

ВПЛИВ ПОСТТРАВМАТИЧНИХ СТРЕСОВИХ РОЗЛАДІВ НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ ЖІНОК

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2025.78.16-21>

О.Г. ГОРБАТЮК

к. мед. н., доцентка кафедри педіатрії, акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0002-0123-367X

О.В. ВАСЬКІВ

к. мед. н., доцентка кафедри педіатрії, акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0001-6310-5692

Л.В. ПИПА

д. мед. н., професорка, завідувачка кафедри педіатрії, акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0002-4448-5308

І.М. МАНДЗІЙ

к. мед. н., асистентка кафедри педіатрії, акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0001-6196-1428

О.Г. ІЩУК

лікар акушер-гінеколог (Україна), лікар-інтерн Спеціалізованої лікарні в автономному центрі громадського здоров'я, м. Санок, Польща
ORCID: 0009-0001-2472-2759

Контакти:

Горбатюк Ольга Григорівна
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України
21018, Україна, Вінниця,
Вулиця Пирогова, 56
E-mail: gynecology_fpo@vnmu.edu.ua
Тел.: +38(050)376-48-17

ВСТУП

Щороку у світі зростає кількість локальних збройних конфліктів, жертвами яких стають як військові, так і цивільні громадяни. З 2014 року внаслідок війни в Україні збільшилось число звернень жінок, які перебувають на військовій службі, та цивільних переселенок за фаховою гінекологічною допомогою, а від початку 2022 року такі звернення суттєво почастишали.

Дослідження з вивчення посттравматичних стресових розладів (ПТСР) демонструють їхню значущість, тяжкість і незворотність у сенсі медико-соціальних наслідків для жінок [1–9]. Психоневрологічні порушення виявляються майже в половини жінок, які перенесли хронічний стрес [2–4]. Негативний вплив хронічного стресу на репродуктивну систему може проявлятися аномальними матковими кровотечами, різними порушеннями менструального циклу (МЦ), зокрема аменореєю, субфертильністю та непліддям [5–14].

Аменорея, яка виникає на тлі постійних стресів, є однією з найбільш досліджуваних і водночас найменш зрозумілих проблем жіночої репродуктології. Ця нозологія характеризується значним різноманіттям як зовнішніх проявів, так і умов, що можуть її спричинити [12–18]. Серед жінок частота вторинної аменореї становить до 3–5%. Функціональна гіпоталамічна аменорея становить у структурі вторинної аменореї 30–35%, а стрес є найбільш частою причиною її виникнення [6–11]. Передчасна недостатність яєчників (ПНЯ) зустрічається в 3,7% жінок і щороку фіксується збільшення цієї патології [12–18].

Тривалий час було незрозуміло, які нейротрансмітери кори головного мозку контролюють цирхоральний режим виділення гонадотропних рилізінг-гормонів (ГнРГ), а водночас і функцію репродуктивної системи. Зараз уже доведено, що за це відповідають гіпоталамічні кісептини, зокрема, KISS1, який через стимуляцію ГнРГ сприяє секреції в гіпофізі фолікулостимулювального (ФСГ) та лютеїнізувального (ЛГ) гормонів. Виділення кісептину відбувається в нейрокінінових нейронах. Динорфінові нейрони пригнічують секрецію кісептину та відповідно інгібують цирхоральну пульсацію ГнРГ. Під дією стресу відбувається вивільнення динорфінів через кортикотропний рилізінг-фактор та подаль-

шу активацію К-опіодних рецепторів у тих ділянках мозку, які беруть участь у формуванні емоцій [12, 13]. Нещодавно в експериментальній моделі на щурах було відкрито зв'язок між кісептинами й факторами, що контролюють виділення ФСГ, зокрема виявлено, що активін та інгібін А підвищували експресію гена KISS1 у клітинах гіпоталамуса, тоді як інгібін В знижував її. Японські вчені припускають, що внутрішньомозковий інгібін та активін можуть відігравати потенційну роль у механізмі негативного зворотного зв'язку, індукованого естрогенами, під впливом кісептинових нейронів [19–22].

На синтез кісептинів також впливає вага. Експресію гена KISS1 стимулює інсуліноподібний фактор росту-1 та лептин, а інгібує її грелін, виділення якого підвищується в стані стресу [19–21].

Крім того, у нейрокінінових та динорфінових нейронах відбувається експресія рецепторів естрадіолу типу α та прогестерону. Тобто вони працюють як центральний регулювальний механізм зворотного зв'язку в репродуктивній системі. Саме через ці рецептори в гіпоталамусі яєчникові стероїди можуть впливати на експресію KISS1, що надалі зумовлюватиме пульсаційне вивільнення ГнРГ та спричиняє передовуляторний пік ЛГ і власне овуляцію. На рівні яєчників кісептин впливає на дозрівання фолікулів, стероїдогенез, овуляцію і процеси старіння в яєчниках [19–21, 23, 24].

Стресогенна активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі сприяє збільшенню синтезу в гіпоталамусі кортикотропного релізінг-гормону, адренкортикотропного гормону в гіпофізі та кортизолу в наднирниках. Введення екзогенних глюкокортикоїдів чи/та агоніста адренкортикотропного гормону зумовлює пригнічення кісептинових нейронів, що водночас блокує ГнРГ [13, 21].

До того ж хронічний стрес підвищує в гіпоталамусі експресію рецепторів гонадотропін-інгібувального гормону (ГнІГ), який також сприяє порушенню регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничової осі. На поверхні нейронів ГнІГ було виявлено рецептори до глюкокортикоїдів. Тобто можна зробити висновок, що кортикостероїди опосередковано, через інгібувальний вплив на кісептини та ГнІГ, блокують репродуктивну вісь людини в стресових ситуаціях [13, 20].

У ЦНС під дією хронічного стресу відбувається посилене виділення ендогенних опіатів та зменшення синтезу дофаміну, внаслідок чого посилюється синтез гормону стресу пролактину [12, 13]. Пролактин пригнічує не лише секрецію гонадотропінів гіпофіза, але й зумовлює зменшення утворення в яєчниках естрогенів і прогестерону. Цей механізм є причиною багатьох порушень МЦ, зокрема: аменореї, передчасного виснаження яєчників, непліддя, дисгормональних захворювань молочних залоз [1–6].

Існує тісний зв'язок між репродуктивною функцією жінки та роботою щитовидної залози. Синергізм між ФСГ і трийодтироніном посилює проліферацію клітин гранульози, а рецептори тиреоїдних гормонів, тиреотропний гормон (ТТГ) і транспортери ТТГ синтезуються в яєчнику, ба більше, трийодтиронін, тироксин й антитіла до тиреопероксидази (АТПО) присутні у фолікулярній рідині. Тому науковці припускають наявність взаємозв'язку між тиреоїдним та оваріальним резервом [13–16].

Підвищенню індивідуальної чутливості до дії стресогенного чинника можуть сприяти мутації в генах, які регулюють онтогенез та виділення ГнРГ, наприклад: FGFR1, KAL1, GNRHR, PROKR2 [13]. Синергія гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової осі та симпатичної нервової системи збільшує вивільнення норадреналіну, який порушує роботу імунної системи: зменшує транскрипцію генів інтерферона I типу, активує транскрипцію генів прозапальних цитокінів (інтерлейкіну типу 1 β і фактора некрозу пухлин α). Гормон стресу кортизол поляризує Т-клітини CD4+ у бік Т-хелперів 2-го типу. Це робить жінок, які перебувають у стані стресу, більш вразливими до аутоімунних та інфекційних захворювань [2, 4, 5].

Отже, незважаючи на значну кількість досліджень у сфері впливу хронічного стресу на репродуктивну функцію жінки, на сьогодні достеменно так і не з'ясовано всі етіопатогенетичні ланки стрес-індукованого гормонального ланцюга, який клінічно проявляється аменореєю. Зокрема, незрозумілим є ефекторний вплив хронічного стресу на репродукцію жінок: чому в одних жінок стрес реалізується як гіпоталамо-гіпофізарні порушення і проявляється зворотною функціональною гіпоталамічною аменореєю (ФГА), а в інших – вражає яєчник та спричиняє незворотну ПНЯ.

Мета дослідження: визначити рівні гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової осі, щитовидної залози та гормону стресу кортизолу в жінок із вторинною аменореєю, яка виникла на фоні ПТСР, дослідити рівні антиоваріальних антитіл IgG та антитіл до тиреопероксидази, вивчити особливості взаємодії гормональної та імунної систем за ФГА та ПНЯ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено проспективне дослідження 54 пацієнток (основна група) з аменореями (скарги на відсутність менструації понад 4 місяці). Серед них було 11 (20,4%) жінок-військовослужбовиць і 43 (79,6%) жінки-переселенки. Вік пацієнток варіював у межах 19–36 років, середній вік становив $27,1 \pm 8,9$ року. З анамнезу пацієнток відомо про наявність у них виснажливого фізичного та/чи психоемоційного перенапруження.

За результатами гормональних досліджень жінок основної групи було рандомно розподілено на 2 підгрупи:

- перша – 35 пацієнток із ФГА (64,8%);
- друга – 19 осіб із ПНЯ (35,2%).

На підставі рекомендацій ВООЗ за 2016 рік та Наказу МОЗ України № 121 від 23.02.2016 в усіх пацієнток діагностовано наявність ПТСР [2]. Для діагностики ФГА ми користувались рекомендаціями клінічної настанови Американського товариства репродуктивної медицини (American Society for Reproductive Medicine) від 2024 року [25].

Критеріями виключення із дослідження були аменореї на тлі аденоми гіпофіза, органічної патології репродуктивної системи та генетичних синдромів.

До групи контролю увійшли 23 здорові жінки віком 18–37 років (середній вік – $27,3 \pm 8,3$ року) без ознак порушення МЦ та ПТСР.

Рівень сироваткових гормонів досліджували радіоімунним методом (набори тестових систем «ELISA», DRG International Inc., США). Вивчали концентрації ЛГ, ФСГ, пролактину, антимюллерового гормону (АМГ), естрадіолу, прогестерону, вільного тестостерону, вільного кортизолу в добовій сечі. У групі контролю гормональні дослідження проводили на 2–4-й день МЦ, оскільки жінки мали нормальний МЦ.

Визначення яєчникових аутоантитіл IgG виконували за допомогою імуноферментного аналізу з використанням тест-систем Euroimmun (Німеччина). Виявлення АТПО проводилося імунохімічним методом з електрохемилюмінесцентною детекцією (Roche Diagnostics, Швейцарія).

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали в програмі Statistica 5.5. Для порівняння кількісних даних парних вибірок використовували непараметричний критерій Вілкоксона. У разі виявлення різниці за допомогою критерію Манна-Уїтні проводили попарні порівняння груп. Відмінності вважали вірогідними за значення $p < 0,05$.

Дослідження всіх жінок виконувались на клінічних базах Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) ім. М.І. Пирогова в м. Хмельницькому в межах лікувально-діагностичного процесу та відповідно до «Загальної декларації про біоетику та права людини» ЮНЕСКО й принципів біоетики Гельсінської декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей». Жінки всіх досліджуваних груп дали письмову згоду на участь у дослідженні. Роботу схвалено комітетом із питань біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Наше дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи ВНМУ ім. М.І. Пирогова на тему: «Встановлення факторів ризику, діагностичних критеріїв, особливостей клінічного перебігу, профілактики та прогнозування акушерсько-гінекологічної та онкогінекологічної патології в жінок різних вікових груп» (№ 0115U005818).

РЕЗУЛЬТАТИ

На підставі анамнезу було виявлено, що такі порушення МЦ, як аномальні маткові кровотечі, дисменореї, короткі чи довгі цикли спостерігались раніше у 12 (34,3%) пацієнток із ФГА та у 8 (42,1%) жінок із ПНЯ. І лише 4 (17,4%) жінки

контрольної групи мали порушення МЦ в анамнезі. Тобто за даними гінекологічного анамнезу, жінки основної групи вірогідно ($p < 0,05$) мали відмінності між підгрупами та порівняно з контрольною групою.

У 12 (34,3%) пацієток із групи ФГА та в 7 (36,8%) жінок із групи ПНЯ були надмірні фізичні навантаження протягом тривалого часу ($p > 0,05$). Учасниці групи контролю таких фізичних навантажень не відзначали. Отже, між основною та контрольною групами за цим показником наявна вірогідна різниця ($p < 0,05$).

У 29 (82,9%) пацієток підгрупи 1 та у 15 (78,9%) осіб підгрупи 2 діагностовано психоемоційні зміни (зниження уваги та концентрації, дратівливість, порушення сну, тривожність). У контрольній групі психоемоційних порушень не спостерігалось. Отже, між основною та контрольною групами виявлено вірогідну різницю ($p < 0,05$), тоді як між підгрупами основної групи її не було ($p > 0,05$).

Результати дослідження рівнів гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі в жінок основної групи представлені в таблиці 1.

У пацієток підгрупи 1 діагностовано вірогідне ($p < 0,05$) зниження гормонів гіпофіза: ФСГ – у 1,7 раза, ЛГ – у 2,3 раза, пролактину – у 2,9 раза порівняно з групою контролю в поєднанні зі зниженням гормонів яєчників: естрадіолу – у 2,6 раза, прогестерону – у 2,2 раза порівняно з групою контролю (табл. 1). Співвідношення ЛГ/ФСГ було оптимальним і становило $0,86 \pm 0,22$.

У підгрупі 2 визначалось вірогідне ($p < 0,05$) підвищення гормонів гіпофіза: ФСГ – у 9,0 раза, ЛГ – в 5,2 раза, пролактину – в 1,5 раза відносно групи контролю та зниження рівня гормонів яєчників: естрадіолу – у 2,2 раза, прогестерону – у 3,9 раза, а також АМГ – у 21,0 раза порівняно з групою контролю (табл. 1). У жінок цієї підгрупи привертає до себе увагу в усіх випадках наявність класичної тенденції до переваги ФСГ над ЛГ. Співвідношення ЛГ/ФСГ було $0,66 \pm 0,19$.

У жінок обох підгруп основної групи в добовій сечі діагностовано вірогідне підвищення кортизолу у 2,0 раза в підгрупі 1 та у 2,1 раза в підгрупі 2 порівняно із жінками групи

контролю, що вказує на стресогенну дисфункцію наднирників (табл. 1, рис. 1).

Досліджувані підгрупи основної групи вірогідно ($p < 0,05$) відрізнялись між собою за всіма показниками, окрім рівня певних гормонів яєчників, зокрема естрадіолу, прогестерону, тестостерону, а також наднирникового кортизолу ($p > 0,05$).

У пацієток основної групи було виявлено наявність яєчникових антитіл IgG (рис. 2).

У пацієток підгрупи 1 не виявили вірогідних відмінностей за рівнем яєчникових аутоантитіл порівняно з групою контролю ($p > 0,05$), а в жінок із підгрупи 2 їхній рівень був вірогідно вищим ($p < 0,05$), як порівняно з групою контролю, так і з підгрупою 1.

Дослідження функції щитовидної залози в пацієток зі стресогенними аменореями представлено в таблиці 2.

Гіпотиреоз на тлі аутоімунного тиреоїдиту спостерігали в 4 (21,1%) жінок із підгрупи з ПНЯ, а в підгрупі з ФГА та в контрольній групі осіб із таким діагнозом не було.

У двох (10,5%) пацієток підгрупи 2 виявили одночасно наявність підвищеного рівня як яєчникових антитіл IgG, так і АТПО. У жінок підгрупи 1 та в контрольній групі одночасного підвищення рівня аутоантитіл до тканини яєчника та АТПО не спостерігалось.

ОБГОВОРЕННЯ

За даними сучасних досліджень реакцій організму на стресові ситуації відомо, що ПТСР може бути ушкоджувальним фактором для ендокринних залоз [1–4]. Хронічний стрес призводить до пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі та клінічно може проявлятися як вторинна аменорея, яка серйозно утруднює життя пацієнткам репродуктивного віку, тому що є значною проблемою для жіночого здоров'я та фертильності. На сьогодні існує багато нерозв'язаних питань щодо пускових механізмів аменорей, номенклатури, стадіювання, наявності індикаторів для раннього прогнозування та профілактики тощо.

Таблиця 1. Результати гормонального дослідження в жінок із ФГА та ПНЯ

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n = 54)		Контрольна група (n = 23)	P_{1-2}	$P_{1-к}$	$P_{2-к}$
	Підгрупа 1 (n = 35)	Підгрупа 2 (n = 19)				
ФСГ, мМО/мл	$3,1 \pm 1,8$	$56,4 \pm 8,3$	$6,3 \pm 1,6$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
ЛГ, мМО/мл	$2,2 \pm 1,7$	$37,4 \pm 6,1$	$7,2 \pm 1,7$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
Пролактин, нг/мл	$5,7 \pm 1,3$	$24,3 \pm 4,2$	$16,4 \pm 3,2$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
АМГ, нг/мл	$3,8 \pm 1,7$	$0,2 \pm 0,10$	$4,2 \pm 1,6$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
Естрадіол, пг/мл	$29,2 \pm 6,1$	$35,1 \pm 4,7$	$73,4 \pm 8,5$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
Прогестерон, нг/мл	$0,37 \pm 0,1$	$0,21 \pm 0,1$	$0,82 \pm 0,08$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
Вільний тестостерон, нг/дл	$458,0 \pm 29,5$	$508,0 \pm 54,3$	$478,0 \pm 31,9$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
Кортизол (добова сеча), мкг/24 год	$197 \pm 51,2$	$204,4 \pm 42,1$	$97,6 \pm 19,2$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$

P_{1-2} – різниця між підгрупою 1 та підгрупою 2;

$P_{1-к}$ – різниця між підгрупою 1 та контрольною групою;

$P_{2-к}$ – різниця між підгрупою 2 та контрольною групою.

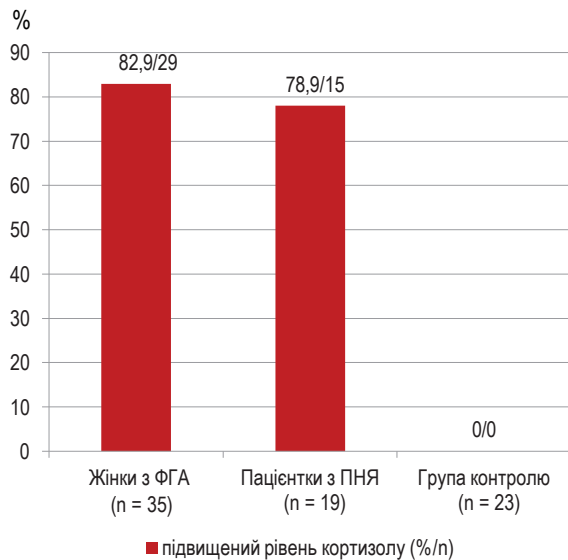


Рисунок 1. Розподіл жінок із підвищеним рівнем кортизолу в добовій сечі за підгрупами

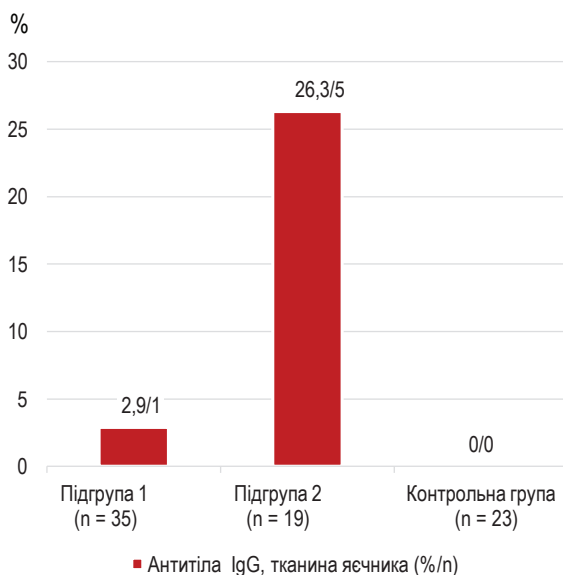


Рисунок 2. Розподіл жінок з аутоантитілами до тканини яєчника за підгрупами

Ми досліджували вторинну аменорею в жінок із ПТСР, яка була проявом двох різних станів: гіпоталамо-гіпофізарної гіпофункції (ФГА) та порушення роботи яєчників (ПНЯ). Виникненню зворотної ФГА сприяють такі чинники: різке зменшення харчування, анорексії, стреси, надмірні фізичні тренування або перевтома [6, 7, 26]. Для появи ПНЯ вагомими є генетично детермінований оваріальний резерв яйцеклітин, наявність прямого ушкоджувального впливу на яєчник: травми, операції, опромінення тощо. Однак у нашому дослідженні в усіх пацієнток основної групи був наявний лише один спільний етіологічний чинник – ПТСР, який в одних випадках реалізувався як аменорея центрального походження, а в інших – як передчасне виснаження яєчників.

У дослідженнях, які стосувались жінок із ПНЯ, повідомляється про зниження рівня пролактину більш ніж удвічі в таких пацієнток порівняно зі здоровими жінками [12, 14, 16]. У нашій роботі ми спостерігали підвищений щодо рекомендованих нормальних значень рівень пролактину в групі ПНЯ, який вірогідно відрізнявся від контрольної групи. Не виключено, що це може бути зумовлено впливом хронічного стресогенного фактора.

Європейське товариство репродукції людини та ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology) наголошує, що жінки з ПНЯ мають вищу поширеність аутоімунного тиреоїдиту та можуть мати вищу поширеність субклінічного гіпотиреозу [23]. Водночас бельгійське дослідження за участю 4894 молодих жінок із проблемами фертильності не змогло продемонструвати вплив аутоімунного тиреоїдиту й гіпотиреозу на рівень АМГ [24]. У нашому дослідженні у 21,1% осіб у підгрупі з ПНЯ був діагностований не субклінічний, а маніфестний гіпотиреоз на тлі аутоімунного тиреоїдиту. Якщо брати до уваги, що в жінок із ФГА та в групі контролю порушень щитовидної залози не виявлено, то можна зробити припущення про негативний вплив розладів функції щитовидної залози, зокрема аутоімунного тиреоїдиту, на роботу яєчників та оваріальний резерв. Оскільки ці патологічні явища ми спостерігаємо в жінок із ПТСР, то логічним є висновок, що тривалий і виснажливий стресогенний чинник може бути пусковим механізмом цілого каскаду імуногормональних реакцій, які негативно відбиваються на репродуктивній функції жінки, проявляючись зворотними змінами як ФГА та незворотними змінами як ПНЯ.

Таблиця 2. Результати гормонального дослідження функції щитовидної залози в жінок із ФГА та ПНЯ

Гормони, одиниці вимірювання	Основна група (n = 54)		Контрольна група (n = 23)	P ₁₋₂	P _{1-к}	P _{2-к}
	Підгрупа 1 (n = 35)	Підгрупа 2 (n = 19)				
ТТГ, мМО/мл	2,8 ± 0,4	4,7 ± 0,9	2,3 ± 0,4	< 0,05	> 0,05	< 0,05
Вільний тироксин, нг/дл	1,3 ± 0,3	0,91 ± 0,07	1,5 ± 0,2	< 0,05	> 0,05	< 0,05
АТПО, МО/мл	7,6 ± 0,8	94,2 ± 7,3	6,4 ± 0,6	< 0,05	> 0,05	< 0,05

P₁₋₂ – різниця між підгрупою 1 та підгрупою 2;
P_{1-к} – різниця між підгрупою 1 та контрольною групою;
P_{2-к} – різниця між підгрупою 2 та контрольною групою.

У пацієнок із вторинними аменореями на тлі ПТСР, зокрема у 82,9% жінок із ФГЯ та 78,9% осіб із ПНЯ, виявлений вірогідно збільшений рівень кортизолу добової сечі, який вважається гормоном стресу та пригнічує ФСГ та ЛГ у гіпофізі та стероїдогенез у яєчниках [1, 3, 4].

Присутність антитіл IgG до тканини яєчника у 26,3% жінок підгрупи 2 (тоді як у підгрупі 1 вони виявлені лише у 2,9% пацієнок, $p < 0,05$) та наявність АТПО у 21,1% осіб із ПНЯ свідчить про участь імунної системи в етіопатогенезі таких аменорей. У 10,5% жінок із ПНЯ виявили одночасно збільшення рівня АТПО та яєчникових антитіл IgG. Це може вказувати на аутоімунний полігландулярний синдром. Наявність цих змін у пацієнок із ПНЯ свідчить про тяжкість ураження репродуктивної системи та демонструє глибину впливу ПТСР на організм жінки [14–16].

Отже, вплив ПТСР на репродуктивну функцію, зокрема на шляхи та механізми взаємодії гормональних та імунологічних порушень у жінок, потребує подальшого поглибленого вивчення.

ВИСНОВКИ

На підставі отриманих результатів дослідження можна зробити такі висновки:

- хронічний стрес запускає механізм каскадних реакцій, які призводять до глибоких патологічних змін у психоемоційній та репродуктивній сферах жінок;
- гормональний дисбаланс клінічно проявляється вторинними аменореями;
- репродуктивні порушення в жінок за ПТСР є зворотними (ФГЯ) та незворотними (ПНЯ).

Збільшення рівня яєчникових аутоантитіл та АТПО в підгрупі жінок із ПНЯ (у 26,3% та у 21,1% осіб відповідно), а також наявність у цій підгрупі в 10,5% пацієнок одночасного підвищення рівнів IgG до тканини яєчника й АТПО вказує на активацію системи аутоімунних антитіл під впливом ПТСР та призводить до ураження тканини яєчника, що клінічно проявляється вторинною аменореєю, яка може супроводжуватись непліддям.

Слід зауважити, що на тлі наявної демографічної кризи проблема реабілітації жінок із репродуктивними порушеннями має не лише медичне, а й соціальне значення.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Карлова ОО, Блалі ФЕ. Ендокринні та гінекологічні розлади в жінок з безпліддям та ПТСР. Український журнал «Здоров'я жінки». 2023;5(168):14–20. Karlova OO, Blali FE. Endocrine and gynecological morbidity in women with infertility and post-traumatic stress disorder. Ukrainian Journal Health of Woman. 2023;5(168):14–20. DOI: 10.15574/HW.2023.168.14.
2. 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.
3. Arnold AR, Prochaska T, Fickenwirth M, et al. A systematic review on the bidirectional relationship between trauma-related psychopathology and reproductive aging. J Mood Anxiety Disord. 2024 Dec;8:100082. DOI: 10.1016/j.xjmad.2024.100082.
4. O'Loughlin JJ, Brotto LA. Women's Sexual Desire, Trauma Exposure, and Posttraumatic Stress Disorder. J Trauma Stress. 2020 Jun;33(3):238–47. DOI: 10.1002/jts.22485.
5. Roostitalab S, Rahimzadeh M, Mirmajidi SR, et al. The Relationship Between Infertility, Stress, and Quality of Life with Posttraumatic Stress Disorder in Infertile Women. J Reprod Infertil. 2021 Oct-Dec;22(4):282–8. DOI: 10.18502/jri.v22i4.7654.
6. Morrison AE, Fleming S, Levy MJ. A review of the pathophysiology of functional hypothalamic amenorrhea 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.

7. Podfigurna A, Meczekalski B. Functional hypothalamic amenorrhea: a stress-based disease. Endocrine 2021;2: 203–11. DOI: 10.3390/endocrines2030020
8. Merz CNB, Berga S, Cook-Weins G, et al. OR19-6 Functional Hypothalamic Amenorrhea and Preclinical Cardiovascular Disease. J Endo Soc 2022;6(1): A512. DOI: 10.1210/jendso/bvac150.512.
9. 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.
10. Pape J, Herbison AE, Leeners B. Recovery of menses after functional hypothalamic amenorrhea: if, when and why. Hum Reprod Update. 2021;27(1):130–53. DOI: 10.1093/humupd/dmaa032.
11. Szeliga A, Podfigurna A, Bala G, et al. 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.
12. Шатковська АС, Григоренко АП, Горбатюк ОГ. та ін. Стрес-індуковані порушення гіпоталамо-гіпофізарної та периферичної ендокринної систем в організмі жінки. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2021;4(139):23–7. Shatkovska AS, Hryhorenko AP, Horbatiuk OH, et al. Stress-induced disorders to the hypothalamic-hypophysal and peripheral endocrine systems in a woman's body. Med Asp Wom Health. 2021;4(139):23–7.
13. Горбатюк ОГ, Григоренко АП, Шатковська АС та ін. Особливості гормонального гомеостазу жінок із функціональною гіпоталамічною аменореєю та передчасною недостатністю яєчників, спричинених посттравматичним стресовим розладом. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;3:65–72.

- Shatkovska AS, Hryhorenko AP, Horbatiuk OH, et al. Features of hormonal homeostasis in women with functional hypothalamic amenorrhea and premature ovarian failure caused by post-traumatic stress disorder. Reproductive health of women 3 (2023): 65–72. DOI: 10.30841/2708-8731.3.2023.283324
14. Chon SJ, Umair Z, Yoon MS. Premature Ovarian Insufficiency: Past, Present, and Future. Front Cell Dev Biol. 2021 May 10;9:672890. DOI: 10.3389/fcell.2021.672890.
15. Costa GPO, Ferreira-Filho ES, Simoes RDS, et al. Impact of hormone therapy on the bone density of women with premature ovarian insufficiency: A systematic review. Maturitas. 2023 Jan;167:105–112. DOI: 10.1016/j.maturitas.2022.09.011.
16. Jiao X, Meng T, Zhai Y, et al. Ovarian Reserve Markers in Premature Ovarian Insufficiency: Within Different Clinical Stages and Different Etiologies. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Mar 18;12:601752. DOI: 10.3389/fendo.2021.601752.
17. 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.
18. Gonçalves CR, Vasconcellos AS, Rodrigues TR, et al. Hormone therapy in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2022 Jun;44(6):1143–57. DOI: 10.1016/j.rbmo.2022.02.006.
19. Tumurbaatar T, Kanasaki H, Cairang Z, et al. Potential role of kisspeptin in the estradiol-induced modulation of inhibin subunit gene expression: Insights from in vivo rat models and hypothalamic cell models. Endocrine Journal. 2025 May. DOI:10.1507/endocrj.EJ25-0044

20. Meczekalski B, Niwczyk O, Bala G, Szeliga A. Stress, kisspeptin, and functional hypothalamic amenorrhea. *Curr Opin Pharmacol*. 2022 Dec;67:102288. DOI: 10.1016/j.coph.2022.102288.

21. 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/rmb2.12419.

22. Tumurgan Z, Kanasaki H, Tumurbaatar T, et al. Roles of intracerebral activin, inhibin, and follistatin in

the regulation of Kiss-1 gene expression: Studies using primary cultures of fetal rat neuronal cells. *Biochem Biophys Rep*. 2020;23:100785. DOI: 10.1016/j.bbrep.2020.100785

23. Karaviti E, Karaviti D, Kani ER, et al. The role of anti-Müllerian hormone: insights into ovarian reserve, primary ovarian insufficiency, and menopause prediction. *Endocrine*. 2025 May 23. DOI: 10.1007/s12020-025-04265-0

24. Di Clemente N, Racine C, Pierre A, et al. Anti-müllerian hormone in female reproduction. *Endocr Rev*. 42.6 (2021): 753–82. DOI: 10.1210/endrev/bnab012.

25. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2024. 122(1): 52–61. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2024.02.001.

26. De Souza MJ, Mallinson RJ, Strock NCA, 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 Jul 19;36(8):2285–97. DOI: 10.1093/humrep/deab149.

ВПЛИВ ПОСТТРАВМАТИЧНИХ СТРЕСОВИХ РОЗЛАДІВ НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ ЖІНОК

О.Г. Горбатюк, к. мед. н., доцентка кафедри педіатрії, акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

О.В. Васків, к. мед. н., доцентка кафедри педіатрії, акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

Л.В. Пипа, д. мед. н., професорка, завідувачка кафедри педіатрії, акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

І.М. Мандзій, к. мед. н., асистентка кафедри педіатрії, акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

О.Г. Ішчук, лікар акушер-гінеколог (Україна), лікар-інтерн Спеціалізованої лікарні в автономному центрі громадського здоров'я, м. Санок, Польща

Мета дослідження: вивчення перебігу вторинної аменореї в жінок із посттравматичними стресовими розладами (ПТСР) на підставі дослідження стану їхнього гормонального фону та імунної системи.

Матеріали та методи. Дослідження охоплювало 54 жінки репродуктивного віку з аменореєю та ПТСР (основна група). За допомогою імуноферментного аналізу визначали рівні пролактину, фолікулоstimулювального й лютеїнізувального гормонів, естрадіолу, прогестерону, вільного тестостерону, антимюллерового гормону, тиреотропного гормону й вільного тироксину, кортизолу добової сечі, а також антитіла до тиреопероксидази (АТПО) та яєчникові аутоантитіла. За результатами гормонального дослідження жінок розподілили на 2 підгрупи: перша — 35 (64,8%) пацієнток із функціональною гіпоталамічною аменореєю (ФГА), друга — 19 (35,2%) жінок із передчасною недостатністю яєчників (ПНЯ). Групу контролю становили 23 здорові жінки 18–37 років.

Результати. У пацієнток із ФГА та ПНЯ виявили гормональні порушення, характерні для цих нозологій. У підгрупі з ПНЯ діагностували підвищення пролактину в 1,5 раза порівняно з групою контролю. У підгрупі ПНЯ був виявлений вірогідно підвищений рівень тиреотропного гормону (21,1%, проти 0% жінок у контрольній групі). Яєчникові аутоантитіла виявлені у 26,3% пацієнток із ПНЯ проти 2,9% жінок із ФГА ($p < 0,05$). АТПО в підгрупі ФГА та в групі контролю не виявлені, а в пацієнток із ПНЯ їх виявили у 21,1% випадків. У 10,5% осіб у підгрупі з ПНЯ діагностовано одночасно збільшення рівня як АТПО, так і яєчникових аутоантитіл.

Висновки. Порушення репродуктивної функції за ПТСР проявляються як ФГА або ПНЯ. Наявність АТПО та яєчникових антитіл IgG вказує на ключову роль імунної системи у виборі патогенетичного ланцюга розвитку аменореї, а також у випадку з ПНЯ свідчить про тяжкість ураження та вищу швидкість процесу атрезії фолікулів.

Ключові слова: репродуктивна функція жінки, посттравматичні стресові розлади, функціональна гіпоталамічна аменорея, передчасна недостатність яєчників.

THE IMPACT OF POST-TRAUMATIC STRESS DISORDERS ON WOMEN'S REPRODUCTIVE FUNCTION

O.H. Horbatiuk, PhD, associate professor, Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Postgraduate Education, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

O.V. Vaskiv, PhD, associate professor, Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Postgraduate Education, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

L.V. Pyra, MD, professor, head of the Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Postgraduate Education, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

I.M. Mandziy, PhD, assistant professor, Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Postgraduate Education, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

O.H. Ishchuk, obstetrician-gynecologist (Ukraine), medical intern, Specialized Hospital in Autonomous Public Healthcare Centre, Sanok, Poland

Objective of the study: to investigate the course of secondary amenorrhea in women with posttraumatic stress disorder (PTSD) based on the study of their hormonal and immune system.

Materials and methods. The study included 54 women of reproductive age with amenorrhea and PTSD (main group). Using enzyme-linked immunosorbent assay, the levels of prolactin, follicle-stimulating and luteinizing hormones, estradiol, progesterone, free testosterone, anti-Müllerian hormone, thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, daily urine cortisol, as well as antibodies to thyroid peroxidase (TPOAb) and ovarian autoantibodies were determined. According to the hormonal study, the women were divided into 2 subgroups: the first subgroup included 35 (64.8%) patients with functional hypothalamic amenorrhea (FHA), the second subgroup included 19 (35.2%) women with premature ovarian insufficiency (POI). The control group consisted of 23 healthy women aged 18–37 years.

Results. It was detected a 1.5-fold increase level of prolactin in the subgroup with POI vs. control group. Significantly elevated thyroid-stimulating hormone levels were found only in the POI subgroup (21.1% vs. 0% of in the control). Ovarian antibodies were detected in 26.3% of patients with POI vs. 2.9% in women with FHA ($p < 0.05$). The increased TPOAb levels were not detected in the subgroup of women with FHA and in the control group, but in patients with POI it was detected in 21.1% of cases. A simultaneous increase in the level of both TPOAb and ovarian antibodies was diagnosed in 10.5% of patients in the subgroup with POI.

Conclusions. Disorders of reproductive function in women with PTSD can be manifested by FHA or POI. The presence of TPOAb and ovarian antibodies IgG indicates the significant role of the immune system in the choice of the pathogenetic chain of amenorrhea development.

Keywords: female reproductive function, posttraumatic stress disorder, functional hypothalamic amenorrhea, premature ovarian insufficiency.