

# Особливості гормонального гомеостазу жінок з функціональною гіпоталамічною аменореєю та передчасною недостатністю яєчників, спричинених посттравматичним стресовим розладом

О. Г. Горбатюк, А. П. Григоренко, А. С. Шатковська, О. В. Васків, О. Х. Герич, А. І. Петраш  
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України

Посттравматичний стресовий розлад може спричинити тяжку та тривалу аменорею у жінок. Із початком війни в Україні відзначається збільшення звернень жінок-військовослужбовиць та жінок-переселенок по медичну допомогу саме з цією проблемою.

**Мета дослідження:** комплексне вивчення особливостей рівнів гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової осі та гормону стресу – кортизолу, а також аналіз наявності автоантитіл до тканини яєчника у жінок з вторинною аменореєю, спричиненою посттравматичним стресовим розладом.

**Матеріали та методи.** За допомогою імуноферментного аналізу проведено дослідження рівнів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкових гормонів (фолікулостимулювальний гормон (ФСГ), лютеїнізуючий гормон (ЛГ), пролактин, естрадіол, прогестерон, вільний тестостерон та антимюллерів гормон – АМГ), а також кортизолу (сечі), автоантитіл до тканини яєчника у 54 жінок-військовослужбовиць та жінок-переселенок з аменореєю, спричиненою посттравматичним стресовим розладом (основна група). У 35 (64,8%) жінок (1-а підгрупа) діагностовано функціональну гіпоталамічну аменорею (ФГА), у 19 (35,2%) пацієнток (2-а підгрупа) – передчасну недостатність яєчників (ПНЯ). До контрольної групи увійшли 23 жінки репродуктивного віку (18–37 років), які перебували у стані психологічного комфорту та не мали порушень менструального циклу.

**Результати.** У результаті дослідження у жінок з ФГА виявили достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження рівня усіх гіпофізарно-яєчничкових гормонів, крім вільного тестостерону та АМГ. У пацієнток із ПНЯ отримали збільшення рівня гіпофізарних гормонів та зниження рівня естрадіолу у 2,2 раза, прогестерону – у 3,9 раза та АМГ – у 21,0 раза щодо контрольної групи.

Привертає на себе увагу нетипове для ПНЯ збільшення рівня пролактину в 1,5 раза щодо показника групи контролю. Виявили наявність автоантитіл у групі з ПНЯ у 26,3% випадків (у групі жінок з ФГА лише у 2,9% випадків;  $p < 0,05$ ), що може бути проявом полігландулярного аутоімунного синдрому.

В обох обстежених підгрупах основної групи спостерігалось вірогідне підвищення рівня кортизолу у добовій сечі (у 2,0 раза – 1-а підгрупа та у 2,1 раза – 2-а підгрупа порівняно з контролем), що свідчить про стресогенну дисфункцію надниркових залоз.

**Висновки.** Посттравматичний стресовий розлад може мати незворотний патологічний вплив на репродуктивну систему жінок. У жінок зі стресогенною функціональною гіпоталамічною аменореєю фіксують глибоке пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової осі при збереженні фолікулярного апарату яєчників.

У жінок з передчасною недостатністю яєчників (ПНЯ) на фоні тривалого стресу відбувається різке виснаження оваріального резерву яєчників. Наявність автоантитіл до тканини яєчника свідчить про залучення імунної системи у патогенетичний ланцюг розвитку аменореї, тяжкість ураження та більш високу швидкість процесу атрезії фолікулів у випадку з ПНЯ.

**Ключові слова:** посттравматичний стресовий розлад, функціональна гіпоталамічна аменорея, передчасна недостатність яєчників.

## Features of hormonal homeostasis in women with functional hypothalamic amenorrhea and premature ovarian insufficiency caused by posttraumatic stress disorder.

О. Н. Horbatiuk, А. Р. Hryhorenko, А. S. Shatkovska, О. V. Vaskiv, О. Н. Gerych, А. I. Petrash

Posttraumatic stress disorder can cause severe and prolonged amenorrhea in women. Since the beginning of the war in Ukraine, there has been an increased number of visits for the medical care of female military servicewomen and displaced women with this problem.

**The objective:** to perform a comprehensive study of the characteristics of the hormonal levels of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis and the stress hormone cortisol, as well as to analyze the presence of autoantibodies to ovarian tissue in women with secondary amenorrhea caused by posttraumatic stress disorder.

**Materials and methods.** The levels of hypothalamic-pituitary-ovarian hormones (follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin, estradiol, progesterone, free testosterone and anti-Mullerian hormone (AMH), as well as

cortisol (urine), autoantibodies to ovarian tissue from 54 military servicewomen and displaced women with amenorrhea caused by posttraumatic stress disorder (main group). 35 (64.8%) women (the 1st subgroup) were diagnosed with functional hypothalamic amenorrhea (FHA), 19 (35.2%) patients (the 2nd subgroup) were diagnosed with premature ovarian failure (POF). The control group included 23 women of reproductive age (18–37 years), who were in a state of psychological comfort and had no menstrual cycle disorders.

**Results.** As a result of the study, a significant ( $p < 0.05$ ) decrease of all pituitary-ovarian hormones was found in women with FHA, except for free testosterone and AMH. In patients with POF, there was an increased concentration of pituitary hormones and a decreased amount of estradiol by 2.2 times, progesterone by 3.9 times, and AMH by 21.0 times compared to the control group. A 1.5-fold increase in prolactin level in patients with POF compared to the indicator of the control group is noteworthy. The presence of autoantibodies in the group with POF was detected in 26.3% of cases (in the group of women with FHA – only in 2.9% of cases;  $p < 0.05$ ), which may be a manifestation of polyglandular autoimmune syndrome.

In both examined subgroups of the main group, a probable increased cortisol concentration in daily urine was determined (by 2.0 times in the 1st subgroup and by 2.1 times in the 2nd subgroup compared to the control), which indicates a stressogenic dysfunction of the adrenal glands.

**Conclusions.** Posttraumatic stress disorder can have an irreversible pathological effect on the reproductive system of women. In women with stressogenic functional hypothalamic amenorrhea there is a deep depression of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis with preserving the follicular ovarian apparatus.

In women with premature ovarian failure (POF) with long-term stress, there is a sharp depletion of the ovarian reserve. The presence of autoantibodies to ovarian tissue indicates the involvement of the immune system in the pathogenetic chain of development of amenorrhea, the severity of the lesion and the higher speed of the follicle atresia process by POF.

**Keywords:** *posttraumatic stress disorder, functional hypothalamic amenorrhea, premature ovarian failure.*

Кількість та тривалість збройних військових конфліктів у світі зростає рік від року. Жертвами війни є не лише військові, але й цивільні, зокрема – жінки. У 2014 р. на Сході України розпочався збройний конфлікт, у результаті якого збільшилась кількість звернень по спеціалізовану гінекологічну допомогу жінок військовослужбовиць, а також цивільних жінок, які були переселені із району бойових дій на мирні території. З початком війни в Україні 24.02.2022 р. кількість цих звернень збільшилась у рази.

Вивчення посттравматичних стресових порушень, які виникають у мирного населення та військовослужбовців під час бойових дій, проводили здебільшого неврологи та психіатри різних країн. Висновки цих досліджень свідчать про значну глибину, тривалість і незворотність медико-соціальних наслідків для населення. Дані наукової літератури свідчать, що 42–50% жінок, які пережили екстремальні стресові ситуації, мають психоневрологічні розлади [10, 20, 26].

Особливістю перенесених стресів і сильних емоційних переживань є те, що через центральну нервову систему (ЦНС), яка є найвищим координаційним центром у системі кора–гіпоталамус–гіпофіз–яєчники, вони впливають на функцію яєчників і репродуктивну систему у цілому, спричинюючи аменорею, аномальні маткові кровотечі та інші порушення [4, 6, 10].

Вторинну аменорею діагностують приблизно у 3–5% зрілого жіночого населення. У структурі вторинної аменореї 25–35% займає функціональна гіпоталамічна аменорея (ФГА), що робить її найчастішою причиною вторинної аменореї у нашій популяції [3, 7, 9]. Наразі також спостерігається збільшення виявлення такої патології, як передчасна недостатність яєчників (ПНЯ), частота якої серед жінок зазвичай не перевищує 1% [2, 29, 30].

Довгий час не було зрозуміло, за допомогою якого нейротрансмітера кора головного мозку впливає на цирхоральний режим виділення гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) у гіпоталамусі. На сьогодні доведено, що у супраоптичній ділянці та аркуатному ядрі гіпоталамуса синтезуються кіспептини (KISS1

та KISS1R), які сприяють вивільненню та циклічній секреції ГнРГ. Стимулюючи секрецію ГнРГ, KISS1 стимулює секрецію фолікулостимулювального гормону (ФСГ) та лютеїнізуючого гормону (ЛГ) у гіпофізі. В-нейрокінінові та динорфінові нейрони відіграють основну роль у синтезі кіспептинів [1, 22, 28].

Нейрони з нейромедіатором «нейрокінін В» відповідають за стимуляцію секреції кіспептину та відповідно за подальшу індукцію вивільнення ГнРГ. Навпаки, динорфінові нейрони чинять інгібуючу дію, пригнічуючи секрецію кіспептину, що своєю чергою пригнічує пульсацію ГнРГ. Стрес зумовлює вивільнення динорфінів через кортикотропний рилізінг-фактор та подальшу активацію К-опіоїдних рецепторів у різних ділянках мозку, які беруть участь у формуванні емоцій [14, 21, 24].

Маса тіла також має відношення до синтезу кіспептинів. Відомо, що лептин та інсуліноподібний фактор росту-1 стимулюють експресію гена KISS1, а грелін, секреція якого збільшується у стані стресу, інгібує її [1, 16, 22].

Нейрокінінові та динорфінові нейрони також експресують рецептори естрадіолу- $\alpha$  та рецептори прогестерону. Це дозволяє їм діяти як центральний регулятор системного зворотного зв'язку для репродуктивної системи. Завдяки цим рецепторам, стероїди яєчників можуть модулювати експресію KISS1 на рівні гіпоталамуса. Своєю чергою кіспептин відповідає за пульсівне вивільнення ГнРГ. Кіспептин чинить суттєву стимулювальну дію, необхідну для того, щоб зумовлювати передовуляторний пік ЛГ, який є важливим компонентом овуляції. Дія кіспептину щодо репродукції поширюється до рівня яєчників. Кіспептин впливає на такі процеси, як стероїдогенез, дозрівання фолікулів, овуляція і старіння яєчників [1, 12, 24, 31].

Під дією стресу відбувається активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної нейроендокринної осі [17]. Зокрема, збільшується утворення кортикотропного рилізінг-гормону (КРГ) гіпоталамусом і адренкортикотропного гормону (АКТГ) гіпофізом. Під дією АКТГ посилено стимулюються надниркові

залози і збільшується кількість кортизолу. Уведення як периферійних глюкокортикоїдів, так і центрально-го АКТГ призводить до пригнічення кіссептинових нейронів, а отже – і ГнРГ [25].

Дія гострого і хронічного стресу підвищує експресію рецепторів гонадотропін-інгібуючого гормону (ГнГ) у гіпоталамусі. Це, знову ж таки, призводить до порушення регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі. Крім того, рецептори глюкокортикоїдів були виявлені на поверхні нейронів ГнГ. Отже, і кіссептин, і ГнГ опосередковують інгібуючу дію кортикостероїдів на репродуктивну вісь людини при стресових ситуаціях [10, 12, 17].

Доведено, що під час сильного психоемоційного перенапруження чи стресу у ЦНС синтезуються ендогенні опіати. Унаслідок збільшення їхнього вмісту та водночас зменшення вмісту дофаміну посилюється секреція пролактину (ПРЛ), який також є гормоном стресу [33]. Висока концентрація ПРЛ пригнічує секрецію гонадотропних гормонів гіпофіза та врешті-решт призводить до зменшення синтезу естрогенів і прогестерону у яєчниках, що є причиною порушень менструального циклу, аменореї, безпліддя, дисгормональних захворювань грудної залози, раннього виснаження яєчників [10, 18, 29].

Мутації у genaх, що регулюють онтогенез та дію ГнРГ, включаючи KAL1, FGFR1, PROKR2, GNRHR, можуть зумовлювати індивідуальну чутливість до дії стресора [17]. Симпатична нервова система та гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникова нейроендокринна вісь діятимуть разом, вивільняючи норадреналін (НА). НА може пригнічувати транскрипцію генів противірусного інтерферону I типу та активувати транскрипцію генів прозапальної імунної відповіді, зокрема IL-1 $\beta$  та фактор некрозу пухлин. IL-1 $\beta$  індукуює синтез простагландинів, активацію нейтрофільних гранулоцитів, T- і B-клітин та вироблення антитіл. Кортизол може поляризувати CD4+ T-клітини у бік субпопуляції T-хелперів (Th) 2-го типу. Така поляризація зроби́ть організм більш уразливим до інфекційних та аутоімунних захворювань, а також менш сприйнятливим до раку [33].

Однак на сьогодні недостатньо вивчені етіопатогенетичні ланки стресозалежного гормонального ланцюга, що завершується аменореєю. Зокрема, не зрозумілими є шляхи реалізації хронічного стресу на рівні органів-мішеней: чому в одних жінок тривалий стрес призводить до ФГА, а в інших до ПНЯ?

**Мета дослідження:** комплексне вивчення рівнів гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі та гормону стресу – кортизолу, рівня антиоваріальних аутоантитіл IgG, а також виявлення ультразвукових особливостей стану ендометрія та яєчників у жінок з вторинною аменореєю, що розвинулась на тлі посттравматичних стресових розладів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Виконано проспективне дослідження у 54 жінок, які протягом останніх п'яти років звертались по медичну допомогу зі скаргами на відсутність менструації тривалістю від 4 міс (основна група). Із них: жінки-пе-

реселенки – 43 (79,6%) особи та жінки-військовослужбовиці – 11 (20,4%) осіб. Усі пацієнтки знаходились у віці 19–36 років. Середній вік жінок становив 27,1 $\pm$ 8,9 року. В анамнезі у всіх пацієнток спостерігалися явища тривалого (1–6 міс) психоемоційного чи/та фізичного виснаження.

На підставі результатів дослідження рівнів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникових гормонів і даних ультразвукового дослідження (УЗД) пацієнток основної групи рандомізували на дві підгрупи:

- 1-а підгрупа – 35 (64,8%) жінок з ФГА,
- 2-а підгрупа – 19 (35,2%) пацієнток з ПНЯ.

Усім пацієнткам лікарями первинної ланки встановлено діагноз посттравматичного стресового розладу на підставі Наказу МОЗ України № 121 від 23.02.2016 р. та рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (2016 р.) [32].

Для встановлення діагнозу ПНЯ користувались рекомендаціями Європейського товариства репродукції людини і ембріології (2015 р.) [31], а для діагностики ФГА – практичною настановою Американського товариства репродуктивної медицини, Європейського товариства ендокринології та Педіатричного ендокринного товариства (2017 р.) [9].

Критерієм виключення із дослідження були: аменорея гіпофізарного походження, органічна та генетична патологія репродуктивної системи, патологія щитоподібної залози, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) та явища андрогенізму у жінок, наявність фізіологічної аменореї, спадкової схильності до передчасного виснаження функції яєчників та ятрогенного чинника.

До контрольної групи увійшли 23 жінки репродуктивного віку (18–37 років), які перебували у стані психологічного комфорту та не мали порушень менструального циклу. Середній вік жінок контрольної групи становив 27,3 $\pm$ 8,3 року.

Рівень гормонів у плазмі крові визначали радіоімунним методом за допомогою наборів тест-систем «ELISA» фірми DRG International Inc. (USA). Досліджували такі гормони: ЛГ, ФСГ, антимюллерів гормон (АМГ), пролактин, естрадіол, прогестерон, вільний тестостерон. Вільний кортизол (добова сеча) визначали цим самим методом за допомогою набору тест-систем «ELISA».

У контрольній групі жінок (зі збереженим менструальним циклом) гормональні дослідження проводили у ранній фолікулярній фазі (2–4-й день циклу). Рівні таких гормонів, як АМГ, пролактин, кортизол, не мають коливань відповідно до менструального циклу, однак для зручності обстежуваних жінок вміст цих гормонів визначали разом з іншими на 2–4-й день менструального циклу.

Наявність антитіл IgG до тканини яєчника визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-систем «EUROIMMUN» (Німеччина).

УЗД внутрішніх статевих органів проводили за стандартною методикою, яка, в тому числі, включала вимірювання товщини ендометрія та підрахунок кількості антральних фолікулів діаметром 2–10 мм. У жінок контрольної групи зі збереженим менструальним

циклом УЗД виконували у ранній фолікулярній фазі циклу (по закінченню менструації).

У ході клінічного обстеження жінок проводили визначення індексу маси тіла (ІМТ) за формулою  $ІМТ = m/h^2$ , де  $m$  – це маса тіла у кілограмах, а  $h$  – зріст у метрах.

Аналіз отриманих даних проводили за допомогою програми «STATISTICA 5.5» (ЦНІТ Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, ліцензія NoAXXR910A374605FA). Для порівняння кількісних даних використовували непараметричний критерій Вілкоксона для парних вибірок. Якщо різниця була виявлена, виконували попарні порівняння груп за допомогою критерію Манна-Уїтні. Відмінності визнавали достовірними при рівнях значущості  $p < 0,05$ .

*Дотримання етичних аспектів*

Усі гормональні дослідження у жінок були проведені на базі Хмельницького міського перинатального центру та Хмельницького військового шпиталю. Дослідження відбувалось у рамках лікувально-діагностичного процесу і проведено відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальної декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)». Письмову згоду жінок з досліджуваних груп на участь у дослідженні отримано. Роботу схвалено комітетом з питань біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (протокол № 2 від 13.02.2023 р.).

Проведене дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова «Встановлення факторів ризику, діагностичних критеріїв, особливостей клінічного перебігу, профілактики та прогнозування акушерсько-гінекологічної та онкогінекологічної патології у жінок різних вікових груп» (№ 0115U005818).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Серед жінок з ФГА 12 (34,3%) пацієнок інформували про наявність епізодів порушень менструального циклу в анамнезі (альгодисменореї, менорагії, нерегулярні менструації), у 23 (65,7%) жінок попередніх порушень виявлено не було. Серед жінок з ПНЯ у 8 (42,1%) пацієнок фіксували попередні порушення менструального циклу, а в 11 випадках (57,9%) таких порушень не було. Жінки контрольної групи у 4 (17,4%) випадках свідчили про порушення

менструального циклу у минулому, а у 19 (82,6%) випадках анамнез не був обтяжений гінекологічною патологією.

Отже, жінки обох підгруп основної групи достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізнялись між собою та порівняно з контролем за даними гінекологічного анамнезу.

Жінки обох підгруп основної групи також мали вірогідні відмінності між собою та порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ) щодо ІМТ. У групі з ФГА кількість жінок з  $ІМТ < 18,5$  кг/м<sup>2</sup> становила 11 (31,4%), тоді як у групі з ПНЯ їхня кількість становила 3 (15,8%).  $ІМТ > 30$  кг/м<sup>2</sup> фіксували у 2 (5,7%) жінок з ФГА та у 3 (15,8%) – із ПНЯ. У всіх жінок групи контролю ІМТ був у межах норми.

Про надмірне фізичне навантаження протягом тривалого часу інформували 12 (34,3%) жінок із групи ФГА та 7 (36,8%) пацієнок із групи ПНЯ ( $p > 0,05$ ). У жінок контрольної групи надмірних фізичних навантажень в анамнезі не було. Тобто достовірну різницю спостерігали між основною групою та контролем ( $p < 0,05$ ).

Клінічно у 31 (88,6%) жінки 1-ї підгрупи крім відхилень у репродуктивній сфері були виявлені психоемоційні порушення (розлади сну, дратівливість, тривожність, зниження концентрації і уваги та ін.). У 13 (68,4%) жінок 2-ї підгрупи спостерігали лише психоемоційні порушення, у 5 (26,3%) виявили і психоемоційні і вегетосудинні порушення (припливи, переважно у нічний час). У жінок групи контролю психоемоційних чи вегетосудинних порушень не виявлено.

Отже, достовірну різницю спостерігали між основною групою та контролем ( $p < 0,05$ ), між підгрупами основної групи різниці не було ( $p > 0,05$ ).

Дані УЗД представлені у табл. 1.

За даними УЗД, у 6 (17,1%) пацієнок із ФГА виявлено критично низьку товщину ендометрія (<2,5 мм). Атрофічні зміни ендометрія (< 2,5 мм) спостерігали у 9 (47,4%) хворих із ПНЯ. У 10 (52,6%) жінок із ПНЯ антральних фолікулів у яєчниках не виявили.

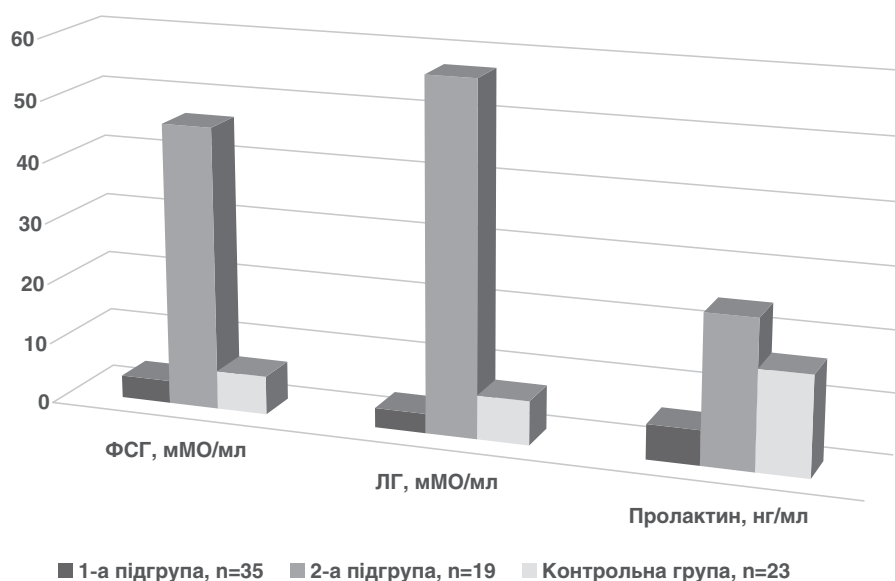
Дослідження рівнів гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі у жінок основної групи представлено на рис. 1 та 2.

У жінок 1-ї підгрупи (див. рис. 1) виявлено достовірно ( $p < 0,05$ ) зниження вмісту гіпофізарних гормонів: ФСГ – в 1,7 раза ( $3,7 \pm 1,8$  мМО/мл); ЛГ – у 2,3 раза ( $3,2 \pm 1,7$  мМО/мл); пролактину – у 2,9 раза ( $5,7 \pm 1,3$  нг/мл) порівняно з контролем (ФСГ –  $6,3 \pm 1,6$  мМО/мл; ЛГ –  $7,2 \pm 1,7$  мМО/мл; пролактин –  $16,4 \pm 3,2$  нг/мл) та зниження рівнів яєчникових гормонів: естрадіолу – у 2,6 раза ( $29,2 \pm 6,1$  пг/мл), прогестерону – у 2,2

Таблиця 1

**Окремі показники ультразвукового дослідження внутрішніх статевих органів у жінок з аменореями порівняно з контрольною групою, M±m**

Показник	Основна група, n=54		Контрольна група (К), n=23	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-к</sub>	P <sub>2-к</sub>
	1-а підгрупа, n=35	2-а підгрупа, n=19				
Товщина ендометрія, мм	3,8±0,9	4,1±1,1	6,8±1,2	>0,05	<0,05	<0,05
Загальна кількість антральних фолікулів в обох яєчниках	18,4±3,8	1,2±0,6	22,3±3,8	<0,05	>0,05	<0,05



**Рис. 1. Результати дослідження рівнів гіпофізарних гормонів у жінок з аменореями порівняно з контрольною групою**

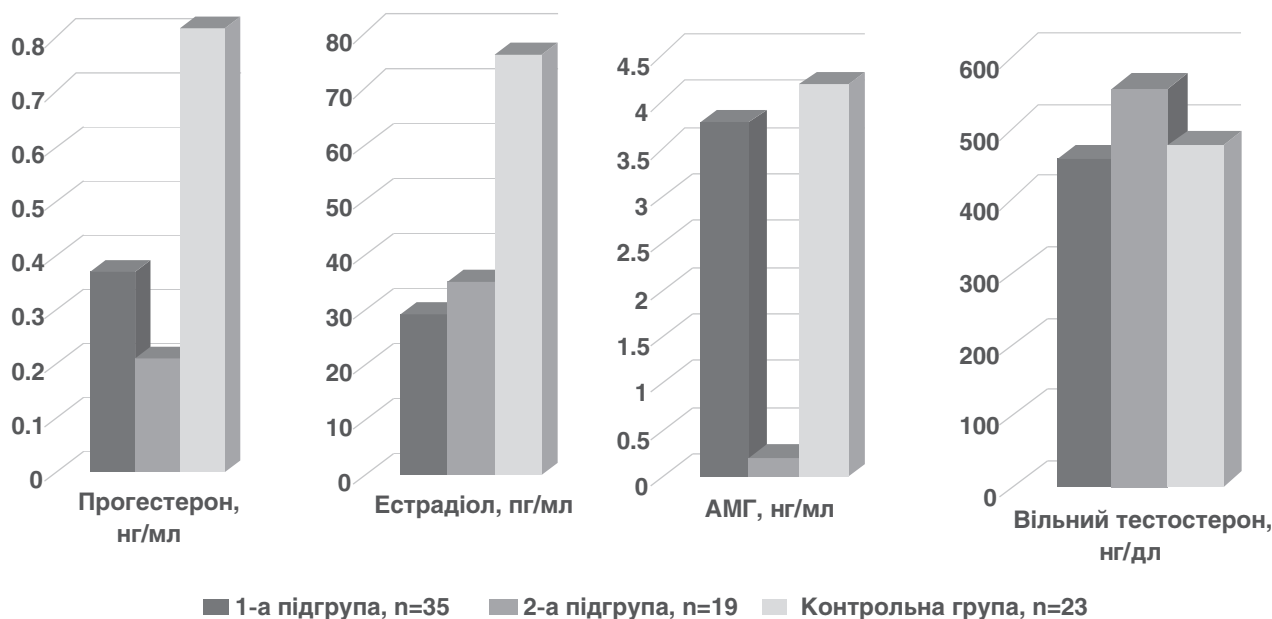
раза ( $0,37 \pm 0,1$  нг/мл) щодо контрольної групи (естрадіол –  $76,4 \pm 8,5$  пг/мл; прогестерон –  $0,82 \pm 0,08$  нг/мл) (див. рис. 2). Виключенням були АМГ ( $3,8 \pm 1,7$  нг/мл) та вільний тестостерон ( $458,0 \pm 29,5$  нг/дл), рівні яких достовірно ( $p > 0,05$ ) не відрізнялися від показників групи контролю: вільний тестостерон –  $478,0 \pm 31,9$  нг/дл; АМГ –  $4,2 \pm 1,6$  нг/мл.

Співвідношення ЛГ/ФСГ становило  $0,86 \pm 0,22$ .

У жінок 2-ї підгрупи виявлено достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення рівнів гіпофізарних гормонів: ФСГ – у 9,0 раза ( $56,4 \pm 8,3$  мМО/мл); ЛГ – у 5,2 раза ( $37,4 \pm 6,1$  мМО/мл); пролактину – в 1,5 раза

( $24,3 \pm 4,2$  нг/мл) порівняно з контролем (див. рис. 1) та зниження вмісту яєчникових гормонів: естрадіолу – у 2,2 раза ( $35,1 \pm 4,7$  пг/мл), прогестерону – у 3,9 раза ( $0,21 \pm 0,1$  нг/мл) та АМГ – у 21,0 раза ( $0,2 \pm 0,10$  нг/мл) щодо показників контрольної групи (див. рис. 2). Виключенням був лише вільний тестостерон ( $508,0 \pm 54,3$  нг/дл), показник якого достовірно не відрізнявся від показника у групі контролю ( $p > 0,05$ ).

Співвідношення ЛГ/ФСГ становило  $0,66 \pm 0,19$ . У всіх випадках спостерігали класичну тенденцію до переважання ФСГ над ЛГ.



**Рис. 2. Результати дослідження рівнів яєчникових гормонів у жінок з аменореями порівняно з контрольною групою**

Показники гормонів надниркових залоз, М±m

Показник	Основна група, n=54		Контрольна група (К), n=23	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-к</sub>	P <sub>2-к</sub>
	1-а підгрупа, n=35	2-а підгрупа, n=19				
Кортизол (добова сеча), мкг/24 год	197±51,2	204,4±42,1	97,6±19.2	>0,05	<0,05	< 0,05

Таблиця 3

Результати дослідження наявності автоантитіл IgG до тканини яєчника у жінок з ФГА, ПНЯ порівняно з контролем, n (%)

Показник	Основна група, n=54		Контрольна група (К), n=23	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-к</sub>	P <sub>2-к</sub>
	1-а підгрупа, n=35	2-а підгрупа, n=19				
Тканина яєчника, антитіла IgG	1 (2,9)	5 (26,3)	0	<0,05	>0,05	<0,05

Обидві досліджувані підгрупи достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізнялись між собою за всіма показниками, крім яєчникових гормонів: естрадіолу, прогестерону та тестостерону ( $p > 0,05$ ).

В обох досліджуваних підгрупах основної групи виявлено вірогідне підвищення рівня кортизолу у добовій сечі (у 2,0 раза – 1-а підгрупа та у 2,1 раза – 2-а підгрупа порівняно з контролем), що свідчить про стресогенну дисфункцію надниркових залоз (табл. 2). Слід відзначити, що таке підвищення рівня кортизолу у добовій сечі спостерігали у 29 (82,9%) жінок з ФГА та у 15 (78,9%) пацієток з ПНЯ. У жінок контрольної групи рівень кортизолу був у межах фізіологічної норми.

Досліджено наявність автоантитіл IgG до тканини яєчника у жінок основної групи (табл. 3). У жінок з ФГА не було достовірно значущої різниці за рівнем автоантитіл до тканини яєчника порівняно з контролем ( $p > 0,05$ ), а у жінок з ПНЯ рівень автоантитіл був вірогідно вищий ( $p < 0,05$ ), як щодо показників контролю, так і порівняно з жінками з ФГА.

Очевидно, що ці зміни є наслідком тривалої стресогенної ситуації, у якій опинились жінки основної групи.

Сучасні дослідження реакцій організму на стресові ситуації встановили, що посттравматичний стресовий розлад є основним пошкоджувальним фактором, який впливає на ендокринні залози [23, 25]. Тривала стресова ситуація призводить до розвитку дисбалансу функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи, який може проявлятися вторинною аменореєю та ускладнювати життя молодим пацієткам, оскільки є серйозною проблемою для жіночої фертильності та здоров'я.

Стресогенна аменорея є однією з найменш зрозумілих і найбільш досліджуваних проблем жіночого організму. Вона характеризується значною гетерогенністю як за фенотипом, так і за етіологією [5, 15, 27]. На сьогодні залишаються спірними питання номенклатури аменореї, клінічних стадій, пускових механізмів, ранніх індикаторів для прогнозування, а також не до кінця зрозумілими є шляхи її реалізації та можливість профілактики.

У даному дослідженні вивчали два види вторинної аменореї, спричиненої тривалим стресом: ФГА та ПНЯ. Стосовно вторинної ФГА відомо, що її виникненню сприяють три основні фактори, а саме: стрес, надмірні фізичні навантаження, зменшення споживання їжі [13, 19, 28]. Але ж усі ці чинники наявні і у групі з ПНЯ. Певне поєднання цих факторів відзначають усі обстежені жінки основної групи. В одних випадках це проявляється виснаженням яєчників і, як наслідок, тривалою аменореєю, а в інших – тривалою аменореєю центрального походження.

Однак зазвичай при передчасному виснаженні функції яєчників дослідники інформують про зниження рівня пролактину стосовно норми майже удвічі [8, 11, 29]. У даному дослідженні рівень пролактину перебуває дещо вище референсних лабораторних норм та вірогідно відрізняється від показників групи контролю. Можливо, це пояснюється тривалим впливом стресогенного чинника та може демонструвати його глибину на організм жінки та ступінь тяжкості ураження репродуктивної системи. Наявність автоантитіл у групі жінок з ПНЯ у 26,3% випадків (у групі жінок з ФГА – лише у 2,9% випадків;  $p < 0,05$ ) свідчить про залучення імунної системи у патогенетичний ланцюг розвитку аменореї, може бути проявом поліендокринного автоімунного синдрому [31, 33], що зумовлює тяжкість перебігу процесу та високу швидкість атрезії фолікулів.

Гормон стресу кортизол пригнічує гонадотропіни гіпофіза і фолікулогенез у яєчниках [12, 17, 20]. Серед досліджуваної групи жінок з аменореями у 44 (81,5%) пацієток відзначали достовірно підвищені показники кортизолу у добовій сечі, достовірної різниці між підгрупами жінок з ФГА і ПНЯ не виявлено.

На думку авторів, вплив тривалого стресогенного чинника на взаємодію гіпофізарних гормонів – пролактину, ФСГ та ЛГ, механізми реалізації цієї взаємодії, а також вплив стрес-індукованих імунологічних порушень на гормональний фон жінок потребують подальших поглиблених досліджень.

## ВИСНОВКИ

В обстежених жінок з ФГА, яка виникла на фоні посттравматичного стресового розладу, виявлено достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження рівнів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникових гормонів (ФСГ у 1,7 раза; ЛГ – у 2,3 раза; пролактину – у 2,9 раза, естрадіолу – у 2,6 раза, прогестерону – у 2,2 раза) порівняно з групою контролю.

У жінок з ПНЯ спостерігали не характерне для цього захворювання достовірне підвищення рівня пролактину ( $24,3 \pm 4,2$  нг/мл) на фоні високих рівнів ФСГ ( $56,4 \pm 8,3$  мМО/мл) та ЛГ ( $37,4 \pm 6,1$  мМО/мл) і зниження показників периферійних гормонів (естрадіолу – у 2,2 раза, прогестерону – у 3,9 раза та АМГ – у 21,0 раза) стосовно показників контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Виявлено достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення рівня кортизолу у добовій сечі у 29 (82,9%) жінок з ФГА та у 15 (78,9%) пацієнток з ПНЯ.

Наявність у 26,3% випадків автоантитіл до тканини яєчника у підгрупі жінок з ПНЯ свідчить про негатив-

ний вплив посттравматичного стресового розладу на систему автоімунних антитіл, які можуть уражувати тканину яєчника і клінічно проявлятися вторинною аменореєю.

За даними УЗД, виявлено достовірне ( $p < 0,05$ ) зменшення товщини ендометрія у жінок з ФГА до  $3,8 \pm 0,9$  мм, у пацієнток з ПНЯ – до  $4,1 \pm 1,1$  мм порівняно з контролем, а також різке зменшення кількості антральних фолікулів у групі з ПНЯ ( $1,2 \pm 0,6$  проти  $22,3 \pm 3,8$  у контролі;  $p < 0,05$ ).

Отже, довготривалі стресові порушення призводять до значних патологічних змін не тільки у психоемоційній сфері, а й у репродуктивній системі жінок, які їх перенесли і потребують тривалої психологічної допомоги та ґрунтового гінекологічного обстеження і лікування. Оскільки вторинна аменорея супроводжується безплідністю, тому сьогодні, на фоні глибокої демографічної кризи, проблема реабілітації цих жінок набуває не тільки медичного, а й суспільного значення.

## Відомості про авторів

**Горбатюк Ольга Григорівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра педіатрії, акушерства та гінекології, факультет післядипломної освіти, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України; тел.: (050) 376-48-17. *E-mail: gynecology\_fpo@vnm.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-0123-367X

**Григоренко Анатолій Петрович** – д-р мед. наук, проф., декан, факультет післядипломної освіти, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України

ORCID: 0000-0003-3184-5359

**Шатковська Анеля Станіславівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра педіатрії, акушерства та гінекології, факультет післядипломної освіти, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України

ORCID: 0000-0002-3638-8882

**Васьків Оксана Володимирівна** – канд. мед. наук, асистентка, кафедра педіатрії, акушерства та гінекології, факультет післядипломної освіти, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України

ORCID: 0000-0001-6310-5692

**Герич Олена Хомівна** – канд. мед. наук, асистентка, кафедра педіатрії, акушерства та гінекології, факультет післядипломної освіти, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України

ORCID: 0000-0003-3967-0848

**Петраш Анжела Іванівна** – ст. викладач, Національна академія Державної прикордонної служби України ім. Богдана Хмельницького, м. Хмельницький

ORCID: 0000-0003-0197-5021

## Information about the authors

**Horbatiuk Olha H.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Postgraduate Education, National Pirogov Memorial Medical University; (050) 376-48-17. *E-mail: gynecology\_fpo@vnm.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-0123-367X

**Hryhorenko Anatolii P.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Faculty of Postgraduate Education, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia;

ORCID: 0000-0003-3184-5359

**Shatkovska Anelia S.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Postgraduate Education, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia;

ORCID: 0000-0002-3638-8882

**Vaskiv Oksana V.** – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Postgraduate Education, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia;

ORCID: 0000-0001-6310-5692

**Gerych Olena H.** – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Postgraduate Education, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia;

ORCID: 0000-0003-3967-0848

**Petrash Anzhela I.** – Senior Instructor, Bohdan Khmelnytskyi National Academy of the State Border Guard Service of Ukraine, Khmelnytskyi

ORCID: 0000-0003-0197-5021

## ПОСИЛАННЯ

1. Abbara A, Eng PC, Phylactou M, Clarke SA, Richardson R, Sykes CM, et al. Kisspeptin receptor agonist has therapeutic potential for female reproductive disorders. *J Clin Invest.* 2020;130(12):6739-53. doi: 10.1172/JCI139681.
2. Chon SJ, Umair Z, Yoon MS. Premature Ovarian Insufficiency: Past, Present, and Future. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:672890. doi: 10.3389/fcell.2021.672890.
3. Collinsa T, Rompolski KL. Hypothalamic Amenorrhea: Causes, Complications, & Controversie. *J Stud Res.* 2017;6(1):24-32. doi: 10.47611/jsr.v6i1.288.
4. Costa GPO, Ferreira-Filho ES, Simoes RDS, Soares-Junior JM, Baracat EC, Maciel GAR. Impact of hormone therapy on the bone density of women with premature ovarian insufficiency: A systematic review. *Maturitas.* 2023;167:105-12. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.09.011.
5. De Souza MJ, Mallinson RJ, Strock NCA, Koltun KJ, Olmsted MP, Ricker EA, et al. Randomised controlled trial of the effects of increased energy intake on menstrual recovery in exercising women with menstrual disturbances: the 'REFUEL' study. *Hum Reprod.* 2021;36(8):2285-97. doi: 10.1093/humrep/deab149.
6. Fischbacher S, Ehlert U. Dispositional resilience as a moderator of the relationship between chronic stress and irregular menstrual cycle. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2014;35(2):42-50. doi: 10.3109/0167482X.2014.912209.
7. Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine causes of amenorrhea--an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):812-24. doi: 10.1210/jc.2014-3344.
8. Gon alves CR, Vasconcellos AS, Rodrigues TR, Comin FV, Reis FM. Hormone therapy in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2022;44(6):1143-57. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.02.006.
9. Gordon JR, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan AM, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1413-39. doi: 10.1210/jc.2017-00131.
10. Horbatiuk OH, Shatkovska AS, Hryhorenko AP, et al. Features of women's reproductive dysfunctions associated with prolonged stressful situations. *Zap Med J* 2019;21(117):764-9. doi: 10.14739/2310-1210.2019.6.186501.
11. Jiao X, Meng T, Zhai Y, Zhao L, Luo W, Liu P, et al. Ovarian Reserve Markers in Premature Ovarian Insufficiency: Within Different Clinical Stages and Different Etiologies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:601752. doi: 10.3389/fendo.2021.601752.
12. Kormos V, Gaszner B. Role of neuropeptides in anxiety, stress, and depression: from animals to humans. *Neuropeptides.* 2013;47(6):401-19. doi: 10.1016/j.npep.2013.10.014.
13. Lania A, Gianotti L, Gagliardi I, Bondanelli M, Vena W, Ambrosio MR. Functional hypothalamic and drug-induced amenorrhea: an overview. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(9):1001-10. doi: 10.1007/s40618-019-01013-w.
14. Meczekalski B, Niwczuk O, Bala G, Szeliga A. Stress, kisspeptin, and functional hypothalamic amenorrhea. *Curr Opin Pharmacol.* 2022;67:102288. doi: 10.1016/j.coph.2022.102288.
15. Meczekalski B, Katulski K, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, Maciejewska-Jeske M. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(11):1049-56. doi: 10.1007/s40618-014-0169-3.
16. Bairey Merz CN, Berga S, Cook-Weins G, Pisarska M, Shah PK, Shufelt C. OR19-6 Functional Hypothalamic Amenorrhea and Preclinical Cardiovascular Disease. *J Endocr Soc.* 2022;6(Suppl 1):A249. doi: 10.1210/jendo/bvac150.512.
17. Mifsud KR, Reul JM. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptor-mediated control of genomic responses to stress in the brain. *Stress.* 2018;21(5):389-402. doi: 10.1080/10253890.2018.1456526.
18. Mifsud KR, Reul JM. Acute stress enhances heterodimerization and binding of corticosteroid receptors at glucocorticoid target genes in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(40):11336-41. doi: 10.1073/pnas.1605246113.
19. 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):229-38. doi: 10.1111/cen.14399.
20. Nagma S, Kapoor G, Bharti R, Batra A, Batra A, Aggarwal A, et al. To evaluate the effect of perceived stress on menstrual function. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(3):QC01-3. doi: 10.7860/JCDR/2015/6906.5611.
21. Navarro VM. Metabolic regulation of kisspeptin - the link between energy balance and reproduction. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(8):407-20. doi: 10.1038/s41574-020-0363-7.
22. Ozawa H. Kisspeptin neurons as an integration center of reproductive regulation: Observation of reproductive function based on a new concept of reproductive regulatory nervous system. *Reprod Med Biol.* 2021;21(1):e12419. doi: 10.1002/rm.b2.12419.
23. Pape J, Herbison AE, Leeners B. Recovery of menses after functional hypothalamic amenorrhoea: if, when and why. *Hum Reprod Update.* 2021;27(1):130-53. doi: 10.1093/humupd/dmaa032.
24. Podfigurna A, Maciejewska-Jeske M, Meczekalski B, Genazzani AD. Kisspeptin and LH pulsatility in patients with functional hypothalamic amenorrhea. *Endocrine.* 2020;70(3):635-43. doi: 10.1007/s12020-020-02481-4.
25. Podfigurna A, Meczekalski B. Functional hypothalamic amenorrhea: a stress-based disease. *Endocrine.* 2021;2:203-11. doi: 10.3390/endocrines2030020.
26. Shatkovska AS, Hryhorenko AP, Horbatiuk OH. Stress-induced disorders to the hypothalamic-hypophysal and peripheral endocrine systems in a woman's body. *Med Asp Womens Health.* 2021;4(139): 23-7.
27. Szeliga A, Podfigurna A, Bala G, Meczekalski B. The influence of estrogen-progestin therapy on neurohormonal activity in functional hypothalamic amenorrhea. *Gynecol Endocrinol.* 2022;38(11):997-1002. doi: 10.1080/09513590.2022.2128103.
28. Szeliga A, Podfigurna A, Meczekalski B. Nesfatin-1 as a potential marker for functional hypothalamic amenorrhea. *Gynecol Endocrinol.* 2022;38(11):992-6. doi: 10.1080/09513590.2022.2126455.
29. Tatarchuk TF, Kosey NV, Tutchenko TN. Premature ovarian insufficiency: syndrome or diagnosis. *RE.* 2017;2(34):13-26. doi: 10.18370/2309-4117.2017.34.16-22.
30. Upton CE, Daniels JP, Davies MC. Premature ovarian insufficiency: the need for evidence on the effectiveness of hormonal therapy. *Climacteric.* 2021;24(5):453-8. doi: 10.1080/13697137.2021.1902496.
31. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926-37. doi: 10.1093/humrep/dew027.
32. World Health Organization. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Guidelines for the management of conditions specifically related to stress [Internet]. Geneva: WHO; 2013. 267 p. Available from: <https://www.who.int/news/item/06-08-2013-who-releases-guidance-on-mental-health-care-after-trauma>.
33. 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: 10.1002/brb3.1960.

Стаття надійшла до редакції 21.02.2023. – Дата першого рішення 27.02.2023. – Стаття подана до друку 03.04.2023