

# Нерегулярный менструальный цикл у женщин репродуктивного возраста как часть синдрома мегаполиса

Е.Н. Андреева<sup>1,2</sup>, Е.В. Шереметьева<sup>✉1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Минздрава России, Москва, Россия

✉s1981k@yandex.ru

## Аннотация

Жизнь в современном мегаполисе – это не только интересная и насыщенная жизнь, но и источник многочисленных негативных последствий для жизни людей: неидеальная экологическая обстановка, особенности питания, нарушение сна и циркадных ритмов, изменение психологического статуса (стресс, депрессия, агрессия, апатия) и нарушения репродуктивного здоровья, особенно у женщин. По определению Всемирной организации здравоохранения, репродуктивное здоровье – это состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней во всех сферах, касающихся репродуктивной системы, ее функций и процессов. Жизнь в большом городе для женщины репродуктивного периода нередко сопровождается нарушением менструальной и овуляторной функции, что можно отнести к симптомам синдрома мегаполиса. С 1980-х годов частота нарушений менструального цикла выросла более чем в 7 раз. Врач-клиницист, к которому первично обращается женщина репродуктивного периода с нерегулярным менструальным циклом, должен не только составить план обследования женщины и исключить наличие эндокринно-гинекологических нарушений, но и подробно собрать анамнез, включая физикальный статус (например, расчет индекса массы тела, анализ колебания массы тела), пищевые привычки, спортивный анамнез, прием лекарственных препаратов, первично оценить роль психосоматического фактора. Верный патогенетический подход в данной ситуации определит корректную терапевтическую тактику ведения женщины.

**Ключевые слова:** синдром мегаполиса, нарушения менструального цикла, стресс, циркадные ритмы, мелатонин, метафолин.

**Для цитирования:** Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Нерегулярный менструальный цикл у женщин репродуктивного возраста как часть синдрома мегаполиса. Гинекология. 2020; 22 (6): 6–10. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200487

Review

## Irregular menstrual cycle in women of reproductive age as part of metropolitan syndrome

Elena N. Andreeva<sup>1,2</sup>, Ekaterina V. Sheremetyeva<sup>✉1</sup>

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

<sup>2</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

✉s1981k@yandex.ru

## Abstract

Life in a modern metropolis is not only an interesting and eventful life, but also a source of numerous features for human life: imperfect environmental conditions, dietary habits, sleep disturbances and circadian rhythms, changes in psychological status (stress, depression, aggression, apathy) and reproductive health problems, especially in women. As defined by the World Health Organization, reproductive health is a state of complete physical, mental and social well-being, and not simply the absence of disease in all areas related to the reproductive system, its functions and processes. Life in a big city for a woman of the reproductive period is often accompanied by a violation of the menstrual and ovulatory function, which can be attributed to the symptoms of the megalopolis syndrome. Since the 1980s, the frequency of menstrual irregularities has increased by more than 7 times. The doctor – clinician, to whom a woman of the reproductive period with an irregular menstrual cycle first turns, should not only draw up a plan for examining a woman and exclude the presence of endocrine-gynecological disorders, but also collect a detailed history, including physical status (for example, calculating body mass index, analyzing fluctuations weight), dietary habits, sports history, medication intake, first assess the role of the psychosomatic factor. The correct pathogenetic approach in this situation will determine the correct therapeutic tactics for managing a woman.

**Key words:** metropolis syndrome, menstrual irregularities, stress, circadian rhythms, melatonin, metapholin.

**For citation:** Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V. Irregular menstrual cycle in women of reproductive age as part of metropolitan syndrome. Gynecology. 2020; 22 (6): 6–10. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200487

Нерегулярный менструальный цикл (МЦ) является одним из частых проявлений гинекологических заболеваний у женщин. Несмотря на большие адаптационные возможности женского организма, в последние 30 лет отмечается неуклонный рост нарушений репродуктивной функции [1]. Е.А. Куксина в своем аналитическом обзоре (2016 г.) показала, что процент женщин с нарушением регулярности менструации с 1980 по 2016 г. увеличился в 7,3 раза и средний возраст женщин составляет 29,8 года [2]. Помимо планирования беременности в этом возрасте для женщины может быть актуально и обсуждение вопросов контрацепции. По статистике Всемирной организации здравоохранения до 40% женщин репродуктивного возраста по-прежнему считают, что их потребности в планировании семьи не удовлетворяются во время консультирования. Рекомендую контрацепцию, важно учитывать характеристики потенциального потребителя, базовый риск заболевания, возможные нежелательные ле-

карственные реакции различных препаратов, стоимость, доступность и предпочтения самой женщины. Было замечено, что девушки, проживающие в сельской местности, в 1,5 раза реже имеют нерегулярный МЦ по сравнению с городскими сверстницами [2]. Можно предположить, что это может быть связано с синдромом мегаполиса, которому подвержены городские жители чаще, чем проживающие в сельской местности, а также нарушением циркадных ритмов и снижением синтеза мелатонина у жителей больших городов [3].

Некоторые наши пациентки и их родственницы (мамы, бабушки, тетки) не считают проблемой и, следовательно, не обращаются за медицинским консультированием при нерегулярном МЦ и непланировании беременности. И задачей гинеколога во время консультирования является донести информацию, что регулярный МЦ является маркером физического и психического благополучия у женщин репродуктивного возраста. Согласно работе А. Lania и со-

авт., как правило, врач на приеме сразу назначает обследование женщине с жалобами на нерегулярный МЦ, не собирая анамнеза, и далее уже «лечит» ее нарушения, выявленные при обследовании (например, гормональные), опять же не влияя на патогенетический фактор этих нарушений [4]. Задачей клинициста, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, является охрана репродуктивного здоровья, которое включает в себя репродуктивные процессы, функции и систему на всех этапах жизни [5], даже в те периоды, когда наша пациентка не планирует беременность.

Многообразие нозологических форм нарушений МЦ (НМЦ) обусловлено его многоступенчатой регуляцией. НМЦ возможно вследствие как нарушения непосредственно работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, так и влияния на нее извне (например, стресс, нарушение пищевого поведения, некорректно используемая физическая нагрузка, нарушение циркадных ритмов вследствие посменной работы, например, и т.д.).

Основные причины нарушений регуляции репродуктивной системы из «негормональных» и «неорганических»: стрессовый фактор, колебания массы тела, нарушения пищевого поведения, физическая нагрузка без учета индивидуальных особенностей, прием лекарственных препаратов, оказывающих влияние на синтез, метаболизм, рецепцию и обратный захват нейротрансмиттеров и нейромодуляторов [4, 6].

Общепринятая терминология, к сожалению, не позволяет достичь взаимопонимания специалистов при диагностике и лечении заболеваний, которое в Международной классификации болезней 10-го пересмотра носит название «дисфункция яичников» (E28). Данный термин, по сути, является первичным диагнозом, который после осмотра, сбора анамнеза, дообследования будет отражать суть и причину НМЦ, а следовательно, каждая пациентка получит индивидуальный подход к своей проблеме.

За счет чего же выросла частота встречаемости синдрома НМЦ? Ответом на этот вопрос может быть увеличение процента женщин, проживающих в крупных городах, которые подвергаются различным влияниям среды: постоянный стрессовый фактор на работе, нарушение ритма «сон-бодрствование», хроническое недосыпание, работа в офисе («розовые воротнички»<sup>1</sup>), нарушение пищевых привычек (соблюдение разных систем питания, например для снижения массы тела, отказ от некоторых продуктов питания, злоупотребление фастфудом) и т.д.

Нерегулярный МЦ – это не всегда следствие эндокринно-гинекологических заболеваний, это и влияние эпигенетических факторов на молодую женщину.

Одним из нарушений, входящих в синдром мегаполиса, можно назвать нарушение сна. По ряду работ было показано, что разные нарушения сна могут быть факторами риска дисфункции яичников. Частота патологий сна в больших городах встречается у каждого 3-го жителя [7]. Стресс – основной фактор риска этих нарушений. В исследовании X. Xing и соавт. (2020 г.) показали, что нарушение сна отрицательно воздействует на МЦ. Нерегулярный МЦ, обильные менструальные кровотечения, удлинение менструального кровотечения ( $\geq 7$  дней), дисменорея и предменструальный синдром чаще встречаются у молодых женщин с нарушением сна, чем без них (все  $p < 0,05$ ). Кроме того, плохое качество сна коррелировало с обильным менструальным кровотечением (отношение шансов 1,75, 95% доверительный интервал 1,12–2,72), бессонница была достоверно связана с нерегулярным МЦ (отношение шансов 1,36, 95% доверительный интервал – ДИ 1,02–1,80), сон  $\leq 6$  ч – с предменструальным синдромом [8]. При сборе анамнеза у

женщин с нерегулярным МЦ важно уточнять характер сна. Аналогичные результаты были получены при анализе возможной связи между характеристиками психического здоровья и длительности сна (отдельно или в комбинации) с нерегулярным МЦ. При обследовании более 4 тыс. женщин в возрасте 19–49 лет выявлено, что продолжительность сна  $\leq 5$  ч в день была в значительной степени связана с более высокими шансами НМЦ (задержка более 3 мес), а также с риском психологического стресса<sup>2</sup>, депрессии или суицидальными мыслями, что, в свою очередь, увеличивало риск НМЦ. Это исследование предполагает положительную связь нарушений психологического и психического здоровья и короткой продолжительности сна с нерегулярным МЦ у молодых женщин [9]. Нарушение синтеза мелатонина у женщин с короткой продолжительностью сна может быть также фактором риска развития нарушения менструальной функции. Предшественником мелатонина является плазменный триптофан, который превращается в 5-гидрокситриптофан, а затем в серотонин, данный процесс невозможен без достаточного количества фолатов в организме. Процесс биосинтеза мелатонина носит циркадный характер [10].

В последнее десятилетие возрастает интерес к физиологическим эффектам гормональной регуляции системы «сон-бодрствование», в частности к гормону эпифиза (шишковидной железы) мелатонину. Мелатонин является одним из ключевых медиаторов влияния эпифиза на эндокринную, иммунную и другие системы организма, включая регуляцию системы «сон-бодрствование». Исследования A. Brzezinski и соавт. показали, что мелатонин может изменять пульсирующую секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и регулировать фолликулогенез. Неоднократно в работах последних лет было показано, что этот гормон эпифиза участвует в поддержании нормального созревания фолликулов за счет повышенной концентрации (в 3 раза) в гранулезных клетках и фолликулярной жидкости (при сравнении с уровнями в крови) [11]. Мелатонин регулирует секрецию гонадотропных гормонов (ЛГ, фолликулостимулирующего гормона – ФСГ), а также пролактина в соответствии с суточным фотопериодом<sup>3</sup> [12]. Согласно работе D. Roy, D. Belsham генная экспрессия и пульсирующая секреция гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), который контролирует секрецию ЛГ и ФСГ, зависима от мелатонина и обладает цикличностью в 24 ч [13]. У женщин репродуктивного периода с высокой концентрацией мелатонина в сыворотке крови было отмечено подавление функции гипоталамуса (в рамках развития гипоталамической функциональной аменореи) с пониженным уровнем пульсирующей секреции ГнРГ и ЛГ, что, в свою очередь, влияет на весь процесс фолликулогенеза. У незрячих женщин уровень мелатонина был в течение дня выше, чем у зрячих, а базальный и пиковый уровни ЛГ и ФСГ в сравнении со зрячими – значительно ниже [11].

С начала 2000-х годов активно обсуждается влияние сна и его нарушений на овуляторную функцию. Овуляция – это тоже часть эндогенного циркадного ритма женщины, хроническая ановуляция может нарушать регулярность МЦ [14]. У медсестер, стюардесс, женщин со сменным графиком работы были отмечены более частые НМЦ и ненаступление беременности, связанные с синдром хронической ановуляции. НМЦ у этих женщин могут быть связаны с изменением пульсации и амплитуды ЛГ в результате нарушений циркадного ритма и нарушения сна [15], а также со «стрессом» гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Сон оказывает прямое супрессивное действие на секрецию ЛГ, способствуя в ночное время снижению уровня этого гонадотропного гормона у женщины репродуктивного воз-

<sup>1</sup>«Розовые воротнички» (англ. pink-collars) – женщины, работающие в офисах. Рубашки форменной (служебной) одежды этой категории работников часто розового цвета, отсюда и название.

<sup>2</sup>Стресс (от англ. stress – нагрузка, напряжение; состояние повышенного напряжения) – совокупность неспецифических адаптационных (нормальных) реакций организма на воздействие различных неблагоприятных факторов-стрессоров (физических или психологических), нарушающих его гомеостаз, а также соответствующее состояние нервной системы организма (или организма в целом).

<sup>3</sup>Фотопериод – соотношение между темным и светлым временем суток.

раста в раннюю фолликулярную фазу МЦ. Так как женщины, работающие или учащиеся в ночное время, имеют более короткий и, как правило, поверхностный прерывистый сон, то дисфункция яичников может быть связана с нарушением выработки и амплитуды гонадотропных гормонов через влияние на ГнРГ [14]. В свою очередь, такие НМЦ могут быть фактором риска бесплодия, малого гестационного возраста и преждевременных родов [16].

Синдром мегаполиса, который часто сопровождает современную молодежь, негативно влияет на психическое и соматическое здоровье. Нарушение психологического статуса является одним из симптомов синдрома мегаполиса [17]. Нарушение циркадных ритмов и нарушение ритма менструаций (влияние на гипоталамо-гипофизарную ось) взаимосвязаны и взаимно влияют друг на друга. Нормализация циркадных ритмов и снижение уровня стрессов далеко не всегда легко исправить, это требует зачастую радикальных изменений в жизни женщины (смена работы, развод и т.д.), к которым большая часть женщин не готова и воспринимают такие рекомендации врача негативно и агрессивно.

В современной литературе активно обсуждается вопрос о положительной роли фолатов в регуляции синтеза мелатонина. Предшественником мелатонина является аминокислота L-триптофан (предшественник серотонина). Следует отметить, что фолаты принимают активное участие в обмене серотонина – естественного антидепрессанта для головного мозга [18]. Авторы проводят параллель с гипергомоцистеинемией (ГГ) – одним из механизмов нейротоксического и депрессивного воздействия на головной мозг. Гипергомоцистеинемия снижает S-аденозилметионин-зависимый синтез катехоламинов, а именно допамина, норадреналина, адреналина и серотонина (5-НТ). Дефицит фолатов провоцирует повышение гомоцистеина, что, в свою очередь, приводит к получению нестабильной нейротоксической продукции – гомоцистеиновой кислоты и цистеинсульфиновой кислоты, которые действуют как агонисты рецептора N-метил-D-аспартата и оказывают нейротоксическое действие на дофаминергические нейроны, что может привести к развитию симптомов депрессии. В настоящее время фолаты в литературе называют «естественными» антидепрессантами [18]. Повышенное потребление пищи, богатой фолатами, является малоэффективным способом повысить уровень фолатов по сравнению с потреблением фолиевой кислоты или обогащенной ею пищи. Биодоступность фолатов из продуктов питания – 85%, причем при термической обработке в ходе приготовления пищи большая часть фолатов разрушается (вследствие особенностей метаболизма фолатов при приготовлении пищи, особенностей соматического статуса человека, мутации генов и т.д.), а биодоступность фолатов из «таблетки» – 100% [19–21]. Левомефолат кальция – стабильная форма естественной формы фолатов, присутствующих в продуктах питания (например, фруктах и овощах), и доминирующей фолатов, обнаруживаемых в норме в циркулирующей крови. После приема левомефолат кальция быстро всасывается и, диссоциируясь на L5-метил-тетрагидрофолат и кальций, включается в фолатный пул организма. В отличие от фолиевой кислоты, L5-метил-тетрагидрофолат не нуждается в метаболизации, для того чтобы стать биологически активным. Он используется организмом в неизменном виде, независимо от генетических вариантов фолатпревращающих ферментов, которые контролируют активацию фолиевой кислоты. На совещании консультативного комитета продуктов питания и лекарственных средств Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в 2003 г. сделано предположение, что комбинированные оральные контрацептивы (КОК) могут служить обоснованным способом доставки фолатных добавок у женщин детородного возраста [18].

Хронический стресс как неотъемлемый компонент синдрома мегаполиса встречается чаще у женщин (29%), в основном у молодых женщин в возрасте от 18 до 24 лет, по данным ВЦИОМ (2019 г.) [22]. Стресс-зависимые НМЦ

представляют собой группу заболеваний/состояний, возникающих в результате стрессогенного воздействия и связанных с нарушением ритма менструаций или симптомами, ассоциированными с МЦ [21]. В большинстве исследований последних десятилетий понятия «стресс-провоцирующая», «стресс-зависимая» и «гипоталамическая аменорея» являются синонимами, а «гипоталамическая» периодически заменяется термином «психогенная аменорея», в возникновении которой основная роль отводится нарушениям работы центральной нервной системы. Стрессовое воздействие, реализуясь через гипоталамо-гипофизарную систему, приводит к нарушению образования доминантного фолликула и, как следствие, формированию ановуляторного цикла [21]. Помимо аменореи стресс-зависимые НМЦ могут быть в виде аномальных маточных кровотечений, соматических и эмоционально-окрашенных циклических расстройств (предменструальный синдром и предменструальное дисфорическое расстройство). Важно отметить, что стрессовые факторы, связанные с НМЦ, необязательно должны носить катастрофический характер (угроза жизни, смерть близкого человека и пр.). Дистресс может быть связан и со значимыми психогенными факторами, которые относятся к повседневной жизни (быт, учеба, работа) или семейной жизни [21]. Поскольку такого рода стрессовые факторы сопровождают нашу повседневную жизнь, особенно при проживании в больших городах, частота стресс-зависимых НМЦ выросла за последние десятилетия. Девушки, получающие высшее профессиональное образование, в 4 раза чаще страдают НМЦ, связанными со стрессовым фактором [23, 24]. При этом коррекция психических расстройств и нарушений, включая психотерапевтические методы, согласно исследованию S. Verga и соавт., у пациенток с функциональной гипоталамической аменореей оказывается эффективной в 87,5% в отношении стабилизации как эмоционального и психологического статуса женщины, так и гормональных показателей [25]. Однако в реальной жизни и практике существует сложность найти и получить качественную медицинскую помощь в объеме консультирования психоневролога (психиатра) и/или клинического психолога. Одной из причин можно выделить, что данный вид консультации не входит в стандарты обязательного медицинского страхования (т.е. финансово затратно для пациентов), пациенты (и врачи) не знают, куда обращаться, данный вид помощи временно отсроченный. То есть патогенетическое лечение, как правило, невозможно получить быстро, а при нерегулярном МЦ и наличии половой жизни существует риск наступления незапланированной беременности. «Терапевтические» мысли в таких ситуациях могут быть следующими:

- использование гестагенных препаратов (до момента компенсации основной причины) в циклическом режиме (при аменорее – если гестагеновая проба была положительная);
- назначение эстроген-гестагенных препаратов (биоидентичные эстрогены + гестаген);
- назначение КОК при необходимости контрацепции (запрос самой пациентки).

Следовательно, гинекологу в реальной клинической практике женщине, нуждающейся в контрацепции, проживающей в большом городе, испытывающей постоянный стресс, имеющей предменструальный синдром, необходимо проводить консультирование по выбору метода контрацепции, и здесь первой линией будут КОК. Социальный джетлаг может нарушать работу супрахиазматического ядра гипоталамуса, которое регулирует циркадные ритмы, управляет выделением мелатонина в эпифизе и синхронизирует работу «биологических часов» организма.

Нарушение пищевого поведения – частая проблема у жителей больших городов, которая может приводить к избыточной массе тела и ожирению. Масса тела женщины в репродуктивном периоде – это не только фактор, который заботит женщину с эстетической точки зрения, но и параметр, который оценивает акушер-гинеколог как возможный триггер НМЦ. Следует обратить внимание на крупный

обзор 2020 г., в котором авторы подчеркнули, что само по себе беспокойство и озабоченность своим весом могут лежать в основе и быть независимым фактором риска НМЦ и формирования в будущем функциональной гипоталамической аменореи [24]. Ожирение у женщин репродуктивного возраста сопровождается высокой частотой ановуляции, синдромом гиперандрогении, НМЦ, патологией эндометрия, бесплодием. Избыточная масса тела оказывает отрицательное влияние на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, нарушает ритм и соотношение гонадотропных гормонов, снижает интенсивность фолликулогенеза и провоцирует снижение уровня прогестерона [25, 26]. Не только недостаток или дефицит массы тела может сопровождаться микронутриентным дефицитом, но и избыточная масса тела и ожирение. Избыточная масса тела или ожирение – это заболевание, которое может сопровождаться выраженными микронутриентными дефицитами, например фолатным, и недостаточностью витамина D [27, 28]. В исследование L. Shen и соавт. были включены 200 женщин репродуктивного возраста с различными НМЦ («длинный», «скудный», «кровомазания» в середине цикла, альгоменорея), 116 из которых принимали 400 мкг фолатов в сутки. Каждая 3-я женщина сообщает о восстановлении регулярного МЦ на фоне компенсации фолатного статуса [23]. Добавление фолатов к основному лечению НМЦ способствует восстановлению регулярного МЦ [24].

Молодые женщины, следуя «идеалам красоты», в последние десятилетия все больше стремятся к систематическим занятиям разными видами спорта. Регулярное применение больших тренировочных нагрузок, недостаточное соблюдение принципа постепенности в повышении их объема и интенсивности могут приводить, особенно у молодых женщин, к неблагоприятным изменениям, прежде всего к нарушениям менструальной и овуляторной функции. Физические упражнения не оказывают негативного влияния на репродуктивную функцию; вредно нарушение энергетического баланса в организме – недостаток энергии, определяемый как разность между потреблением энергии с пищей и ее расходом при выполнении физических упражнений [29]. В начале 1990-х годов Американской ассоциацией спортивной медицины был сформирован симптомокомплекс «женская спортивная триада» – синдром, включающий нарушения пищевого поведения, НМЦ и снижение минеральной плотности костной ткани, главным патофизиологическим триггером которого служит нарушение энергетического баланса [30]. Самыми опасными видами физической нагрузки для МЦ принято считать балет, гимнастику, длительные марафоны, рекреационный спорт (гольф, теннис, хоккей с шайбой, водное поло, волейбол, сквош, кегельбан, футбол, конный спорт и т.д.) [4]. Во время консультирования женщины с НМЦ необходимо собирать анамнез по занятиям физической нагрузкой.

Таким образом, актуальность изучения этиологии и патогенеза НМЦ у женщин репродуктивного возраста очевидна. В настоящее время отсутствуют единые подходы к обследованию и лечению таких пациенток, неадекватная терапия может приводить к появлению комплекса гинекологических осложнений, соматических психологических проблем. Врач-клиницист, к которому первично обращается женщина репродуктивного периода с НМЦ, должен не только составить план обследования женщины, но, самое главное, – подробно собрать анамнез, провести общий и гинекологический осмотр (включая расчет индекса массы тела), уточнить пищевые привычки, спортивный анамнез, спросить о приеме лекарственных препаратов (в том числе биологически активных добавок, витаминов), проанализировать связь НМЦ с эпигенетическими факторами жизни женщины. Благодаря комплексному осмотру, опросу, обследованию женщины репродуктивного периода с НМЦ возможен рациональный подход в рамках терапевтической тактики.

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках анализа литературы по указанной теме сотрудниками

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

#### Литература/References

1. Баисова Б.И. и др. Гинекология. Учебник. Под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. 4-е изд., перераб. и доп. 2011. [Baisova B.I. et al. Gynecology. Textbook. Ed. G.M. Savelyeva, V.G. Breusenko. 4th ed., rev. and add. 2011 (in Russian).]
2. Кукушина Е.А. Анализ заболеваемости женщин в России на основе статистических данных. 2016. [Kuksina E.A. Analysis of the incidence of women in Russia based on statistical data. 2016 (in Russian).]
3. Olcese JM. Melatonin and Female Reproduction: An Expanding Universe. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 85. DOI: 10.3389/fendo.2020.00085
4. Lania A, Gianotti L, Gagliardi I et al. Functional hypothalamic and drug-induced amenorrhea: an overview. *J Endocrinol Invest* 2019; 42: 1001–10. DOI: 10.1007/s40618-019-01013-w
5. Эл. ресурс: [https://www.who.int/topics/reproductive\\_health/ru/](https://www.who.int/topics/reproductive_health/ru/) [Available from: [https://www.who.int/topics/reproductive\\_health/ru/](https://www.who.int/topics/reproductive_health/ru/) (in Russian).]
6. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. [Gynecology: National Guidelines. Ed. G.M. Savelyeva, G.T. Sukhikh, I.B. Manukhin. Moscow: GEOTAR-Media, 2013 (in Russian).]
7. Эл. ресурс: <https://iz.ru/879607/2019-05-19/ekspert-nazval-chislostradaiushchikh-ot-bessonnicy-rossiian> [Available from: <https://iz.ru/879607/2019-05-19/ekspert-nazval-chislostradaiushchikh-ot-bessonnicy-rossiian> (in Russian).]
8. Xing X, Xue P, Li SX et al. Sleep disturbance is associated with an increased risk of menstrual problems in female Chinese university students. *Sleep Breath* 2020. DOI: 10.1007/s11325-020-02105-1
9. Kim T, Nam GE, Han B et al. Associations of mental health and sleep duration with menstrual cycle irregularity: a population-based study. *Arch Womens Ment Health* 2018; 21 (6): 619–26. DOI: 10.1007/s00737-018-0872-8
10. Датиева В.К., Ляшенко Е.А., Левин О.С. Применение мелатонина при нарушении сна. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2015; 1. <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-melatonina-pri-narushenii-sna> [Datieva V.K., Liashenko E.A., Levin O.S. Primeneniye melatonina pri narushenii sna. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii*. 2015; 1. <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-melatonina-pri-narushenii-sna> (in Russian).]
11. Панопорт С.И. Мелатонин: перспективы применения в клинике. 2014. [Rapoport S.I. Melatonin: clinical perspectives. 2014 (in Russian).]
12. Diaz Lopez B, Diaz Rodriguez E, Urquijo C et al. Melatonin influences on the neuroendocrinereproductive axis. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1057: 337–64.
13. Roy D, Belsham DD. Melatonin receptor activation regulates GnRH gene expression and secretion in GT1-7 GnRH neurons: signal transduction mechanisms. *J Biol Chem* 2002; 277: 251–8.
14. Baker FC, Driver HS. Circadian rhythms, sleep, and the menstrual cycle. *Sleep Medicine* 2007; 8 (6): 613–22. DOI: 10.1016/j.sleep.2006.09.011
15. Baumgartner A, Dietzel M, Saletu B et al. Influence of partial sleep deprivation on the secretion of thyrotropin, thyroid hormones, growth hormone, prolactin, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, and estradiol in healthy young women. *Psychiatry Res* 1993; 48: 153–78.
16. Axelsson G, Rylander R, Molin I. Outcome of pregnancy in relation to irregular and inconvenient work schedules. *Br J Ind Med* 1989; 46: 393–8.
17. Эл. ресурс: <https://fancy-journal.com/fancy-body/health/2098-sindrom-megapolisametody-lecheniya> [Available from: <https://fancy-journal.com/fancy-body/health/2098-sindrom-megapolisametody-lecheniya> (in Russian).]
18. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р., Абсатарова Ю.С. Акне – болезнь цивилизации. Проблемы репродукции. 2020; 26 (1): 6–12. DOI: 10.17116/repro2020260116

- [Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V., Grigoryan O.R., Absatarova Yu.S. Acne is a disease of civilization. *Reproduction problems*. 2020; 26 (1): 6–12. DOI: 10.17116 / repro2020260116 (in Russian).]
19. Caffrey A, McNulty H, Irwin RE et al. Maternal folate nutrition and offspring health: evidence and current controversies. *Proceed Nutr Soc* 2018; 2018: 1–13. DOI: 10.1017/S0029665118002689
20. Pfeiffer CM, Rogers LM, Bailey LB, Gregory JF 3rd. Absorption of folate from fortified cereal-grain products and of supplemental folate consumed with or without food determined by using a duallabel stable-isotope protocol. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 1388–97.
21. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. *Folate. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington (DC): National Academy Press (US), 1998; p. 196–305.
22. Эл. ресурс: <https://www.rbc.ru/society/09/10/2019/5d9d973c9a7947139963d682> [Available from: <https://www.rbc.ru/society/09/10/2019/5d9d973c9a7947139963d682> (in Russian).]
23. Jukic AMZ, Upton K, Harmon QE, Baird DD. Increasing serum 25-hydroxyvitamin D is associated with reduced odds of long menstrual cycles in a cross-sectional study of African American women. *Fertil Steril* 2016; 106 (1): 172–9.
24. Rance NE, Dacks AP, Mittelman-Smith MA et al. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: A novel hypothesis on the mechanism of hot flushes. *Front Neuroendocrinol* 2013; 34 (3): 211–27.
25. Jukic AMZ, Wilcox AJ, McConaughy DR et al. 25-Hydroxyvitamin D and Long Menstrual Cycles in a Prospective Cohort Study. *Epidemiology* 2018; 29 (3): 388–96.
26. Bae J, Park S, Kwon JW. Factors associated with menstrual cycle irregularity and menopause. *BMC Womens Health* 2018; 18 (1): 36. DOI: 10.1186/s12905-018-0528-x
27. Бондарева Е.Ю., Шапкина Л.А., Мухомина А.Г., Морозова А.М. Нарушения менструального цикла в сочетании с инсулинорезистентностью у девушек-подростков. *Проблемы эндокринологии*. 2008; 54 (5): 7–11. DOI: 10.14341/probl20085457-12 [Bondareva E.Yu., Shapkina L.A., Mukhotina A.G., Morozova A.M. Menstrual irregularities in combination with insulin resistance in adolescent girls. *Endocrinology problems*. 2008; 54 (5): 7–11. DOI: 10.14341 / probl20085457-12 (in Russian).]
28. Johnson J, Whitaker AH. Adolescent smoking, weight changes, and binge-purge behavior: associations with secondary amenorrhea. *Am J Public Health* 1992; 82 (1): 47–54. DOI: 10.2105/ajph.82.1.47
29. Marquez S, Molinero O. Energy availability, menstrual dys-function and bone health in sports: an overview of the female athlete triad. *Nutr Hosp* 2013; 28 (4): 1010–7. DOI: 10.3305/nh.2013.28.4.6542
30. Loucks AB, Verdun M, Heath EM. Low energy availability, not stress of exercise, alters LH pulsatility in exercising women. *J Appl Physiol* 1998; 84 (1): 37–46. DOI: 10.1152/jappl.1998.84.1.37
31. Бриль Ю. Клинические аспекты нарушений энергетического баланса при физических нагрузках. *Проблемы здоровья и экологии*. 2019; 59 (1): 4–9. [Bril' Yu. Klinicheskie aspekty narushenii energeticheskogo balansa pri fizicheskikh nagruzkakh. *Problemy zdorov'ia i ekologii*. 2019; 59 (1): 4–9 (in Russian).]

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Андреева Елена Николаевна** – д-р мед. наук, проф., дир. Института репродуктивной медицины, зам. дир., зав. отд-нием эндокринной гинекологии, проф. каф. эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», проф. каф. репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-8425-0020

**Шереметьева Екатерина Викторовна** – канд. мед. наук, отд-ние эндокринной гинекологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: s1981k@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7177-0254

**Elena N. Andreeva** – D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-8425-0020

**Ekaterina V. Sheremetyeva** – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: s1981k@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7177-0254

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020