способного подавлять выработку гонадотропинов и вызывать расстройства цикла [6]. Психоэмоциональный стресс, нарушение сна и воздействие неблагоприятных экологических факторов также могут способствовать развитию НМЦ.

В последние годы установлено, что пандемия COVID-19 была дополнительным фактором риска нарушений овариально-менструальной функции. Это связано как с прямым воздействием вируса SARS-CoV-2 на ткани репродуктивной системы, так и с опосредованными механизмами, включающими стресс-индукционное угнетение нейроэндокринной регуляции [7].

Регулярность менструального цикла — это чувствительный показатель женского здоровья, изменения которого могут быть обусловлены воздействием загрязнителей воздуха и химических соединений, нарушающих работу эндокринной системы. Имеющиеся данные демонстрируют связь между влиянием твердых частиц,

оксидов азота и серы, перфторалкильных соединений, фталатов и пестицидов с изменениями продолжительности и регулярности цикла. Несмотря на накопленные доказательства, неоднозначность полученных результатов подчеркивает необходимость дальнейших исследований.

Целью настоящего обзора является анализ последних достижений в изучении функциональных нарушений, их этиологии, патогенеза и диагностики.

## СПОРТ, ДИЕТА И СТРЕСС — «ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ШТОРМ» КАК ПУСКОВОЙ МЕХАНИЗМ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ АМЕНОРЕИ

ФГА — это сложная нейроэндокринопатия, обусловленная подавлением активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и характеризующаяся аменореей и гипоэстрогенией. Этиологическая природа состояния отражена в названии: ФГА не связана со структурными изменениями гипоталамуса и представляет собой обратимое нарушение, возникающее на фоне энергетического дефицита, чрезмерной физической нагрузки или выраженного психоэмоционального стресса [8]. При устранении провоцирующих факторов менструальная функция как правило восстанавливается.

Ключевым патофизиологическим механизмом ановуляции при ФГА является снижение частоты импульсной секреции ГнРГ, что сопровождается уменьшением концентрации гонадотропинов и далее — снижением уровня эстрогенов, при этом первичное патогенетическое звено локализуется на супрагипotalамическом уровне [9]. Кисспептин, синтезируемый нейронами, коэкспрессирующими еще и нейрокинин В, и динорфин (KNDy-нейроны), осуществляет контроль над активностью ГнРГ-нейронов. Установлено, что при стрессовых воздействиях уровень кисспептина снижается, что сопровождается уменьшением продукции ЛГ [10]. На экспериментальных моделях животных подтверждается значимость взаимодействий между кисспептином и гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) в регуляции нейросекреторной активности ГнРГ-нейронов. В условиях стресса повышение уровня кортизола приводит к активации глюкокортикоидных рецепторов в структурах лимбической системы, что стимулирует продукцию ГАМК. Последняя оказывает ингибирующее воздействие на KNDy-нейроны, контролирующие секрецию ГнРГ [9, 11].

Среди основных триггеров, способствующих развитию гипоталамической аменореи, выделяют хронический стресс, интенсивные физические нагрузки, дефицит массы тела и психологические расстройства. Описываемая нозология представляет собой одно из наиболее распространенных гинекологических расстройств наряду с синдромом поликистозных яичников. Согласно

статистическим данным, ФГА является причиной 20–35% случаев вторичной аменореи и 3% — первичной [12]. Более поздние исследования подтверждают, что эта патология составляет треть всех случаев вторичной аменореи у пациенток репродуктивного возраста [13, 14].

У женщин, подвергающихся интенсивным физическим тренировкам, риск развития ФГА существенно возрастает, поскольку сочетание высокой двигательной активности и дефицита массы тела оказывает синергетическое влияние на гипоталамо-гипофизарную регуляцию. Следует отметить, что при чрезмерных нагрузках в условиях гипокалорийной диеты отмечается выраженное снижение уровня лептина, что ведет к подавлению гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Дефицит лептина ингибирует секрецию кисспептина в инфундабулярном ядре гипоталамуса, что ведет к уменьшению выброса ГнРГ. В результате снижается секреция гонадотропинов передней долей гипофиза, что вызывает гипогонадотропный гипогонадизм [15], клинически проявляющийся олиго- и аменореей у женщин, снижением либидо, бесплодием и снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [16].

Особенно актуальна проблема НМЦ в танцах, балете и различных видах гимнастики, в которых, согласно сложившейся практике, существуют очень строгие требования к весу. Раннее начало интенсивных тренировок у девочек, занимающихся балетом, значительно задерживает время наступления менархе и увеличивает распространенность таких нарушений, как олигоменорея и аменорея [17]. Распространенность ФГА также высока в беговых видах спорта. НМЦ, по разным данным, наблюдаются у 60% спортсменок, участвующих в беге на средние и длинные дистанции [18], в то время как у спринтеров частота заболевания составляет 23–24% [19]. В одном из проспективных когортных исследований был проведен комплексный анализ состояния женской половой системы и композиционного состава тела у 43 девочек 11–17 лет, профессионально занимающихся художественной гимнастикой. При сравнении с контрольной группой у 50% гимнасток отмечался нерегулярный цикл, нарушение его длительности, обильности кровотечений, болезненность. По результатам биомпендансометрии, у 30% участниц было выявлено снижение МПКТ, у 10% — снижение скелетно-мышечной массы, что является неблагоприятным признаком остеопороза и низкотравматичных переломов [20]. Среди недавних исследований, посвященных влиянию интенсивных физических нагрузок на репродуктивное здоровье, выделяется работа команды ученых под руководством Liu Z., в которой установлена значимая корреляция между составом тела и менструальной функцией у девочек-подростков, профессионально занимающихся хореографией. У 29 спортсменок (22,1% от общей выборки) была диагностирована вторичная аменорея, при этом у них зафиксирован более низкий процент жировой ткани по сравнению с танцовщицами, имеющими регулярный менструальный цикл [21].

В современных условиях популяризации фитнес-культуры и повышенного внимания женского населения к коррекции фигуры НМЦ могут манифестировать не только у профессиональных спортсменок. Для профилактики энергетического дефицита рекоменду-

ются дозированные физические нагрузки и соблюдение принципов сбалансированного питания с адекватной калорийностью. При сборе анамнеза у пациентки с НМЦ необходимо уделить внимание особенностям питания, динамике веса, характеру и интенсивности тренировочного режима [8].

Известно, что любое стрессовое влияние запускает комплексную физиологическую реакцию, вовлекающую нервную, эндокринную и иммунную системы. Ключевыми элементами стресс-ответа выступают гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось и симпатическая нервная система. Активация последней стимулирует секрецию катехоламинов (норадреналина и адреналина) мозговым веществом надпочечников, что приводит к развитию адаптивного механизма, направленного на обеспечение выживания организма при потенциальной угрозе [22]. Угнетение репродуктивной функции в условиях острого или хронического стресса в виде снижения активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси представляет собой эволюционно сформированный физиологический механизм, обеспечивающий защиту женского организма от рисков, связанных с гестацией в неблагоприятных условиях [23].

Клинические случаи стресс-индуцированных НМЦ, в частности аменореи, были зафиксированы в период Великой Отечественной Войны среди жительниц блокадного Ленинграда. Это явление, обозначаемое в литературе как «военная аменорея», получило детальное описание в работах ведущих советских акушеров-гинекологов, включая профессоров К.Н. Рабиновича и К.К. Скробанского. В тот период патогенез стойкого отсутствия менструаций объясняли развитием гипогонадотропной дисфункции гипофизарной системы, обусловленной триадой патогенных факторов: алиментарной дистрофией, гипотермией и хроническим психоэмоциональным стрессом. Согласно наблюдениям, в 80% случаев НМЦ, возникшие в период военных действий, были обратимыми и регрессировали после восстановления нормальных условий жизни [24]. Несмотря на наличие корреляции между стрессовым воздействием у женщин с НМЦ, клинически значимый порог, при котором стресс-ответ приводит к менструальной дисфункции, остается трудноопределым. Это обусловлено генетической предрасположенностью и вариабельностью индивидуальных психобиологических реакций, способных потенцировать негативное влияние стрессоров на репродуктивную систему [25, 26].

Психопатологические характеристики пациенток с ФГА играют ключевую роль в патогенезе, динамике и прогнозе заболевания [27]. Так, при анализе психического состояния женщин с аменореей определены характерные черты личности: эмоциональная неустойчивость, перфекционизм и отождествление с социальными нормами. Полученные данные обосновывают необходимость обязательного включения когнитивной поведенческой терапии в схему ведения больных с длительным отсутствием менструаций [28].

Анализ характера питания и диагностика нарушений пищевого поведения у пациенток с ФГА показали значимую роль алиментарного дефицита и энергетического дисбаланса в патогенезе этого состояния. Оценка эффективности персонализированной диетологической

коррекции, направленной на восполнение энергозатрат, продемонстрировала восстановление менструальной функции в 43,7% случаев. Таким образом, подтверждена необходимость нутриционной поддержки в комплексном лечении гипоталамической аменореи в рамках мультидисциплинарного подхода [29].

Одним из способов коррекции дефицита витаминов и микроэлементов у определенных категорий пациентов стали минерально-растительные комплексы — биологически активные добавки (БАД). Их назначение становится патогенетически оправданным, когда еще нет серьезных эндокринных нарушений, приводящих к развитию гипогонадотропного гипогонадизма, и, соответственно, нет показаний для назначения гормональных препаратов, при этом пациентка уже обращает внимание на изменение характера менструального цикла. Одним из таких негормональных средств коррекции НМЦ как функционального (на фоне тренировок или гипокалорийной диеты), так и стрессового характера, является витаминно-минеральный комплекс для циклической витаминотерапии с дополнительно включенными растительными компонентами, усиливающими терапевтический эффект. В его состав входят: витамин Е, рутин, железо, фолиевая кислота, глютаминовая кислота, гингеролы (капсулы для 1-й фазы цикла) и витамин С, магний, цинк, индол-3-карбинол, экстракт корня дудника, экстракт плодов витекса священного (капсулы для 2-й фазы цикла), формируя 28-дневный менструальный цикл. Циклический режим дозирования обозначает, что компоненты принимаются по определенной схеме в зависимости от дня цикла. Интересно отметить, что БАД можно принимать в том числе при аменорее по той же схеме: капсулы бежевого цвета — в течение 14 дней, а далее — капсулы розового цвета в течение еще 14 дней. Компоненты 1-й половины комплекса позволяют нормализовать менструальную реакцию и улучшить регенерацию эндометрия, а также восстановить адекватную работу гипоталамо-гипофизарной оси, потенцируя овуляторную функцию, а во 2-ю половину — наладить рецепторную чувствительность слизистой оболочки матки, обеспечивая полноценную имплантацию при планировании беременности, параллельно оказывая мягкий дофаминергический и расслабляющий эффект, тем самым снижая выраженность предменструального синдрома в лuteиновой фазе [30].

Отдельного внимания заслуживают растительные компоненты. Экстракт корня имбиря, содержащий гингеролы, известен своим противовоспалительным, спазмолитическим и противорвотным эффектом. Данный компонент поможет снизить выраженность дисменореи, тошноты и рвоты в первой фазе цикла [31, 32]. Начальная стадия НМЦ характеризуется в первую очередь падением уровня прогестерона. Экстракт корня дудника и плодов витекса священного являются важными прогестаген-модулирующими составляющими [33, 34]. Витекс дополнительно обладает дофаминергической активностью, регулируя работу гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, а это в свою очередь снижает выброс пролактина, известного гормона стресса. Таким образом, купируются различные проявления предменструального синдрома, в том числе болевые, а также формируется устойчивая по продолжительности лuteиновая фаза [34, 35].

Эффективность БАДа была оценена в клинических исследованиях [30, 36]. В одной из работ 34 участницы 16–28 лет с олиго-аменореей и ановуляцией или аномальными маточными кровотечениями неорганического генеза без сопутствующей экстрагенитальной патологии как провокатора НМЦ получали его на протяжении 3–6 месяцев [30]. В процессе скрининга значимых гормональных нарушений у них выявлено не было, однако 74% больных предъявляли жалобы на отсутствие наступления беременности, главной причиной которого была ановуляция (трубно-перитонеальный и мужской факторы бесплодия были исключены). В протоколе оценили характер вегетативных симптомов, динамику менструального цикла, а также наличие овуляции после курса лечения. Уже к концу 1-го месяца применения данного БАДа 35% участниц отметили улучшение самочувствия и купирование вегетативных жалоб, а через 6 месяцев 91,6% женщин, при этом при последующем динамическом наблюдении через 3 месяца у пациенток, прошедших полный курс терапии, эффект сохранялся. Аналогичный результат был зафиксирован в отношении восстановления менструального цикла: у 44% больных отмечено купирование НМЦ, а у 6 из них наступила беременность (при ее подтверждении комплекс был сразу отменен). Таким образом, только при проведении коррекции дефицитных состояний с помощью витаминно-минерального комплекса удалось получить значимый результат без дополнительного назначения гормональных препаратов, которые могут еще больше блокировать гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось и при этом имеют определенные противопоказания и побочные эффекты, снижающие комплаентность пациентов.

## КЛЮЧЕВЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ ФГА

Диагноз «ФГА» устанавливается на основании оценки анамнестических данных, включающих наличие провоцирующих факторов (психоэмоциональный стресс, интенсивные физические нагрузки, дефицит массы тела), а также результатов лабораторного обследования: сниженные уровни ФСГ, ЛГ и эстрadiола при обязательном исключении других возможных причин аменореи. Особенно чувствительным биомаркером считается уровень ЛГ, который при ФГА, как правило, составляет менее 3 МЕ/л [37]. В ряде случаев проводится инструментальная диагностика, включающая ультразвуковое исследование органов малого таза и магнитно-резонансную томографию головного мозга.

Функционирование гипоталамо-гипофизарной системы находится под влиянием множества метаболических факторов, включая состояние кровообращения, липидный обмен и общий энергетический статус организма. При дефиците энергии отмечается снижение уровня лептина — гормона, продуцируемого адипоцитами, — что ведет к угнетению активности кисспептиновой системы и, как следствие, к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. В то же время физиологическая роль лептина в поддержании менструальной функции не ограничивается лишь его корреляцией с количеством жировой ткани. На основании данных, представленных в исследовании Luo и соавт., можно сделать вывод, что

лептин и кисспептиновая система тесно взаимодействуют в регуляции репродуктивной функции, особенно в условиях отрицательного энергетического баланса. Авторы показали, что 72-часовое голодание у самок крыс приводит к снижению массы тела, уровня лептина, а также экспрессии генов *Kiss1*, *Kiss1r* и *GnRH*, что сопровождается уменьшением уровней ЛГ и ФСГ [38].

Нервная анорексия, как одна из причин ФГА, характеризуется выраженным энергетическим дефицитом, сопровождающимся снижением массы тела, алиментарными расстройствами и нейроэндокринными нарушениями. Вопрос прогностических критериев восстановления менструального цикла при этом состоянии остается актуальным в клинической практике. В систематическом обзоре и метаанализе Traboulsi и соавт. (2019 г.) изучены данные 7 исследований с участием 366 женщин с нервной анорексией, у которых удалось достичь нормализации веса. Целью работы было определить прогностическую ценность процента жировой ткани (ЖТ) для возобновления менструации. Установлено, что у пациенток с регулярным циклом процент ЖТ был выше на 3,74 (95% доверительный интервал (ДИ): 2,26–5,22), при этом каждое увеличение жировой массы на 1% усиливало вероятность восстановления менструаций на 15–20%. Минимальным прогностическим порогом возобновления регулярной репродуктивной функции авторы обозначили долю ЖТ около 21%. Полученные данные подчеркивают клиническую значимость оценки состава тела наряду с индексом массы тела (ИМТ) при ведении пациенток с ФГА на фоне пищевых ограничений [39].

В недавней работе Cacciatore и соавт. описали характеристики 114 женщин с анорексией, проходивших стационарную и амбулаторную реабилитацию, с целью выявления факторов, влияющих на развитие и разрешение ФГА. Пациентки были распределены на две группы: с восстановившейся менструацией и с устойчивой аменореей. Установлено, что ИМТ сам по себе не является надежным предиктором восстановления цикла: у части больных с перманентной ФГА ИМТ был выше, чем у тех, у кого менструации возобновились. Ключевым прогностическим фактором оказалась исходная масса тела, при которой развилась аменорея. Авторы отмечают, что функциональная аменорея имеет мультифакторную природу, а ее исход определяется не столько колебаниями массы тела, сколько индивидуальными нейроэндокринными, психологическими и метаболическими особенностями [40].

Дополнительным маркером энергетического дефицита является повышение уровня соматотропного гормона на фоне сниженной концентрации инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), что нарушает костный метаболизм. ИФР-1 действует синергично с половыми стероидами и участвует в поддержании здорового ремоделирования костной ткани. Согласно данным Mancini и соавт., у пациенток с ФГА сниженные уровни ИФР-1 коррелируют с уменьшением остеокальцина и снижением МПКТ [41]. Репродуктивная функция и костный метаболизм зависят как от состояния энергетического гомеостаза, так и от баланса гормонов, участвующих в регуляции питания и роста [42]. Несмотря на потенциальную обратимость, длительная аменорея, которая сопровождается гипоэстрогенией, ассоциирована с рядом неблагоприят-

ных последствий, включая низкую МПКТ и повышенный риск низкотравматичных переломов. Даже после восстановления менструальной функции может сохраняться остеопения [43]. Хотя снижение МПКТ представляет собой отдаленную, но в то же время серьезную угрозу для здоровья, проведение денситометрии нецелесообразно всем женщинам с ФГА. Показаниями к обследованию являются отсутствие кровянистых выделений в течение 6 месяцев и более, значительная потеря массы тела или наличие в анамнезе переломов. Кроме того, у каждой третьей женщины с функциональной аменореей выявлена эндотелиальная дисфункция — системное нарушение, предшествующее развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [44]. Согласно систематическому обзору Tegg N. L и соавт., физически активные пациентки с ФГА демонстрируют достоверно сниженные показатели эндотелиальной функции (в частности, блокирование поток-зависимой вазодилатации) по сравнению с участницами с сохранными менструациями и регулярной спортивной жизнью, а также повышенные уровни общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности [45].

В последние десятилетия наблюдается устойчивая тенденция к увеличению распространенности овуляторной дисфункции у женщин репродуктивного возраста. Одной из ключевых причин ановуляции у девушек остается ФГА. Поскольку такие пациентки требуют деликатного подхода, не нарушающего физиологические механизмы регуляции, все большее внимание привлекают методы, имитирующие естественные ритмы секреции ГнРГ. Согласно новейшему исследованию 2025 г., пульсирующее введение ГнРГ продемонстрировало сопоставимую эффективность индукции овуляции у пациенток с ФГА (21,5%) и врожденным гипогонадотропным гипогонадизмом (22%). Эти данные подтверждают, что описанный метод следует рассматривать как возможную терапию при супрагипофизарных формах ановуляции, особенно в условиях, требующих максимально «естественной» стимуляции [46]. Вместе с тем необходимо учитывать психоэмоциональное состояние пациенток, поскольку даже при успешной медикаментозной коррекции нейроэндокринных нарушений и восстановлении овуляции достижение и благоприятное течение беременности требуют стабильного функционирования центральной нервной системы. Эмоциональное равновесие и адаптационные возможности организма являются важными факторами, определяющими репродуктивный потенциал и снижение риска неблагоприятных перинатальных последствий.

Несомненно, на фоне нарастающего психоэмоционального стресса, особенно среди более молодого населения, распространенность ФГА имеет тенденцию к увеличению. Реальная частота встречаемости этого состояния, вероятно, недооценивается из-за недостаточного внимания со стороны медицинского сообщества и частого маскирования симптомов при применении комбинированных оральных контрацептивов [47]. Отечественное исследование, проведенное на базе ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова», выявило высокую частоту сопутствующих психических расстройств (расстройства пищевого поведения, тревожные и аффективные

состояния), а также типичные метаболические нарушения (гиполептинемия, снижение индекса жировой массы), ингибирующие гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось [48]. Эти публикации подчеркивают необходимость комплексного междисциплинарного подхода к диагностике и ведению пациенток с ФГА, включающего раннее выявление психических нарушений, коррекцию пищевого поведения и восстановление метаболического гомеостаза. Дополнительно требуется проведение масштабных эпидемиологических исследований, направленных на уточнение истинной распространенности ФГА и изучение ее долгосрочных последствий для здоровья.

### **ЭНДОКРИННЫЕ ДИЗРАПТОРЫ: НЕВИДИМАЯ УГРОЗА ИЛИ КЛЮЧ К РАЗГАДКЕ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ?**

Воздействие факторов окружающей среды, в частности атмосферных загрязняющих веществ и химических соединений, обладающих свойствами эндокринных дизрапторов (ЭД), представляет собой значимую и все более актуальную угрозу для женского репродуктивного здоровья. Эти молекулы, широко распространенные в промышленной, бытовой и сельскохозяйственной среде, обладают способностью вмешиваться в тонкие механизмы гормональной регуляции, нарушая сигнальные пути, чувствительные к половым стероидам, и модулируя активность гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Устойчивость ЭД к метаболизму и их накопление в организме обусловливают длительное и кумулятивное воздействие, которое может приводить к изменению менструального цикла, а также способствовать развитию функциональных нарушений овариальной и центральной регуляции репродуктивной функции [49].

В масштабном когортном исследовании S. Mahalingaiah и соавт., охватившем 34 832 женщины, была установлена связь между воздействием в подростковом возрасте мелкодисперсных твердых частиц (ТЧ) из загрязненного воздуха и риском развития НМЦ. ТЧ состоят из множества различных химиков и характеризуются определенным диаметром (до 50 микрон). Установлено, что каждая дополнительная экспозиция к ТЧ≤2,5 микрон в диапазоне 10–15 мкг/м<sup>3</sup> ассоциировалась с умеренным повышением риска: отношение шансов (ОШ)=1,08 (95% ДИ: 1,03–1,14) для временных НМЦ, ОШ=1,08 (95% ДИ: 1,02–1,15) для стойких и ОШ=1,10 (95% ДИ: 0,98–1,25) при НМЦ в сочетании с признаками гиперандrogenии (угревая сыпь и/или гирсутизм) [50]. Полученные данные подчеркивают возможную роль атмосферных поллютантов в формировании репродуктивных нарушений в уязвимые периоды полового созревания.

Не менее интересной работой является исследование Georgis-Allemann и соавт., в котором они оценили связь влияния кратковременного воздействия атмосферных загрязнителей — диоксида азота ( $\text{NO}_2$ ) и взвешенных частиц  $\text{PM}_{10}$  (с аэродинамическим диаметром ≤10 мкм) — на продолжительность фолликулярной и лuteиновой фаз менструального цикла у 184 женщин. Экспозиция оценивалась за 30 дней до начала цикла с использованием модели атмосферного рассеивания и данных стационарных мониторинговых станций. Показано, что повышение концентрации  $\text{NO}_2$  на 10 мкг/м<sup>3</sup>

ассоциировалось с удлинением фолликулярной фазы на 0,7 дня (95% ДИ: 0,2–1,3), а аналогичное увеличение уровня  $\text{PM}_{10}$  — на 1,6 дня (95% ДИ: 0,3–2,9). При этом длительность лuteиновой фазы и менструального цикла значимо не изменилась, что свидетельствует о способности атмосферных поллютантов оказывать влияние на овариальную регуляцию, особенно на процесс фолликулогенеза [51].

Примечательны работы, демонстрирующие связь ЭД и НМЦ, хотя выборки небольшие. Например, в проспективном исследовании W. Zhou и соавт. была проанализирована ассоциация между концентрацией пер- и полифторалкильных веществ (PFAS) в плазме и характеристиками менструального цикла у женщин, планирующих беременность. PFAS — это устойчивые синтетические соединения, широко применяемые в промышленности и быту, например, в водо- и жироотталкивающих покрытиях, антипригарной посуде, упаковке продуктов и огнестойких материалах. Авторы выявили, что повышенный уровень отдельных PFAS, в частности перфтороктановой кислоты и перфторгексансульфоната, связан с увеличением продолжительности менструального цикла [52]. В исследовании под руководством P.R. Howards (2019 г.), проведенном в рамках регистра «Michigan PBB», было установлено, что у женщин, подвергшихся воздействию полибромированных бифенилов (PBB) в детском возрасте через потребление загрязненных сельскохозяйственных продуктов, отмечена связь уровня PBB в сыворотке и изменений менструальной функции. Повышенная концентрация PBB коррелировала со снижением эстрона-3-глюкуронида в течение всего цикла, ФСГ в ранней фолликулярной фазе, а также прегнандиол-3-глюкуронида в лuteиновой фазе, что может свидетельствовать о нарушении овариального стероидогенеза [53]. Однако ограничениями данной работы являются небольшой объем выборки, длительный интервал между экспозицией и наблюдением и неполный контроль вмешивающихся факторов. Тем не менее полученные результаты указывают на потенциальное влияние PBB как стойких ЭД, способных оказывать отсроченное воздействие на репродуктивную функцию.

Продолжает расти интерес к влиянию галогенсодержащих органических соединений на женское здоровье. В одном из недавних исследований сообщалось, что у латиноамериканских подростков, подвергавшихся воздействию различных классов пестицидов (включая пиретроиды, хлорорганические и фосфорорганические соединения), чаще отмечались удлиненные и нерегулярные менструальные циклы [54]. При этом важным ограничением методологии было то, что уровень воздействия определялся с помощью одноразового ношения браслетов, а это снижает точность оценки хронической экспозиции.

В публикации Ruiz-García и соавт. было рассмотрено возможное влияние *n*-гексана — летучего алифатического углеводорода, широко применяемого в производстве kleев, растворителей и лакокрасочной продукции, на менструальную функцию женщин репродуктивного возраста, подвергающихся воздействию этого соединения [55]. Полученные результаты продемонстрировали, что у 79% участниц, работавших в условиях данной профессиональной вредности, наблюдались удлиненные

цикли (более 35 дней), тогда как в контрольной группе — лишь в 20% случаев ( $p=0,007$ ). Авторы предполагают, что п-гексан может выступать в роли ЭД, вмешиваясь в регуляцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, что, в свою очередь, приводит к НМЦ. Поэтому крайне важна оценка негативных репродуктивных последствий при профессиональном воздействии летучих органических соединений. В целом, совокупность имеющихся наблюдений свидетельствует о выраженном влиянии загрязнителей воздуха и эндокринно-активных химических агентов, на параметры менструального цикла, что обосновывает целесообразность продолжения исследований в данном направлении.

### ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ И МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ: ОТ КРАТКОСРОЧНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ДО ДОЛГОСРОЧНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ДЛЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

Вирусные инфекции могут нарушать менструальный цикл через воздействие на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, провоцируя воспалительные и иммунные реакции. Например, коронавирусная инфекция (COVID-19) ассоциирована с задержками менструаций и усилением дисменореи, а вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) — с хронической усталостью и дисфункцией нейроэндокринной регуляции [56].

Пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2, характеризовалась системным воздействием на организм человека, поражая практически все органы и ткани, включая дыхательную, сердечно-сосудистую, нервную, пищеварительную и эндокринную системы [57]. В последнее время накапливаются убедительные данные о том, что женская половая система также входит в число мишней при COVID-19. Показано, что вирус способен нарушать ее функцию как напрямую — за счет экспрессии рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 в яичниках и эндометрии, — так и опосредованно, через генерализованную воспалительную реакцию, гормональные сбои и психоэмоциональное напряжение [58]. Сообщалось об изменениях продолжительности цикла, объема кровопотери, нерегулярных менструациях и усилении проявлений предменструального синдрома [59]. При тяжелом течении инфекции возможно развитие гипогонадотропного гипогонадизма, сопровождающегося аменореей или олигоменореей [60]. Дополнительными факторами, способствующими дисфункции, являются изоляция, снижение физической активности и нарушение пищевого поведения. Была выявлена связь между вакцинацией против COVID-19 и временными изменениями длительности цикла, объемом выделений и выраженностью болевого синдрома. Систематический обзор и метаанализ подтвердили статистически значимые ассоциации между вакцинацией и НМЦ [61]. В кросс-секционном исследовании, проведенном в Китае, была проанализирована взаимосвязь между перенесенной инфекцией SARS-CoV-2 и изменениями менструальных параметров у 1016 женщин. Пациентки с нарушениями ( $n=530$ ) чаще были моложе, имели тяжелое течение инфекции и высокий уровень психоэмоционального напряжения: нервозность (22,6%), тревожность (34,9%), депрессию

(14,7%) и страх (10,8%). Выявленные закономерности указывают на комплексное воздействие SARS-CoV-2 на женское репродуктивное здоровье, включая как соматические, так и психогенные механизмы [62].

В похожей работе, проведенной среди 869 китаянок с нерегулярными менструациями, авторы также изучали влияние инфекции SARS-CoV-2 на менструальные характеристики. В отличие от предыдущего исследования, были включены пациентки, уже имевшие НМЦ до заражения, что позволило более точно оценить изменения, вызванные именно вирусной инфекцией. Пациентки были разделены на группу с нарушениями цикла после инфекции ( $n=442$ ) и контрольную группу ( $n=427$ ). Наиболее часто наблюдались удлинение цикла (19,7%) и снижение объема кровопотери (14,0%). Нарушения были ассоциированы с наличием хронических заболеваний, неполной вакцинацией, большим количеством симптомов и тяжелым течением COVID-19, включая более длительную лихорадку [63].

В систематическом обзоре и метаанализе Al Shahrani и соавт. (2024 г.) проанализированы данные из 11 исследований с участием 26 283 женщин, которые получили вакцинацию против COVID-19. Результаты показали, что: 27,3% столкнулись с удлиненной или укороченной продолжительностью цикла, 22,1% — с усилившейся дисменореей, 16,0% — с нерегулярным циклом, 11,7% — с обильным кровотечением и 5,5% — с опсоменореей. Авторы указывают, что изменения менструального цикла могут быть обусловлены не только самой инфекцией SARS-CoV-2, но и иммунным ответом на вакцинацию (активация воспалительных цитокинов), временным гормональным дисбалансом вследствие воздействия на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, а также психоэмоциональными факторами, такими как стресс и тревожность в период вакцинации [64]. Хотя эти нарушения, как правило, обратимы, менструальный цикл следует рассматривать как чувствительный индикатор общего состояния женского здоровья. Помимо функциональных изменений, широко описываемых в связи с инфекцией SARS-CoV-2, в литературе представлен клинический случай 27-летней девушки с манифестиацией преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ), возникшей в остром периоде COVID-19. Согласно сообщению Руса и соавт., заболевание у пациентки протекало с умеренно выраженнымми респираторными симптомами, однако спустя несколько недель после постановки диагноза коронавирусной инфекции были зафиксированы: аменорея, стойкое повышение уровня гонадотропинов (ФСГ — 57,7 мЕД/мл, ЛГ — 26,21 мЕД/мл), снижение концентрации эстрадиола (10 пг/мл) и антимюллерова гормона (0,01 нг/мл), при этом отсутствовали типичные менопаузальные симптомы (приливы, потливость) [65]. Авторы предполагают, что развитие овариальной недостаточности могло быть обусловлено прямым повреждающим воздействием вируса на яичниковую ткань или иммunoопосредованным воспалительным ответом с последующим нарушением функции фолликулярного аппарата. Этот случай демонстрирует необходимость клинической настороженности в отношении развития репродуктивных нарушений на фоне или вскоре после перенесенной коронавирусной инфекции, особенно у женщин fertильного возраста.

Несмотря на то, что подавляющее большинство современных исследований сосредоточено на влиянии SARS-CoV-2 на репродуктивную функцию, клинические наблюдения, связанные с другими вирусными агентами, заслуживают не меньшего внимания в контексте патогенеза овариальной недостаточности. Одним из таких случаев является работа Virant-Klun и Vogler, в которой описана пациентка с ПНЯ аутоиммунного генеза, вероятно, ассоциированной с латентной инфекцией ВЭБ [66]. У женщины с длительной аменореей и лабораторными признаками гипергонадотропного гипогонадизма были выявлены специфические антитела к ВЭБ, что указывало на хроническую или реактивированную форму инфекции. Хотя на момент обращения отсутствовали признаки острого инфекционного процесса, авторы предполагают, что вирус мог выступить в роли триггера аутоиммунного воспаления, направленного против овариальной ткани. Это соответствует известной способности ВЭБ вызывать поликлональную активацию В-лимфоцитов и продукцию аутоантител. Примечательно, что при культивировании резецированной яичниковой ткани *in vitro* удалось получить зрелые ооциты, что свидетельствует о частичной сохранности фолликулярного резерва и указывает на преимущественно иммунный механизм овариальной дисфункции. Авторы представленного выше клинического случая акцентируют внимание на вирусно-опосредованных аутоиммунных процессах в развитии ПНЯ и необходимости расширения исследований за пределы фокуса, ограниченного исключительно SARS-CoV-2. Необходимы дальнейшие исследования для более глубокого понимания патофизиологических механизмов этих изменений и интеграции полученных данных в стратегии индивидуального консультирования и общественного здравоохранения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НМЦ представляют собой значимую клиническую проблему, затрагивающую не только репродуктивную сферу, но и общее состояние здоровья. Их связь с остеопорозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями

и бесплодием и психоэмоциональными нарушениями подчеркивает важность своевременного выявления и коррекции. Этому способствует доступность гинекологической помощи и реализация образовательных программ, направленных на повышение осведомленности подростков, девушек и женщин о принципах репродуктивного здоровья.

Современные исследования демонстрируют, что на менструальную функцию влияют как внутренние нейроэндокринные механизмы, так и внешние воздействия, включая загрязнение окружающей среды и влияние ЭД. Особое внимание уделяется ФГА, развивающейся на фоне хронического стресса, интенсивных физических нагрузок или резкого снижения массы тела. Кроме того, накапливаются данные о значительном влиянии вирусных инфекций, таких как SARS-CoV-2 и ВЭБ, на менструальный цикл. Описаны изменения его регулярности, продолжительности и объема кровопотери, связанные как с воспалительным ответом, так и с отдаленными нарушениями нейроэндокринной регуляции. Эти наблюдения подчеркивают необходимость клинической настороженности в отношении потенциально стойких последствий инфекций для репродуктивного здоровья.

Таким образом, НМЦ остаются актуальной проблемой современной гинекологии. Новые исследования и технологические достижения открывают перспективы для более точной диагностики и персонализированного подхода к лечению, что в итоге способствует улучшению репродуктивного и общего здоровья женщин.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

**Участие авторов.** 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

- Attia GM, Alharbi OA, Aljohani RM. The Impact of Irregular Menstruation on Health: A Review of the Literature. *Cureus*. 2023;15(11):e49146. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.49146>
- 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/jc.2017-00131>
- Patel AH, Koysombat K, Pierret A, et al. Kisspeptin in functional hypothalamic amenorrhea: Pathophysiology and therapeutic potential. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2024;1540(1):21-46. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.15220>
- Lutviani, Malinda & Baroya, Ni Mal & Antika, Ruly. The relationship of stress levels, nutritional status and physical activity with menstrual cycle disorders. *International journal of health science and technology*. 2023;4:272-278. doi: <https://doi.org/10.31101/ijhst.v4i3.2900>
- Coelho AR, Cardoso G, Brito ME, et al. The Female Athlete Triad/ Relative Energy Deficiency in Sports (RED-S). A tríade da atleta feminina/déficit energético relativo no esporte (RED-S). *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia: revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2021;43(5):395-402. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1730289>
- Valsamakis G, Chrousos G, Mastorakos G. Stress, female reproduction and pregnancy. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;100:48-57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.09.031>
- Phelan N, Behan LA, Owens L. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Women's Reproductive Health. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:642755. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.642755>
- Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации. Аменорея и олигоменорея. — М.: Министерство здравоохранения РФ; 2024. [Rossijskoe obshhestvo akushero-ginekologov. Klinicheskie rekomendacii. Amenoreja i oligomenoreja. Moscow: Ministerstvo zdravooхранenija RF; 2024. (In Russ.)]
- 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. *Clinical endocrinology*. 2021;95(2):229-238. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14399>
- 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>

11. Di Giorgio NP, Bizzozzero-Hiriart M, Libertun C, Lux-Lantos V. Unraveling the connection between GABA and kisspeptin in the control of reproduction. *Reproduction*. 2019;157(6):R225-R233. doi: <https://doi.org/10.1530/REP-18-0527>
12. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(5):1413-1439. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00131>
13. Saadedine M, Kapoor E, Shufelt C. Functional Hypothalamic Amenorrhea: Recognition and Management of a Challenging Diagnosis. *Mayo Clinic proceedings*. 2023;98(9):1376-1385. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2023.05.027>
14. Ott J, Robin G, Hager M, Dewailly D. Functional hypothalamic amenorrhoea and polycystic ovarian morphology: a narrative review about an intriguing association. *Human reproduction update*. 2025;31(1):64-79. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmae030>
15. Navarro VM. Metabolic regulation of kisspeptin — the link between energy balance and reproduction. *Nature Reviews. Endocrinology*. 2020;16(8):407-420. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0363-7>
16. Florent V, Baroncini M, Jissendi-Tchofo P, et al. Hypothalamic Structural and Functional Imbalances in Anorexia Nervosa. *Neuroendocrinology*. 2020;110(6):552-562. doi: <https://doi.org/10.1159/000503147>
17. Dipla K, Kraemer RR, Constantini NW, Hackney AC. Relative energy deficiency in sports (RED-S): elucidation of endocrine changes affecting the health of males and females. *Hormones (Athens)*. 2021;20(1):35-47. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00214-w>
18. Melin AK, Heikura IA, Tenforde A, Mountjoy M. Energy Availability in Athletics: Health, Performance, and Physique. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2019;29(2):152-164. doi: <https://doi.org/10.1123/ijsem.2018-0201>
19. Sygo J, Coates AM, Sesbreno E, Mountjoy ML, Burr JF. Prevalence of Indicators of Low Energy Availability in Elite Female Sprinters. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2018;28(5):490-496. doi: <https://doi.org/10.1123/ijsem.2017-0397>
20. Евдокимова Н.В., Бодрова М.В., Соловьева А.С., и др. Особенности физического развития, менструальной функции и композиционного состава тела у детей, занимающихся профессиональным спортом (художественная гимнастика). // *Медицина: теория и практика*. — 2024. — Т.9. — №2. — С.32-39. [Evdokimova NV, Bodrova MV, Solovyova AS, et al. Features of physical development, menstrual function and body composition in children involved in professional Sport (Rhythmic Gymnastics). Meditsina: teoriya i praktika. 2024;9(2):32-39. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.56871/MTP.2024.58.20.004>
21. Liu Z, Gong Y, Nagamoto H, et al. Low Body Fat Percentage and Menstrual Cycle Disorders in Female Elite Adolescent Dancers. *Journal of Dance Medicine & Science*. 2024;28(2):109-116. doi: <https://doi.org/10.1177/1089313X241227282>
22. Russell G, Lightman S. The human stress response. *Nature Reviews. Endocrinology*. 2019;15(9):525-534. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0228-0>
23. Prior JC. Adaptive, reversible, hypothalamic reproductive suppression: More than functional hypothalamic amenorrhea. *Frontiers in endocrinology (Lausanne)*. 2022;13:893889. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.893889>
24. Симоненко В.Б., Абашин В.Г., Александров А.С. Самоутверженность блокадного Ленинграда: проблемы материнства и детства. (к 72-й годовщине снятия блокады). // *Клиническая медицина*. — 2016. — Т.94. — №9. — С.711–717. [Simonenko VB, Abashin VG, Aleksandrov AS. Selflessness of besieged Leningrad: problems of motherhood and childhood (on the occasion of the 72nd anniversary of lifting the siege). *Klin. med.* 2016; 94 (9):711—717. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-9-711-717>
25. 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. [Odarchenko AS, Andreeva EN, Grigoryan OR, Absatarova YuS. Is there any relationship between nutrition, stress, physical exercise and amenorrhea? *Bulletin of Reproductive Health*. 2023;2(1):17-23. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/brh12699>
26. Абсатарова Ю.С., Андреева Е.Н., Евсеева Ю.С. и др. Эндокринные и психосоматические нарушения у пациенток с аменореей // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №6. — С. 121-131. [Absatarova YS, Andreeva EN, Evseeva YS, et al. Endocrine and psychosomatic disorders in patients with amenorrhea. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(6):121-131 (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13366>
27. Pedreira CC, Maya J, Misra M. Functional hypothalamic amenorrhea: Impact on bone and neuropsychiatric outcomes. *Frontiers in endocrinology (Lausanne)*. 2022;13:953180. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.953180>
28. Бобров А.Е., Чернуха Г.Е., Никитина Т.Е., и др. Психопатологические и эндокринно-гинекологические особенности женщин с функциональной гипоталамической аменореей // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2018. — Т. 28. — № 3. — С. 23-28. [Bobrov AE, Chernukha GE, Nikitina TE. Psychopathological features and endocrinological and gynaecological characteristics of women with functional hypothalamic amenorrhea. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2018;28(3):23-28 (in Russ.)]
29. Москвичева Ю.Б., Гусев Д.В., Табеева Г.И., Чернуха Г.Е. Оценка питания, состава тела и особенности диетологического консультирования пациенток с функциональной гипоталамической аменореей // *Вопросы питания*. — 2018. — Т. 87. — № 1. — С. 85-91. [Moskvicheva YuB, Gusev DV, Tabeeva GI, Chernukha GE. Evaluation of nutrition, body composition and features of dietary counseling for patients with functional hypothalamic amenorrhea. *Voprosy pitaniya*. 2018;87(1):85-91 (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24411/00428833-2018-10010>
30. Кузнецова И.В., Шевелева Т.В., Юсупов М.И. Эффективность витаминно-растительного комплекса в лечении нарушений менструального цикла у молодых женщин // *Гинекология*. — 2013. — Т.15. — № 2. — С. 29-32 [Kuznetsova IV, Sheveleva TV, Yusupov MI. Ehffektivnost' vitaminno-rastitel'nogo kompleksa v lechenii narushenii menstrual'nogo tsikla u molodykh zhenschchin. *Ginekologiya*. 2013;15(2):29-32 (in Russ.)]
31. Daily JW, Zhang X, Kim DS, et al. Efficacy of ginger for alleviating the symptoms of primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Pain medicine (Malden, Mass.)*. 2015;16(12):2243-2255. doi: <https://doi.org/10.1111/pme.12853>
32. Rahnama P, Montazeri A, Huseini HF, et al. Effect of Zingiber officinale R. rhizomes (ginger) on pain relief in primary dysmenorrhea: a placebo randomized trial. *BMC complementary and alternative medicine*. 2012;12:92. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-92>
33. Hu Y, Hou TT, Zhang QY, et al. Evaluation of the estrogenic activity of the constituents in the fruits of Vitex rotundifolia L. for the potential treatment of premenstrual syndrome. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 2007;59(9):1307-1312. doi: <https://doi.org/10.1211/jpp.59.9.0016>
34. Höller M, Steindl H, Abramov-Sommariva D, et al. Use of Vitex agnus-castus in patients with menstrual cycle disorders: a single-center retrospective longitudinal cohort study. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2024;309(5):2089-2098. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07363-4>
35. Shaw S, Wyatt K, Campbell J, et al. Vitex agnus castus for premenstrual syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2018(3):CD004632. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004632.pub2>
36. Есина Е.В., Свидинская Е.А. Возможности использования витаминно-минерального комплекса Тайм Фактор для коррекции нарушений менструального цикла и уменьшения проявлений предменструального синдрома // *РМЖ. Мать и дитя*. — 2015. — Т.23. — № 14. — С. 825-829 [Esina EV, Svidinskaya EA. Vozmozhnosti ispol'zovaniya vitamininno-mineral'nogo kompleksa Taim Faktor dlya korrektssi narushenii menstrual'nogo tsikla i umen'sheniya proyavlenii predmenstrual'nogo sindroma // RMZH. Mat' i ditya. 2015;23(14):825-829 (in Russ.)]
37. Абсатарова Ю.С., Евсеева Ю.С., Андреева Е.Н., и др. Трудности дифференциальной диагностики функциональной гипоталамической аменореи и синдрома поликистозных яичников: систематический обзор. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2025. — Т.71. — №1. — С.83-91. [Absatarova YuS, Evseeva YuS, Andreeva EN, et al. Difficulties of differential diagnosis of functional hypothalamic amenorrhea and polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(1):83-91. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13529>

38. Luo Q, Li W, Li M, et al. Leptin/leptinR-kisspeptin/kiss1r-GnRH pathway reacting to regulate puberty onset during negative energy balance. *Life sciences*. 2016;153:207-212. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.03.048>
39. Traboulsi S, Itani L, Tannir H, Kreidieh D, El Masri D, El Ghoch M. Is Body Fat Percentage A Good Predictor Of Menstrual Recovery In Females With Anorexia Nervosa After Weight Restoration? A Systematic Review And Exploratory And Selective Meta-Analysis. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology = Journal de la therapeutique des populations et de la pharmacologie clinique*. 2019;26(2):e25-e37. doi: <https://doi.org/10.15586/jptcp.v26i2.601>
40. Cacciatore C, Cangiano B, Carbone E, et al. Body weight variation is not an independent factor in the determination of functional hypothalamic amenorrhea in anorexia nervosa. *Journal of endocrinological investigation*. 2024;47(4):903-911. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02207-z>
41. Mancini A, Vergani E, Bruno C, et al. Relationships Between Thyroid Hormones, Insulin-Like Growth Factor-1 and Antioxidant Levels in Hypothalamic Amenorrhea and Impact on Bone Metabolism. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2019;51(5):302-308. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0859-4285>
42. Huhmann K. Menses Requires Energy: A Review of How Disordered Eating, Excessive Exercise, and High Stress Lead to Menstrual Irregularities. *Clinical therapeutics*. 2020;42(3):401-407. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.01.016>
43. Behary P, Comninou AN. Bone Perspectives in Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Update and Future Avenues. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13:923791. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.923791>
44. Shufelt CL, Saadedine M, Cook-Wiens G, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea and Preclinical Cardiovascular Disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2023;109(1):e51-e57. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad498>
45. Tegg NL, Myburgh C, Kennedy M, Norris CM. Impact of secondary amenorrhea on cardiovascular disease risk in physically active women: a systematic review protocol. *JBI evidence synthesis*. 2024;22(2):343-350. doi: <https://doi.org/10.11124/JBIES-23-00047>
46. Everaere H, Simon V, Bachelot A, et al. Pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy: comparison of efficacy between functional hypothalamic amenorrhea and congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Fertility Sterility*. 2025;123(2):270-279. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.08.354>
47. Saadedine M, Berga SL, Faubion SS, Shufelt CL. The silent pandemic of stress: impact on menstrual cycle and ovulation. *Stress*. 2025;28(1):2457767. doi: <https://doi.org/10.1080/10253890.2025.2457767>
48. Чернуха Г.Е., Бобров А.Е., Гусев Д.В., и др. Психопатологические особенности и эндокринно-метаболический профиль пациенток с функциональной гипоталамической аменореей. // *Акушерство и гинекология*. — 2019. — №2. — С.105-12. [Chernukha GE, Bobrov AE, Gusev DV, et al. Psychopathological features and endocrine and metabolic profile in patients with functional hypothalamic amenorrhea. *Akushерство i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2019;(2):105-12. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.105-112>
49. Campbell LR, Scalise AL, DiBenedictis BT, Mahalingaiah S. Menstrual cycle length and modern living: a review. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2021;28(6):566-573. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000681>
50. Mahalingaiah S, Missmer SE, Cheng JJ, et al. Perimenarchal air pollution exposure and menstrual disorders. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2018;33(3):512-519. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dey005>
51. Giorgis-Allemand L, Thalabard JC, Rosetta L, et al. Can atmospheric pollutants influence menstrual cycle function? *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2020;257:113605. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113605>
52. Zhou W, Zhang L, Tong C, et al. Plasma perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances concentration and menstrual cycle characteristics in preconception women. *Environmental health perspectives*. 2017;125:067012. doi: <https://doi.org/10.1289/EHP1203>
53. Howards PP, Terrell ML, Jacobson MH, et al. Polybrominated biphenyl exposure and menstrual cycle function. *Epidemiology*. 2019;30:687-694. doi: <https://doi.org/10.1097/EDE.00000000000001045>
54. Varnell RR, Arnold TJ, Quandt SA, et al. Menstrual Cycle Patterns and Irregularities in Hired Latinx Child Farmworkers. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2021;63(1):38-43. doi: <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000002065>
55. Ruiz-García L, Figueiroa-Vega N, Malacara JM, et al. Possible role of n-hexane as an endocrine disruptor in occupationally exposed women at reproductive age. *Toxicol Lett*. 2020;330:73-79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.04.022>
56. Гасанова С.Х., Васильёнова Я.С., Ярмолицкая Е.А. Влияние вэб-мононуклеза на развитие нейроэндокринной дисфункции // *FORCIPЕ*. — 2019. — Т.2. — С.439 [Gasanova SKH, Vasilenova YAS, Yarmolitskaya EA. Vliyanie veb-mononukleza na razvitiye neiroehndokrinnoi disfunktsii. *FORCIPЕ*. 2019;2:439 (in Russ.)]
57. Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, et al. COVID-19 and multiorgan failure: a narrative review on potential mechanisms. *Journal of molecular histology*. 2020;51(6):613-28. doi: <https://doi.org/10.1007/s10735-020-09915-3>
58. Muhamram R, Agiananda F, Budiman YF, et al. Menstrual cycle changes and mental health states of women hospitalized due to COVID-19. *PloS one*. 2022;17(6):e0270658. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270658>
59. Tayyaba Rehan S, Imran L, Mansoor H, et al. Effects of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 pandemic on menstrual health of women: a systematic review. *Health science reports*. 2022;5(6):e881. doi: <https://doi.org/10.1002/hsr.2881>
60. Lebar V, Lagana AS, Chiantera V, et al. The Effect of COVID-19 on the Menstrual cycle: a systematic review. *Journal of clinical medicine*. 2022;11:13. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11133800>
61. Chao MJ, Menon C, Elgendi M. Effect of COVID-19 vaccination on the menstrual cycle. *Frontiers in medicine*. 2022;9:1065421. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1065421> Frontiers Production Office. Erratum: Effect of COVID-19 vaccination on the menstrual cycle. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1170876. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1170876>
62. Yi Y, Zhang Q, Li J, et al. The association between SARS-CoV-2 infection with menstrual characteristics changes in China: a cross-sectional study. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*. 2023;44(1):2238243. doi: <https://doi.org/10.1080/0167482X.2023.2238243>
63. Jiang Y, Li Y, Huang Y. Alterations in menstrual characteristics and associated factors in Chinese women post SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional study. *BMC women's health*. 2025;25(1):69. doi: <https://doi.org/10.1186/s12905-025-03592-8>
64. Al Shahrani A, Alhumaidan N, Alzelfawi L, et al. Prevalence of menstrual alterations following COVID-19 vaccination: systematic review & meta-analysis. *BMC Womens Health*. 2024;24(1):523. doi: <https://doi.org/10.1186/s12905-024-03349-9>
65. Puca E, Puca E. Premature Ovarian Failure Related to SARS-CoV-2 Infection. *Journal of medical cases*. 2022;13(4):155-158. doi: <https://doi.org/10.14740/jmc3791>
66. Virant-Klun I, Vogler A. In vitro maturation of oocytes from excised ovarian tissue in a patient with autoimmune ovarian insufficiency possibly associated with Epstein-Barr virus infection. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2018;16(1):33. doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0350-1>

Рукопись получена: 12.08.2025. Одобрена к публикации: 12.08.2025. Опубликована online: 30.09.2025.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Евсеева Юлия Сергеевна [Yulia S. Evseeva, MD, resident]**; адрес: г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова д. 11; 117292. [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8189-1384>; ResearcherID: LOS-7286-2024; Scopus Author ID: 58699685600; SPIN-код: 7353-5883; e-mail: evseeva.julia09@yandex.ru

**Абсатарова Юлия Сергеевна**, к.м.н. [Yulia S. Absatarova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0696-5367>; SPIN-код: 2200-9464; e-mail: korsil2008@yandex.ru  
**Алейникова Юлия Александровна**, клинический ординатор [Yulia A. Aleynikova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8061-3242>; e-mail: aleynikova.julia@ya.ru  
**Андреева Елена Николаевна**, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru  
**Михеев Роберт Константинович** [Robert K. Mikheev, MD, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5826-3186>; SPIN-код: 9767-8468; e-mail: iceberg1995@mail.ru

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Евсеева Ю.С., Абсатарова Ю.С., Алейникова Ю.А., Андреева Е.Н., Михеев Р.К. Функциональные и стресс-зависимые нарушения менструального цикла в практике гинеколога (обзор литературы) // Вестник репродуктивного здоровья. — 2025. — Т. 4. — №4. — С.10-20. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12774>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Evseeva YuS, Abstarova YuS, Aleynikova YuA, Andreeva EN, Mikheev RK. Functional and stress-related menstrual cycle disorders in gynecological practice (literature review). *Bulletin of reproductive health*. 2025;4(4):10-20. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12774>