

ЭНДОКРИННЫЕ И ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК С АМЕНОРЕЕЙ

© Ю.С. Абсатарова^{1*}, Е.Н. Андреева^{1,2}, Ю.С. Евсеева¹, Т.А. Зеленкова-Захарчук¹, Е.В. Шереметьева¹, О.Р. Григорян¹, Р.К. Михеев¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

В статье представлены данные о взаимосвязи патогенетических механизмов развития нарушений менструального цикла функционального и органического происхождения с психическими расстройствами с точки зрения психосоматической концепции. Согласно последней, функциональные нарушения менструального цикла рассматриваются как психосоматические, при которых гинекологическая патология развивается вследствие психопатологических расстройств. Ярким примером такого заболевания является функциональная гипоталамическая аменорея.

При этом эндокринопатии, такие как синдром поликистозных яичников и преждевременная недостаточность яичников, также можно рассматривать в парадигме психосоматических нарушений овариальной функции, обусловленных высокой распространенностью тревожных и депрессивных расстройств в этой когорте больных.

В данном обзоре подчеркивается важность междисциплинарного сотрудничества гинеколога и психиатра для максимально эффективной репродуктивной реабилитации пациенток с аменореей.

Поиск литературы проводили в отечественных (eLibrary, CyberLeninka.ru) и международных (PubMed, Cochrane Library) базах данных на русском и английском языках. Приоритетным являлся свободный доступ к полному тексту статей. Выбор источников был приоритетен периодом с 2018 по 2023 гг. Однако с учетом недостаточной изученности выбранной темы выбор источников датировался с 1985 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипогонадизм; синдром поликистозных яичников; гиперандрогения; функциональная гипоталамическая аменорея; преждевременная недостаточность яичников.

ENDOCRINE AND PSYCHOSOMATIC DISORDERS IN PATIENTS WITH AMENORRHEA

© Yulia S. Absatarova^{1*}, Elena N. Andreeva^{1,2}, Yulia S. Evseeva¹, Tatyana A. Zelenkova-Zakharchuk¹, Ekaterina V. Sheremetyeva¹, Olga R. Grigoryan¹, Robert K. Mikheev¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow Russia

The article presents data on the relationship of pathogenetic mechanisms for the development of menstrual disorders of functional and organic origin in connection with mental disturbances from the point of view of the psychosomatic concept. According to the latter, functional disorders of the menstrual cycle are considered as psychosomatic, in which gynecological pathology develops as a result of psychopathological illness. A striking example of such a disorder is functional hypothalamic amenorrhea.

At the same time, endocrinopathies, such as polycystic ovary syndrome and premature ovarian insufficiency, can also be considered in the paradigm of psychosomatic illnesses of ovarian function due to the high prevalence of anxiety and depressive disorders in this cohort of patients.

This review highlights the importance of interdisciplinary collaboration between a gynecologist and a psychiatrist for the most effective reproductive rehabilitation of patients with amenorrhea.

Literature search was carried out in national (eLibrary, CyberLeninka.ru) and international (PubMed, Cochrane Library) databases in Russian and English. The priority was free access to the full text of articles. The choice of sources was prioritized for the period from 2018 to 2023. However, taking into account the insufficient knowledge of the chosen topic, the choice of sources dates back to 1985.

KEYWORDS: hypogonadism; polycystic ovary syndrome; hyperandrogenism; functional hypothalamic amenorrhea; premature ovarian insufficiency.

ВВЕДЕНИЕ

Аменорея — термин, обозначающий отсутствие менструаций у женщин. Это состояние может быть первичным или вторичным. Первичная аменорея — отсутствие менархе как такового, тогда как вторичная форма определяется как задержка менструаций более 3 мес при регулярном ритме менструаций и более 6 мес при нерегулярном цикле [1, 2]. Данная патология может быть проявлением различных форм гипогонадизма: нормогонадотропного (например, синдром поликистозных яичников (СПЯ), врожденная дисфункция коры надпочечников), гипогонадотропного (функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА), врожденный гипогонадотропный гипогонадизм) и гипергонадотропного (преждевременная недостаточность яичников — ПНЯ).

Психосоматические заболевания — это целый спектр патологических состояний междисциплинарного уровня, которые развиваются в результате двунаправленного взаимодействия психических/характерологических и соматических расстройств [3]. Так, известно, что патологические изменения уровней гормонов влияют на ментальность, а клинически завершённые тревожные и депрессивные расстройства могут сказываться негативно на функционировании репродуктивной системы. Таким образом, эндокринная психосоматика изучает взаимодействия гормональных нарушений и психопатологии, которые возникают под воздействием психосоциальных стрессов. Отдельно существует направление репродуктивной психосоматики, которая базируется на психосоматических соотношениях между нарушениями функции репродуктивной системы и психическими расстройствами. Психосоматические расстройства, по классификации академика РАН А.Б. Смулевича (2019), включают следующие категории:

1. психические расстройства, реализующиеся в соматопсихической сфере;
2. психические расстройства, провоцируемые (обусловленные) соматической патологией;
3. соматические болезни, провоцируемые (обусловленные) психической патологией, расстройствами личности или психогенными факторами.

ФГА — одно из самых очевидных психосоматических заболеваний в эндокринологии, представляющее собой гинекологическую патологию, обусловленную психическими расстройствами.

Взаимосвязь психофизиологических показателей и психопатологических нарушений, которые характерны для больных с гипоталамической аменореей, свидетельствует о вовлечении различных аспектов, связанных со стрессом, в патогенетические механизмы развития и прогрессирования заболевания. Поэтому функциональные изменения менструального цикла можно рассматривать как психосоматические расстройства [4]. Стоит отметить, что органическая патология (например, эндокринопатии СПЯ, ПНЯ) может провоцировать расстройства развития личности и психосексуального формирования, а психические расстройства, в частности протекающие с расстройствами пищевого поведения, могут приводить к манифестации эндокринных заболеваний, что создает специфические психосоматические соотношения у пациенток с аменореей.

Рассмотрим подробнее патогенез эндокринных нарушений при различных формах аменореи, а также особенности психического состояния больных в рамках психосоматической концепции.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГИПОТАЛАМИЧЕСКАЯ АМЕНОРЕЯ

ФГА — заболевание, которое часто встречается у пациенток на фоне снижения веса, чрезмерных физических нагрузок, психоэмоционального напряжения. Подавление репродуктивной функции в период «стресса» является естественным фундаментальным процессом выживания и способом защиты здоровья женщины с целью предотвращения беременности [5, 6]. Американский колледж спортивной медицины даже выделил отдельный термин «триада спортсменок», который включает аменорею, расстройство пищевого поведения и низкую минеральную плотность костей [7].

На первой стадии заболевания при длительной задержке менструации в гормональном профиле пациенток можно обнаружить еще нормальные показатели гонадотропинов: лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ), однако при продолжающемся воздействии стрессового фактора угнетение гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси приводит к снижению выброса гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и, соответственно, к низким уровням ЛГ, ФСГ и эстрадиола. Снижение пульсации ЛГ и низкий уровень эстрадиола впоследствии приводят к ановуляции и прекращению менструаций. Учитывая, что ФГА является вторичной формой аменореи, при которой нет структурно-органической причины, термин «функциональная» подчеркивает, что это состояние можно обратить вспять после выявления и устранения причины [8].

Психопатологические особенности пациенток с ФГА крайне важны в отношении развития, прогрессирования и общего прогноза заболевания [9]. Больные, страдающие функциональной аменореей, имеют значительно более высокие показатели депрессии и тревоги по сравнению с группой контроля, чаще проявляют дисфункциональные установки, такие как невротический перфекционизм с повышенной уязвимостью от мнения других людей, сообщают о внутреннем чувстве незащищенности и потребности контролировать малейшие изменения в жизни, им гораздо труднее адаптироваться к ежедневным событиям обыденной жизни по сравнению с женщинами без менструальных дисфункций [10, 11]. Для пациенток с ФГА характерны также различные сексуальные нарушения, которые проявляются в виде снижения полового влечения, расстройства возбуждения, неадекватного увлажнения слизистых при половом акте, диспареунии [12]. В клинических исследованиях терапия эстрогенами уменьшала выраженность тревожных состояний у девочек с нервной анорексией и предотвращала их усиление по мере увеличения веса по сравнению с участницами, получавшими плацебо, что подтверждает важную роль эстрогенов как регуляторных гормонов в работе нейромедиаторов и нейротрансмиттеров, отвечающих за эмоции и настроение женщины [13].

Адекватный уровень эстрогена необходим и для полноценной реализации когнитивной функции. Эстрогендефицит негативно воздействовал на вербальную

память и исполнительный контроль (термин используется для обозначения контроля моторной функции и когнитивных действий, направленных на достижение определенных целей) у спортсменок с олиго-аменореей по сравнению с атлетами с регулярным менструальным циклом и женщинами, не занимающимися спортом [14]. Когнитивные нарушения, которые регистрировали при манифестации ФГА у подростков и взрослых женщин, благополучно разрешались на фоне восстановления собственного ритма менструаций или при назначении заместительной гормональной терапии половыми стероидами [15].

Эстрогены оказывают влияние на многие области мозга: гипоталамус, мозжечок, нигростриарную и мезолимбическую системы, миндалевидное тело, гиппокамп, кору головного мозга и ствол мозга [13]. Сбои в работе нейротрансмиттеров серотонина, ацетилхолина, дофамина, норадреналина при эстрогендефиците могут усугубляться на фоне гиперкортизолемии, развивающейся при ФГА как ответ гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на стресс. Дефицит эстрогенов и избыток кортизола, действуя синергически, формируют органическую основу для нейропсихических и нейрокогнитивных нарушений у пациенток с аменореей. Автономная нервная система у больных с ФГА, в свою очередь, запускает неадекватные вегетативные реакции (чрезмерное увеличение частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления) в ответ на действие «психологического раздражителя», т.е. восприятие стресса на физическом уровне при функциональной гипозэстрогении будет значительно отличаться от реакций здоровых женщин, а уровень кортизола при этом напрямую коррелирует с выраженностью тревожных, депрессивных расстройств и нарушениями пищевого поведения [16].

И хотя стрессовые факторы, которые могут привести к ФГА, изучаются давно, на данный момент не представляется возможным прогнозировать индивидуальную реакцию на них, или не всегда одинаковые тяжелые события вызывают сходные патологические реакции, что свидетельствует о генетической предрасположенности к менструальным дисфункциям, а стресс играет возможную роль триггера [17].

В клинических исследованиях была зарегистрирована значительная вариабельность возникновения нарушений менструального цикла после тяжелых тренировок. У спортсменок частота ФГА колеблется в пределах от 6 до 43%, в то время как у женщин, которые занимаются спортом любительски и выдерживают аналогичную схему тренировок, как у профессионалов, частота патологии значимо выше, и только у 14% женщин сохраняются регулярные менструальные циклы [18, 19]. Изменчивость реакции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси была подтверждена на экспериментальных моделях (макаках): выраженность овulatoryной дисфункции зависела от степени стрессового воздействия [20]. Иммуногистохимический анализ срезов гипоталамуса устойчивых и чувствительных к стрессу обезьян выявил более высокую плотность нейронов, секретирующих ГнРГ, и более низкую плотность их волокон в срединном возвышении у чувствительных к стрессу животных, что говорит о различиях в нейрон-

ных механизмах, участвующих в синтезе, транспорте и высвобождении релизинг-гормона в зависимости от стрессоустойчивости [21]. Данные работы показывают, что изменчивость генов, контролирующих развитие и функцию нейронов ГнРГ, может способствовать адаптации репродуктивной оси к стрессовым условиям. Эта гипотеза подтверждается недавними исследованиями, которые выявили более высокую частоту редких вариантов в генах, ассоциированных с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом, у пациенток с ФГА по сравнению с женщинами с регулярными менструациями [22]. Схожая клиническая картина этих двух патологических процессов, вероятно, обусловлена мутациями в генах, ответственных за развитие врожденного гипогонадизма, которые приводят к функциональному дефициту секреции ГнРГ, характерному для ФГА, в отличие от наследственной патологии, при которой полностью отсутствует пульсационная секреция релизинг-гормона или нет его адекватного эффекта на гипофиз [23]. Кроме генетических вариантов и полиморфизмов существуют эпигенетические механизмы, которые регулируют работу гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и, следовательно, принимают участие в развитии ФГА, формируя индивидуальную предрасположенность к ановуляции в результате стрессового события, или представляют собой биологические маркеры реакции на стресс, которые передаются как приобретенное привычное реагирование на прошлые значимые события [24].

Ведется поиск генов, ответственных за индивидуальную реакцию на стресс и предрасположенность к тревожным расстройствам. Специфические полиморфизмы (например, rs16147 и rs3214187) в нейропептиде Y, который выступает как регулятор энергетического баланса и противодействует анксиогенному эффекту кортикотропин-релизинг-гормона, были связаны с устойчивостью или чувствительностью к стрессовым факторам [25]. Нейропептид Y контролирует концентрацию ГнРГ, индуцируя его высвобождение в присутствии адекватных уровней эстрадиола: при гипозэстрогении он подавляет выброс релизинг-гормона, а при аменорее базальный уровень этого пептида резко снижается [26]. Таким образом, данный пептид, вероятно, выступает как связующее звено между осью гипоталамус-гипофиз-яичники и гипоталамус-гипофиз-надпочечники, а различные варианты в его гене могут влиять на чувствительность репродуктивной оси к стрессу.

Нейропластичность играет важную роль в реализации предрасположенности к расстройствам, ассоциированным со стрессом. Согласно нейротрофической гипотезе, аффективные нарушения могут быть связаны с изменением структурной пластичности и клеточной устойчивости, ключевую роль в которой играет мозговой нейротрофический фактор (BDNF). Последний активно экспрессируется в гиппокампе и участвует в нейрогенезе, нейропластичности, выживании нейронов и их дифференцировке. М. Miranda и соавт. обнаружили повышенные уровни BDNF в сыворотке при стрессовом воздействии и при аффективных расстройствах [27]. Несмотря на то что его роль в развитии ФГА до конца не ясна, у пациенток была зарегистрирована значительно более низкая концентрация этого фактора в плазме по сравнению со здоровыми женщинами, что, возможно,

свидетельствует о вкладе BDNF в измененную реакцию на стресс при аменорее [28]. Эта гипотеза может стать основной для анализа распространенных вариантов гена *BDNF*, которые объяснили бы анксиогенный фенотип больных с ФГА.

Все больше работ описывают механизмы влияния на репродуктивную ось гипоталамус-гипофиз-яичники через систему кинспептинов, которая включает семейство гипоталамических нейропептидов, кодируемых геном *KISS1* у человека [29]. Инактивация *KISS1* и его рецептора, кодируемого *KISS1R*, приводит к задержке полового созревания и врожденному гипогонадотропному гипогонадизму [30], и, наоборот, активирующие варианты *KISS1R* и *KISS1* вызвали центральное преждевременное половое созревание [31]. Было обнаружено, что у пациенток с ФГА и ЛГ ≤ 3 МЕ/л уровень кинспептина ниже по сравнению с участницами контрольной группы с ЛГ > 3 МЕ/л (1,7 нг/мл и 2,6 нг/мл соответственно) [32]. Эти и многие другие работы легли в основу гипотезы о потенциальном благоприятном эффекте применения препаратов кинспептина для восстановления репродуктивной функции у женщин [33]. Первое применение этого экзогенного нейропептида у пациенток с ФГА было описано в работе С. Jayasena и соавт. (2009 г.) [34]. В рандомизированном контролируемом исследовании после однократного подкожного введения кинспептина наблюдалось 10-кратное увеличение секреции ЛГ и 2-кратное увеличение секреции ФСГ, а при длительном непрерывном введении в течение 2 нед подкожно развивалась тахифилаксия. В последующих работах были оптимизированы схемы введения препарата (дважды в неделю для пациенток с ФГА для стимулирующего эффекта на ЛГ и ФСГ, без серьезных побочных эффектов) [35], дозировки, которые восстанавливают как базальную, так и пульсационную секрецию ЛГ [36], а в 2020 г. был использован препарат агониста рецептора кинспептина, продемонстрировавший лучший профиль безопасности, стабильности и активности для больных с аменореей, по сравнению с собственно экзогенным гормоном [37].

Пока ведется разработка новых экспериментальных методик лечения ФГА, в клинической практике используются стандартные подходы, хорошо себя зарекомендовавшие, но не всегда дающие полное восстановление работы репродуктивной оси и излечение пациенток с гипогонадизмом. К методам лечения ФГА относят заместительную гормональную терапию половыми стероидами, психотерапевтическое лечение, фармакологическую терапию психотропными препаратами. На первом этапе адекватной стратегией при эстрогендефиците является обеспечение поступления экзогенных эстрогенов и прогестерона с целью поддержания костной системы и других органов и систем, где имеются эстрогеновые рецепторы [38]. Но всегда ли сработает одна только заместительная терапия? Учитывая установленную взаимосвязь между депрессивными расстройствами и нарушениями менструального цикла, патогенетически обоснованным подходом к ведению пациенток с ФГА является назначение антидепрессантов. Однако необходимо учитывать особенности различных фармакологических групп, так как некоторые препараты способны сами по себе вызвать менструальную дисфункцию [39]. При этом важно проводить

дифференциальную диагностику между побочными эффектами, неэффективностью выбранной группы тимоаналептиков, некорректно подобранной дозировкой препаратов и ухудшением репродуктивной дисфункции или психического расстройства на фоне новых психосексуальных стрессов.

Трудности в лечении больных с аменореей заключаются не только в подборе адекватной схемы лечения, но и необходимости продолжать терапию после купирования основных жалоб и стабилизации менструального цикла для восстановления стрессоустойчивости. В российских и зарубежных рекомендациях по ведению пациенток с ФГА рекомендована психотерапия, в частности, когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), направленная на улучшение способности справляться с психологическими стрессорами в будущем [1, 2]. В среднем терапия занимает не менее 6 мес и не только способствует восстановлению овуляторной функции, но и снижает уровень кортизола — маркера гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при ФГА [40]. КПТ может восстановить менструальный цикл, но если пациентка столкнется повторно со значимым стрессовым фактором, может случиться рецидив. Это обуславливает необходимость продолжения терапии антидепрессантами в течение 6–12 мес после нормализации менструальной функции.

Связь между психологическим стрессом и ФГА является двунаправленной, так как стресс подавляет ось «гипоталамус-гипофиз-яичники», и наоборот, низкий уровень эстрогена сильно влияет на психическое функционирование, что приводит к формированию порочного круга. Поэтому критически важным становится не только назначение адекватной заместительной гормональной терапии половыми стероидами, но и воздействие на психопатологическое звено болезни, включая психообразовательные стратегии (информирование пациентки об особенностях ее заболевания), в первую очередь со стороны гинеколога, а со стороны врача психиатра-психотерапевта — подбор психофармакотерапевтических препаратов для лечения тревожных, депрессивных расстройств и проведения психотерапии для корректирования патологических когнитивных и поведенческих искажений. Эффект от них будет максимальным только при сочетании всех перечисленных методик.

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

СПЯ и ФГА имеют схожую клиническую картину, поэтому их дифференциальная диагностика представляет некоторые трудности. Нарушения менструального цикла вплоть до аменореи, редкие овуляции, мультифолликулярные или поликистозные яичники при ультразвуковом исследовании могут встречаться одинаково часто в обоих случаях, хотя патофизиология этих синдромов совершенно различна. До настоящего времени используют роттердамские критерии для постановки диагноза СПЯ, предложенные еще в 2003 г. [41]. В основе патогенеза этого заболевания лежат гиперандрогения и инсулинорезистентность, однако этиология его еще до конца неизвестна. Можно ли считать данный синдром психосоматическим заболеванием в классическом понимании? Вероятно, гиперандрогения будет той самой

«соматической» почвой, на которую наслаиваются личностные особенности, и тогда мы говорим о высокой распространенности тревожно-депрессивных расстройств, которые развиваются на фоне клинических проявлений избытка андрогенов, ожирения и бесплодия. Но что, если после устранения косметических дефектов, стабилизации менструальной функции и снижения веса не удастся поддержать стойкую овуляцию? Возможно ли, что рецидив СПЯ связан с отсутствием коррекции психического статуса и для длительной ремиссии требуется адекватный показатель ментального здоровья пациентки с учетом хронического течения заболевания? На эти вопросы пока нет однозначного ответа.

Известно, что среди больных СПЯ отмечается высокая распространенность различных пограничных психопатологических нарушений, таких как депрессивные, обсессивно-компульсивные нарушения, расстройства личности, генерализованное тревожное расстройство, социальные фобии, синдром дефицита внимания и гиперактивности, а также расстройства пищевого поведения. Расстройства психотического регистра (биполярные аффективные расстройства, шизофрения и другие) также чаще, чем в общей популяции, диагностируют у женщин с овариальной гиперандрогенией. Кроме того, высокая частота психопатологий может быть еще обусловлена как собственно гиперандрогенией, так и вторичными депрессивными и тревожными расстройствами, возникающими вследствие развития андрогенной дерматопатии (акне, гирсутизм, алопеция), ожирения, бесплодия, что, несомненно, стигматизирует женщин и снижает качество их жизни [42]. Активно изучается вопрос влияния хронического воспаления на развитие депрессивных расстройств, в том числе при СПЯ [43]. Психопатология может усугублять течение данного синдрома и затруднять лечение, особенно это касается ановуляторного бесплодия, которое иногда с трудом поддается коррекции даже с использованием вспомогательных репродуктивных технологий [44].

Интересен тот факт, что среди братьев и сестер больных СПЯ отмечают такой же высокий риск развития различных психических расстройств. Источником проблемы, по-видимому, является неблагоприятное воздействие андрогенов на формирование мозга во внутриутробном периоде. Возможно, гиперандрогения вызывает изменения в его структуре, что приводит к аномальным реакциям на стероидные гормоны. На экспериментальных моделях было показано, что при избытке мужских гормонов развивается так называемая «маскулинизация» мозга, которая способствует программированию соответствующих паттернов поведения в дальнейшем [45]. Возможно, раннее воздействие андрогенов на рецепторы в этом органе может необратимо его реорганизовать и привести к гиперактивности нейронов ГнРГ во взрослой жизни, что в итоге стимулирует избыточную секрецию ЛГ [46]. И тогда пациентка, генетически предрасположенная к определенным физиологическим процессам, в течение жизни реализует запрограммированный «андрогенный» сценарий.

Учитывая хроническое течение СПЯ, важным аспектом ведения женщин репродуктивного возраста является оценка качества жизни и психосоциального воздействия заболевания [47]. А. Rempert и соавт. про-

анализировали данные 14 рандомизированных контролируемых и 19 наблюдательных исследований, в которых изучили показатели качества жизни с помощью стандартизированных опросников до и после лечения синдрома, и сравнили с аналогичными значениями в контрольной группе [48]. Авторы заключили, что СПЯ по воздействию на качество жизни сопоставим и даже превосходит болезни сердца, сахарный диабет и рак молочной железы. После лечения улучшаются показатели, связанные с психическим здоровьем, бесплодием, сексуальной дисфункцией, ожирением, нарушением менструального цикла и гирсутизмом.

В недавней работе А. Adamczak и соавт. оценили опосредованное влияние *временной перспективы* на развитие депрессивных симптомов у пациенток с СПЯ с помощью стандартизированных опросников (шкала депрессии Бека BDI-II и опросник Зимбардо ZPTI) [49]. Временная перспектива — это совокупность представлений человека о своем психологическом будущем и прошлом, существующих в данный момент времени. Этот термин используют для описания позитивного и негативного отношения индивидуума к прошлому и будущему, а также гедонистического и фаталистического отношения к настоящему. Например, негативный взгляд на прошлое может сформировать пессимистическое и депрессивное отношение к настоящему или будущему. Исследователи заметили, что изменение параметров временной перспективы часто связано с развитием депрессивных симптомов. Опросник Зимбардо ZPTI позволяет проанализировать состояние пациенток по 4 шкалам: шкала положительного прошлого оценивает концентрацию на положительном прошлом; шкала негативного прошлого — концентрацию на негативном прошлом, т. е. размышлениях о неприятных воспоминаниях и неудачах; шкала гедонистического настоящего относится к сосредоточенности на сиюминутных удовольствиях независимо от последствий своих импульсивных действий; шкала будущего измеряет нацеленность на будущее, т. е. направленность на планирование, успех и последовательное осуществление своих жизненных целей. В исследовании с участием 83 больных и 65 здоровых женщин было обнаружено косвенное влияние депрессивных симптомов на СПЯ через позитивную перспективу будущего. Временная перспектива связана с психосоматическими симптомами синдрома, качеством жизни, стрессом и формированием ответственного поведения в отношении здоровья. Позитивная перспектива будущего влияет на осмысление молодой женщиной личных потребностей через осознание своей психосексуальности, в том числе благополучную реализацию репродуктивной функции (половая жизнь, создание семьи, рождение детей). Депрессивный настрой связан с тревогой ожидания будущего, негативным восприятием потенциальных партнеров, избегающим поведением в построении близких отношений из-за страхов ошибиться, разочароваться, получить душевную боль. Вероятно, негативное отношение к необходимости реализации в будущем личной жизни актуализирует психосоматические соотношения, тесно связанные с нарушениями психосексуального самовосприятия, отрицательно влияет на реализацию возможности привлечения благополучного партнера и тем самым угнетающе действует на репродуктивную систему.

Более того, клинические проявления гиперандрогении (акне, гирсутизм, алопеция) заставляют пациенток чувствовать себя менее привлекательными, что негативно сказывается на их психическом здоровье из-за снижения самооценки и физической удовлетворенности [50]. Работа междисциплинарной команды, включающей психотерапевта, клинического психолога, может помочь женщинам поддерживать самостоятельность и возможность повлиять на жизненную ситуацию, таким образом, подключение образовательных и терапевтических психотренингов является профилактическим мероприятием в развитии депрессивных расстройств, связанных с СПЯ, и повышает стрессоустойчивость.

Одним из подходов, который может улучшить психическое здоровье и качество жизни пациенток с овариальной гиперандрогенией, является КПТ. Оценка ее влияния на тревогу, депрессию и качество жизни была проведена S. Majidzadeh и соавт. среди 84 больных СПЯ, рандомизированных в основную группу и группу контроля [51]. Консультирование проводилось по 60–90 мин, всего 8 сеансов, еженедельно в группах по 5–7 человек, анализ психического статуса проведен с помощью опросников Бека и анкеты качества жизни PCOSQ. В группе КПТ показатели тревоги и депрессии оказались значимо ниже по сравнению с контролем, а средний балл качества жизни — выше. Подтверждение эффективности психотерапевтических методик у больных СПЯ продемонстрировали H. Dema и соавт., более того, они обнаружили динамические изменения в метилировании ДНК в периферической крови 4 генов: *COMT*, *FST*, *FKBP51* и *MAOA* [52]. Эпигенетические изменения, такие как метилирование ДНК, могут играть роль в развитии и прогрессировании патологической функции яичников и метаболических нарушений при овариальной гиперандрогении. Вероятно, эти эпигенетические процессы являются ответом на различные вмешательства, направленные на изменение факторов здоровья и образа жизни.

Конечно, нельзя игнорировать тот факт, что нефармакологические методы воздействия (модификация образа жизни, соблюдение принципов рационального питания и дозированные физические нагрузки) в большинстве случаев уже помогают контролировать течение СПЯ, особенно у пациенток с метаболическим фенотипом. Физические упражнения могут положительно сказываться не только на метаболических показателях, но и на ментальном здоровье больных, что было продемонстрировано I. Santos и соавт. в рандомизированном клиническом исследовании [53]. 23 молодых женщины с СПЯ были случайно распределены на 2 группы: в основной группе участницы занимались интенсивной физической активностью по 40–60 мин в день, 3 дня в неделю, в течение 12 нед с последующим полным прекращением тренировок в течение 30 дней, в группе контроля пациентки не занимались спортом. Оценку ментального здоровья провели с помощью опросника SF-36 и шкалы депрессии, тревоги и стресса (DASS-21) в 3 точках: 1) исходно; 2) после 12 нед занятий спортом; 3) после 30 дней отсутствия тренировок. В основной группе на протяжении всего периода нагрузок пациентки отмечали значимое улучшение показателей качества жизни: физических возможностей и общего восприятия здоровья, при этом выраженность симптомов тревоги и депрессии

значительно уменьшилась, но через 30 дней отсутствия тренировок показатели изменились в худшую сторону, а психический статус был крайне нестабильным. Из этого следует, что, когда практика физических нагрузок прерывается или прекращается, в организме нивелируются положительные адаптивные изменения уже через 4 нед. Это еще раз подтверждает необходимость соблюдения принципов поддержания здоровья пациентками с СПЯ на протяжении всей жизни.

В похожем исследовании R. Patten и соавт. пошли дальше и попытались выяснить, какая интенсивность нагрузки обеспечит лучший контроль психологических и физических показателей при овариальной гиперандрогении и избыточной массе тела у женщин с СПЯ [54]. Авторы сравнили интервальную тренировку высокой интенсивности и стандартную непрерывную тренировку средней интенсивности и обнаружили, что в первом случае значимо снизились показатели депрессии, тревоги и стресса, полученные с помощью опросников, а во втором — только показатели стресса. Это исследование подчеркивает потенциал высокоинтенсивных занятий спортом для улучшения психического здоровья и качества жизни и может быть оптимальной стратегией для уменьшения симптомов депрессии и тревоги.

Почему физические нагрузки приводят к столь значимым изменениям? Известна ассоциация между инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом и риском депрессии при СПЯ [55]. Вероятно, на фоне тренировок снижаются гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, повышается уровень секс-стероид-связывающего глобулина, «утилизируется» избыток андрогенов, т.е. нейтрализуются 2 основных патогенетических звена заболевания и, как следствие, восстанавливается менструальная и овуляторная функция, а пациентка становится более удовлетворенной своим внешним видом. Дополнительный вклад может оказывать серотонин, который усиленно вырабатывается при занятиях спортом [56].

С другой стороны, нет данных, как чрезмерные физические нагрузки в долговременной перспективе сказываются на психопатологических расстройствах, которые манифестировали до начала тренировок. Ведь, как известно, при ангедонии, апатии нет желания и сил заниматься физической активностью, именно поэтому могут нарушаться рекомендации соблюдать режим активных тренировок и здоровый образ жизни, и без лечения депрессивных расстройств это окажется малоэффективным. Кроме того, при длительной детренированности активные занятия спортом могут усугубить соматическое состояние в силу наличия сопутствующих ограничивающих заболеваний, и достичь высокого уровня тренированности будет проблематично.

Тогда коррекция психического статуса должна проводиться с использованием и психотерапии, и психофармакологической поддержки, что в теории должно восстановить менструально-овуляторную функцию и повысить стрессоустойчивость. На экспериментальных моделях было показано, что назначение амитриптилина — трициклического антидепрессанта улучшало морфологию и функцию яичников, а также эстральный цикл при СПЯ, индуцированном эстрадиол-валератом. Антидепрессант восстанавливал уровни

эстрадиола, тестостерона и прогестерона до нормы и повышал уровень ЛГ, хотя влияния на ФСГ не было зарегистрировано [57]. Похожее влияние амитриптилина на поликистозную структуру яичников было установлено в работах других авторов [58]. Хотя, как известно, сам амитриптилин необходимо назначать с осторожностью пациенткам с избыточной массой тела, так как в ряде случаев он может повышать аппетит и, следовательно, увеличивать вес. В связи с чем предпочтительнее выбирать тимоаналептики двойного и тройного действия современных поколений.

Таким образом, терапия СПЯ не должна ограничиваться только назначением гормональных препаратов; обязательным условием является включение в команду специалистов врача-психотерапевта и клинического психолога для оптимальной психофармакологической поддержки и психотерапевтической коррекции патологически искаженных когний пациентки в процессе психотерапии с целью повысить самооценку, улучшить качество жизни и нормализовать репродуктивную функцию.

ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ

ПНЯ — заболевание, при котором у женщин до 40 лет прекращается функция яичников, что сопровождается повышением уровня гонадотропинов, снижением уровня эстрогенов и в итоге приводит к аменорее, бесплодию и отдаленным последствиям для здоровья: раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний, остеопорозу, снижению когнитивных функций и общей ожидаемой продолжительности жизни. Для постановки диагноза требуется зарегистрировать повышение ФСГ более 25 МЕ/л дважды с разницей в месяц, можно обнаружить снижение количества антральных фолликулов по УЗИ, а также уровня антимюллерова гормона и эстрадиола [59]. Распространенность этой патологии составляет в среднем 3,5% в популяции, при этом в развивающихся странах она немного выше, чем в развитых, — 5,1%. Вероятно, это связано с худшими социально-экономическими условиями, состоянием индивидуального и общественного здоровья, затрудненным доступом к профилактическим медицинским услугам или информации [60].

Основные причины ПНЯ — это генетические аномалии, аутоиммунные процессы, тяжелые инфекции, ятрогенные факторы (хирургические вмешательства, лучевая/химиотерапия), семейные формы заболевания и идиопатические причины [59]. Среди генетических факторов наиболее часто встречаются хромосомные патологии (синдром ломкой X-хромосомы), дисгенезия гонад, синдром Шерешевского–Тернера. Однако в некоторых случаях у пациенток с ПНЯ обнаруживают аномальные эпигенетические изменения. К последним относятся метилирование ДНК, экспрессия некодирующих РНК и модификации гистонов. Эти процессы выполняют регулирующую функцию в отношении экспрессии генов и служат одним из ключевых факторов, влияющих на микроокружение яичников и развитие фолликулов, тогда как их аномалии нарушают созревание ооцитов [61]. Аутоиммунная патология как причина ПНЯ составляет 10,5% от общего числа случаев истощения яичников и включает аутоиммунные эндокринные (надпочечнико-

вая недостаточность, тиреоидит Хашимото и сахарный диабет 1-го типа) и неэндокринные расстройства (синдром Шегрена, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, воспалительное заболевание кишечника, рассеянный склероз, тяжелая миастения) [59]. Однако более чем в 50% случаев этиология заболевания неизвестна даже после тщательного обследования — это спонтанная или идиопатическая форма данной нозологии. Возможно ли, что именно психопатологические расстройства в этом случае будут пусковым фактором раннего истощения овариального резерва, и ПНЯ является классическим психосоматическим заболеванием, которое реализуется при наличии генетической предрасположенности или аномальных эпигенетических изменений у женщины?

Известно, что среди пациенток с ПНЯ высок риск депрессивных и тревожных расстройств. По данным мета-анализа, куда были включены 1316 участниц, отношение шансов (ОШ) для депрессии составило 3,33, 95% доверительный интервал (ДИ)=2,31–4,81, $p<0,001$; для тревоги — ОШ=4,89, 95% ДИ=3,28–7,30, $p<0,001$ [62]. Психические расстройства у женщин с ранним истощением овариального резерва часто остаются недиагностированными. Пациентки обычно обращаются по поводу бесплодия и проблем с менструальным циклом, игнорируя ментальные проблемы. К сожалению, иногда врачи склонны не признавать значимость психосоматических проблем этой когорты больных, что приводит к тому, что у трети из них пропускают диагноз тревожных или депрессивных расстройств средней или тяжелой степени. Психопатологические нарушения могут, в том числе, повлиять на фертильность и результаты лечения бесплодия. J. Ventura и соавт. обнаружили положительную корреляцию между психическим статусом и овариальной функцией у пациенток с ПНЯ [63]. Психосоциальное влияние этой нозологии может затронуть и партнеров-мужчин, что приводит к неадекватному восприятию болезни их жен. K. Chu и соавт. проанализировали показатели тревоги, депрессии и супружеских отношений у 52 мужчин в основной группе (ПНЯ) и 52 участников контрольной группы [64]. Мужчины из 1-й группы испытывали повышенный уровень тревоги и депрессии, а также меньше были удовлетворены супружескими отношениями в некоторых аспектах по сравнению с группой контроля. Многие партнеры не имели достоверной информации о заболевании их спутниц, что может быть результатом недостаточного консультирования со стороны врачей. Более того, их уровень понимания болезни коррелировал с тревогой ($r=0,64$; $p<0,01$), депрессией ($r=0,38$; $p<0,01$) и отношениями в целом ($r=0,28$; $p<0,05$). Таким образом, пациентка может испытывать дополнительную психоэмоциональную нагрузку в браке, что будет усугублять нарушения ее психического состояния. При этом не указывается, находились ли супруги пациенток с ПНЯ в тревожно-депрессивном статусе до брака, может, причина в искаженном выборе самих женщин в состоянии психического истощения.

Точная этиология тревожных и депрессивных расстройств у пациенток с ПНЯ пока неизвестна. Вероятно, здесь задействованы механизмы нейроэндокринной регуляции в оси гипоталамус-гипофиз-яичники, цитокины и психосоциальные стрессы. Избыточный выброс ФСГ

и снижение уровня эстрогенов непосредственно влияют на синтез, метаболизм и рецепторную активность в системе нейротрансмиттеров: 5-гидрокситриптамина, дофамина и норадреналина, что в итоге повышает риск развития депрессивных и тревожных нарушений у женщин в менопаузе [65]. Аналогичный процесс, возможно, идет и у больных ПНЯ. Еще один механизм патогенеза психопатологических расстройств может быть связан с уровнем трансформирующего фактора роста- β и гамма-интерферона. Была обнаружена их ассоциация с развитием раннего истощения овариального резерва и депрессивных расстройств, что можно объяснить иммунными нарушениями и активацией системы воспалительного ответа [66]. Другой немаловажной причиной аффективной патологии является психосоциальный стресс, который непосредственно взаимосвязан с infertility у пациенток. У женщин с бесплодием значительно чаще выявляют расстройства настроения, а у больных ПНЯ ситуация усугубляется тем, что манифестация преждевременного прекращения овариальной функции может произойти в очень молодом возрасте, когда пациентка даже не задумывалась о своих репродуктивных планах, что приводит к еще большему уровню стресса, усиливающегося на фоне общественной стигматизации infertility [67, 68]. Не стоит забывать о том, что психопатологические расстройства могут инициировать развитие аменореи и ухудшать овариальную функцию, как было рассмотрено выше (ФГА). Хронические негативные эмоции активируют ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники, что приводит к секреции большого количества кортизола, который подавляет пульсирующий ритм высвобождения ГнРГ [69]. Кроме того, психический стресс индуцирует синтез β -эндорфина в гипоталамусе и гипофизе, опосредованно влияя на выброс гонадотропинов, а те, в свою очередь, — на функцию яичников, что может привести к развитию ПНЯ. Поэтому на вопрос, являются ли психопатологические нарушения преморбидным фоном для идиопатической («психогенной») формы ПНЯ или сопутствуют начинающемуся эстроген-дефициту, нет однозначного ответа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Психосоциальные стрессы имеют множество неблагоприятных последствий для здоровья. Оценить негативный эффект пролонгированной психогении проблематично, так как отсутствуют объективные критерии. У женщин фенотипические маркеры хронического стресса включают нарушения менструального цикла, аменорею или бесплодие. Редкие полиморфизмы, которые контролируют развитие и/или функцию нейронов ГнРГ, могут способствовать приспособляемости репродуктивной оси к стрессовым факторам. ФГА является классическим психосоматическим заболеванием, когда соматическая болезнь провоцируется (обусловлена) психической патологией, расстройствами личности или психогенными факторами. При этом сопутствующие депрессивные и тревожные расстройства, часто диагностируемые у пациенток с СПЯ и ПНЯ, могут выступать как пусковой фактор в манифестации эндокринопатии, что позволяет отнести данные заболевания к психосоматическим. Поэтому междисциплинарная команда гинеколога и психиатра сможет улучшить индивидуальный терапевтический подход, основанный на таргетной терапии, и обеспечит репродуктивную реабилитацию пациенток с различными формами аменореи.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания №123021300169-4 «Эпигенетические предикторы и метаболомная составляющая аменореи различного генеза у женщин репродуктивного возраста», 2023–2025 гг.

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

1. Российское общество акушеров-гинекологов. *Клинические рекомендации. Аменорея*. — М.: Министерство здравоохранения РФ; 2021. [Rossijskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. *Klinicheskie rekomendacii. Amenoreja*. Moscow: Ministerstvo zdravooohranenija RF; 2021. (In Russ.)].
2. 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>
3. *Психосоматические расстройства в клинической практике, 2-е изд / Под ред. Смулевича А.Б.* — М.: МЕДпресс-информ; 2019. [Psikhosomaticheskie rasstroystva v klinicheskoy praktike, 2nd ed. Ed by Smulevich AB. Moscow: MEDpress-inform; 2019. (In Russ.)].
4. Berga SL, Marcus MD, Loucks TL, et al. Recovery of ovarian activity in women with functional hypothalamic amenorrhea who were treated with cognitive behavior therapy. *Fertil Steril*. 2003;80(4):976-981. doi: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)01124-5](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)01124-5)
5. Волель Б.А., Рагимова А.А., Бурчаков Д.И. и др. Стресс-зависимые нарушения менструального цикла // *Consilium Medicum*. — 2016. — Т. 18. — №6. — С. 8–13. [Volel BA, Ragimova AA, Burchakov DI, et al. Stress-related menstrual disorders. *Consilium Medicum*. 2016;18(6):8-13. (In Russ.)].
6. Prior JC. Adaptive, reversible, hypothalamic reproductive suppression: More than functional hypothalamic amenorrhea. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;(13):893889. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.893889>
7. Nattiv A, Loucks AB, Manore MM, et al. American College of Sports Medicine position stand. The female athlete triad. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(10):1867-1882. doi: <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e318149f111>
8. 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>
9. Pedreira CC, Maya J, Misra M. Functional hypothalamic amenorrhea: Impact on bone and neuropsychiatric outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;(13):953180. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.953180>
10. Bonazza F, Politi G, Leone D, et al. Psychological factors in functional hypothalamic amenorrhea: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;(14):981491. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.981491>

11. Бобров А.Е., Ильина Н.А. Психические расстройства у женщин, страдающих частыми формами вторичной аменореи: нозографическая структура и психологические маркеры // *Российский психиатрический журнал*. — 2022. — №5. — С. 74-83. [Bobrov AE, Il'ina NA. Mental disorders in women suffering from frequent forms of secondary amenorrhea: nosographic structure and psychological markers. *Russian Journal of Psychiatry*. 2022;(5):74-83. (In Russ.).]
12. Pruneti C, Guidotti S. Cognition, behavior, sexuality, and autonomic responses of women with hypothalamic amenorrhea. *Brain Sci*. 2022;12(11):1448. doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci12111448>
13. Misra M, Katzman DK, Estella NM, et al. Impact of physiologic estrogen replacement on anxiety symptoms, body shape perception, and eating attitudes in adolescent girls with anorexia nervosa: data from a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(8):e765-e771. doi: <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08365>
14. Baskaran C, Cunningham B, Plessow F, et al. Estrogen replacement improves verbal memory and executive control in oligomenorrheic/Amenorrheic athletes in a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(5):e490-e497. doi: <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10544>
15. Baskaran C, Plessow F, Ackerman KE, et al. A cross-sectional analysis of verbal memory and executive control across athletes with varying menstrual status and non-athletes. *Psychiatry Res*. 2017;(258):605-606. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.12.054>
16. Lawson EA, Donoho D, Miller KK, et al. Hypercortisolemia is associated with severity of bone loss and depression in hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4710-4716. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1046>
17. 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>
18. 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/NEJM19850523122103>
19. Лазарев А.М., Безуглов Э.Н., Барскова Е.М., Русанов М.О. Влияние интенсивных занятий бегом на менструальную функцию взрослых полупрофессиональных бегуний // *Проблемы репродукции*. — 2021. — Т. 27. — №4. — С. 91-96. [Lazarev AM, Bezuglov EN, Barskova EM, Rusanov MO. Effects of intense running on menstrual function in semi-professional adult runners. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(4):91-96. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.17116/repro20212704191>
20. Bethea CL, Phu K, Reddy AP, Cameron JL. The effect of short moderate stress on the midbrain corticotropin-releasing factor system in a macaque model of functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril*. 2013;100(4):1111-1121. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.05.052>
21. 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>
22. Delaney A, Burkholder AB, Lavender CA, et al. Increased burden of rare sequence variants in GnRH-associated genes in women with hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):e1441-e1452. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa609>
23. Cangiano B, Sweet DS, Quinton R, Bonomi M. Genetics of congenital hypogonadotropic hypogonadism: peculiarities and phenotype of an oligogenic disease. *Hum Genet*. 2021;140(1):77-111. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02147-1>
24. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress*. 2017;20(5):476-494. doi: <https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1369523>
25. Gan Y, Chen Y, Han X, et al. Neuropeptide Y Gene x Environment Interaction Predicts Resilience and Positive Future Focus. *Appl Psychol Health Well Being*. 2019;11(3):438-458. doi: <https://doi.org/10.1111/aphw.12162>
26. Meczekalski B, Genazzani AR, Genazzani AD, et al. Clinical evaluation of patients with weight loss-related amenorrhea: neuropeptide Y and luteinizing hormone pulsatility. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22(5):239-243. doi: <https://doi.org/10.1080/14767050600761992>
27. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P. Brain-derived neurotrophic factor: A key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. *Front Cell Neurosci*. 2019;(13):363. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00363>
28. Podfigurna-Stopa A, Casarosa E, Luisi M, et al. Decreased plasma concentrations of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with functional hypothalamic amenorrhea. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(9):817-820. doi: <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.813472>
29. Koyssombat K, Dhillon WS, Abbata A. Assessing hypothalamic pituitary gonadal function in reproductive disorders. *Clin Sci (Lond)*. 2023;137(11):863-879. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20220146>
30. Argente J, Dunkel L, Kaiser UB, et al. Molecular basis of normal and pathological puberty: from basic mechanisms to clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(3):203-216. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00339-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00339-4)
31. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008;358(7):709-715. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073443>
32. 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>
33. Meczekalski B, Niwczyk O, Bala G, Szeliga A. Stress, kisspeptin, and functional hypothalamic amenorrhea. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;(67):102288. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102288>
34. Jayasena CN, Nijher GM, Chaudhri OB, et al. Subcutaneous injection of kisspeptin-54 acutely stimulates gonadotropin secretion in women with hypothalamic amenorrhea, but chronic administration causes tachyphylaxis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4315-4323. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0406>
35. Jayasena CN, Nijher GM, Abbata A, et al. Twice-weekly administration of kisspeptin-54 for 8 weeks stimulates release of reproductive hormones in women with hypothalamic amenorrhea. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88(6):840-847. doi: <https://doi.org/10.1038/clpt.2010.204>
36. Jayasena CN, Abbata A, Veldhuis JD, et al. Increasing LH pulsatility in women with hypothalamic amenorrhea using intravenous infusion of Kisspeptin-54. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):E953-961. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1569>
37. Abbata A, Eng PC, Phylactou M, et al. Kisspeptin receptor agonist has therapeutic potential for female reproductive disorders. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6739-6753. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI139681>
38. Бондаренко К.Р., Казанцева В.Д., Доброхотова Ю.Э. Функциональная гипоталамическая аменорея в практике клинициста: лечебно-диагностические особенности // *Акушерство и гинекология*. — 2022. — №5. — С. 149-156. [Bondarenko KR, Kazantseva VD, Dobrokhotova YuYe. Functional hypothalamic amenorrhea in clinical practice: medical and diagnostic features. *Obstetrics and gynecology*. 2022;(5):149-156. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2022.5.149-156>
39. Padda J, Khalid K, Hitawala G, et al. Depression and its effect on the menstrual cycle. *Cureus*. 2021;13(7):e16532. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.16532>
40. Чернуха Г.Е., Гусев Д.В., Табеева Г.И., Прилуцкая В.Ю. Современные принципы терапии функциональной гипоталамической аменореи // *Акушерство и гинекология*. — 2018. — №6. — С. 11-17. [Chernukha GE, Gusev DV, Tabeeva GI, Prilutskaya PVu. Current principles of therapy for functional hypothalamic amenorrhea. *Obstetrics and gynecology*. 2018;(6):11-17. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2018.6.11-17>
41. Chernukha GE, Gusev DV, Tabeeva GI, Prilutskaya PVu. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19-25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>
42. Zaks N, Batuuure A, Lin E, et al. Association between mental health and reproductive system disorders in women: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023;6(4):e238685. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.8685>
43. Ушакова В.М., Морозова А.Ю., Резник А.М., и др. Молекулярно-биологические аспекты депрессивных состояний: современный взгляд на проблему // *Молекулярная биология*. — 2020. — Т. 54. — №5. — С. 725-749. [Ushakova VM, Morozova AYU, Reznik AM, et al. Molekulyarno-biologicheskie aspekty depressivnykh sostoyaniy: sovremennyy vzglyad na problem. *Molekulyarnaya biologiya*. 2020;(54):725-749. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.31857/S0026898420050110>

44. Hu R, Geng Y, Huang Y, et al. New insights into the interaction between polycystic ovary syndrome and psychiatric disorders: A narrative review. *Int J Gynecol Obstet.* 2023;54(5):725-749. doi: <https://doi.org/10.1002/ijgo.14988>
45. Wallen K. Hormonal influences on sexually differentiated behavior in nonhuman primates. *Front Neuroendocrinol.* 2005;26(1):7-26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2005.02.001>
46. Moore AM, Campbell RE. Polycystic ovary syndrome: Understanding the role of the brain. *Front Neuroendocrinol.* 2017;46(5):1-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.05.002>
47. Teede HJ, Tay CT, Laven J, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril.* 2023;120(4):767-793. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.07.025>
48. Rempert AN, Sarria I, Standeven LR, et al. A systematic review of the psychosocial impact of polycystic ovarian syndrome before and after treatment. *Reprod Sci.* 2023;120(4):767-793. doi: <https://doi.org/10.1007/s43032-023-01285-x>
49. Adamczak A, Plotek W, Głowińska A, et al. Time perspective as a mediator of depressive symptoms in patients with polycystic ovary syndrome. *Healthcare (Basel).* 2023;11(7):993. doi: <https://doi.org/10.3390/healthcare11070993>
50. Brutocao C, Zaiem F, Alsawas M, et al. Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2018;62(2):318-325. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1692-3>
51. Majidzadeh S, Mirghafourvand M, Farvareshi M, Yavarikia P. The effect of cognitive behavioral therapy on depression and anxiety of women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry.* 2023;23(1):332. doi: <https://doi.org/10.1186/s12888-023-04814-9>
52. Dema H, Videtič Paska A, Kouter K, et al. Effects of mindfulness-based therapy on clinical symptoms and DNA methylation in patients with polycystic ovary syndrome and high metabolic risk. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45(4):2717-2737. doi: <https://doi.org/10.3390/cimb45040178>
53. Santos IK, Pichini GS, Daniel C, et al. Effects of high-intensity interval training in combination with detraining on mental health in women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. *Front Physiol.* 2022;13(2):318-325. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.948414>
54. Patten RK, McIlvenna LC, Moreno-Asso A, et al. Efficacy of high-intensity interval training for improving mental health and health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome. *Sci Rep.* 2023;13(1):3025. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29503-1>
55. Greenwood EA, Pasch LA, Cedars MI, et al. Insulin resistance is associated with depression risk in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;110(1):27-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.009>
56. Irandoust K, Taheri M. Effect of a high intensity interval training (HIIT) on serotonin and cortisol levels in obese women with sleep disorders. *Women Health Bull.* 2018;(6):1-5. doi: <https://doi.org/10.5812/whb.83303>
57. Li X, Wang S, Zhang L, et al. Amitriptyline plays important roles in modifying the ovarian morphology and improving its functions in rats with estradiol valerate-induced polycystic ovary. *Arch Pharm Res.* 2019;42(4):344-358. doi: <https://doi.org/10.1007/s12272-015-0573-z>
58. Alkan I, Kaplan S. An investigation of the potential effects of amitriptyline on polycystic ovary syndrome induced by estradiol valerate. *Histochem Cell Biol.* 2023;160(1):27-37. doi: <https://doi.org/10.1007/s00418-023-02188-3>
59. Rebar RW, Keator CS. Expanding our knowledge of premature ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 2021;115(2):328-329. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.09.145>
60. Li M, Zhu Y, Wei J, et al. The global prevalence of premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric.* 2023;26(2):95-102. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2022.2153033>
61. Hu M, Yeh YH, Munakata Y, et al. PRC1-mediated epigenetic programming is required to generate the ovarian reserve. *Nat Commun.* 2022;13(1):4510. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31759-6>
62. Xi D, Chen B, Tao H, et al. The risk of depressive and anxiety symptoms in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Arch Womens Ment Health.* 2023;26(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.1007/s00737-022-01289-7>
63. Ventura JL, Fitzgerald OR, Koziol DE, et al. Functional well-being is positively correlated with spiritual well-being in women who have spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril.* 2007;87(3):584-590. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.07.1523>
64. Chu K, Wang Y, He Y, et al. The psychosocial impact of premature ovarian insufficiency on male partners and their perceptions of the disease. *Psychol Health Med.* 2021;26(10):1248-1257. doi: <https://doi.org/10.1080/13548506.2020.1810717>
65. Gordon JL, Eisenlohr-Moul TA, Rubinow DR, et al. Naturally occurring changes in estradiol concentrations in the menopause transition predict morning cortisol and negative mood in perimenopausal depression. *Clin Psychol Sci.* 2016;4(5):919-935. doi: <https://doi.org/10.1177/2167702616647924>
66. Liu J, Huang X, Cao X, et al. Serum biomarker analysis in patients with premature ovarian insufficiency. *Cytokine.* 2020;126(2):154876. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154876>
67. Yusuf L. Depression, anxiety and stress among female patients of infertility: A case control study. *Pak J Med Sci.* 2016;32(6):1340-1343. doi: <https://doi.org/10.12669/pjms.326.10828>
68. Golezar S, Keshavarz Z, Ramezani Tehrani F, Ebadi A. An exploration of factors affecting the quality of life of women with primary ovarian insufficiency: a qualitative study. *BMC Womens Health.* 2020;20(1):163. doi: <https://doi.org/10.1186/s12905-020-01029-y>
69. Zefferino R, Di Gioia S, Conese M. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain Behav.* 2021;11(2):e01960. doi: <https://doi.org/10.1002/brb3.1960>

Рукопись получена: 11.09.2023. Одобрена к публикации: 22.09.2023. Опубликовано online: 31.12.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Абсатарова Юлия Сергеевна**, к.м.н. [Yulia S. Absatarova, MD, PhD]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0696-5367>; e-mail: korsil2008@yandex.ru

Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru
Евсеева Юлия Сергеевна [Yulia S. Evseeva]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8189-1384>;
e-mail: evseeva.julia09@yandex.ru

Зеленкова-Захарчук Татьяна Анатольевна, к.м.н. [Tatyana A. Zelenkova-Zakharchuk, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9075-8856>; e-mail: tazach@mail.ru

Шереметьева Екатерина Викторовна, к.м.н. [Ekaterina V. Sheremetyeva, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0254>; SPIN-код: 9413-5136; e-mail: s1981k@yandex.ru

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

Михеев Роберт Константинович [Robert K. Mikheev, MD, resident]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5826-3186>;
SPIN-код: 9767-8468; e-mail: iceberg1995@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Абсатарова Ю.С., Андреева Е.Н., Евсеева Ю.С., Зеленкова-Захарчук Т.А., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р., Михеев Р.К. Эндокринные и психосоматические нарушения у пациенток с аменореей // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №6. — С. 121-131. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13366>

TO CITE THIS ARTICLE:

Absatarova YS, Andreeva EN, Evseeva YS, Zelenkova-Zakharchuk TA, Sheremetyeva EV, Grigoryan OR, Mikheev RK. Endocrine and psychosomatic disorders in patients with amenorrhea. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(6):121-131. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13366>