

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМ.
В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ШТЕНЦЕЛЬ
РЕГИНА ЭДУАРДОВНА

КОМПЛЕКСНАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В
ДИАГНОСТИКЕ СТРУКТУРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ
ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕВОЧЕК С ОЛИГОМЕНОРЕЕЙ

3.1.25. Лучевая диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
заслуженный деятель науки РФ
доктор медицинских наук, профессор
Труфанов Геннадий Евгеньевич

Санкт-Петербург

2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПРОБЛЕМЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ОЛИГОМЕНОРЕЕ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	16
1.1 Определение, этиология, нормальная физиология и патогенез нарушений менструального цикла у девочек-подростков	16
1.2 Методы диагностики олигоменореи	28
1.2.1 Клинико-лабораторные методы диагностики олигоменореи	28
1.2.2 Лучевые методы диагностики олигоменореи	31
1.2.3 Современные методы нейровизуализации, используемые при обследовании пациенток с олигоменореей.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1 Общая характеристика обследованных пациенток	47
2.2 Методики магнитно-резонансной томографии	49
2.3 Методика функциональной магнитно-резонансной томографии.....	53
головного мозга в состоянии покоя	53
2.4 Постпроцессинг полученных данных функциональной магнитно- резонансной томографии в состоянии покоя.....	54
2.5 Статистический анализ данных функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя	57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ДИАГНОСТИКИ У ДЕВОЧЕК С НОРМАЛЬНЫМ МЕНСТРУАЛЬНЫМ ЦИКЛОМ И ОЛИГОМЕНОРЕЕЙ.....	62
3.1 Результаты применения лучевых методов исследования в диагностике патологии центральной нервной системы у девочек с нарушениями менструального цикла.....	62

3.2 Результаты анализа данных функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга у девочек с нормальным менструальным циклом ..	71
3.3 Результаты межгруппового анализа данных функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга у девочек с нормальным менструальным циклом и олигоменореей до лечения.....	84
3.4 Результаты межгруппового анализа данных функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга у девочек с нормальным менструальным циклом и олигоменореей после лечения	88
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	116
ВЫВОДЫ	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	121
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	123
ПРИЛОЖЕНИЕ	141

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИ – взвешенные изображения

ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения

МР – магнитно-резонансный (ая, ое, ые)

МРТ – магнитно-резонансная томография

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФА – фракционная анизотропия

ФК – функциональная связность

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

фМРТп – функциональная магнитно-резонансная томография в покое

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЦНС – центральная нервная система

FIGO – The International Federation of Gynecology and Obstetrics

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В структуре общей гинекологической заболеваемости среди подростков нарушения менструального цикла являются наиболее распространенными и составляют от 6 до 65% (Клинические рекомендации аменорея и олигоменорея, 2021; Сандакова Е.А., Жуковская И. Г., 2022; Дели А.Д. и соавт., 2023; Никитина И.Л. и соавт., 2024). При этом отмечается тенденция к увеличению удельного веса заболеваний репродуктивной системы: более чем на 40% за последние 10 лет (Паренкова И. А. и соавт., 2020).

Нормальная продолжительность цикла у девочек-подростков составляет 21-45 дней, но в первые 2 года после менархе циклы обычно нерегулярны, и многие из них являются ановуляторными из-за незрелости гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси (Хашченко Е.П. и соавт., 2018; Чеботарева Ю.Ю., Петров Ю.А., 2021; Уварова Е.В. и соавт., 2021; Адилова Г.Р., 2024; Russman B. et al., 2024). Средний возраст первой менструации составляет 12-13 лет, и чаще всего через 2-3 года после менструации циклы становятся овуляторными, что приводит к их нормализации. Нарушение менструального цикла у девочек через 1 год после наступления менархе, при котором его длительность составляет более 45 дней или частоту менструаций менее 9 в год, принято считать олигоменорей (Захаренкова Т.Н. и соавт., 2017; Клинические рекомендации: Аменорея и олигоменорея, 2021; Сандакова Е.А., Жуковская И.Г., 2022; Klein D. et al., 2019).

Однако незрелость гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси – не единственная причина олигоменореи у девочек, поэтому необходима дифференциальная диагностика с другими заболеваниями (Уварова Е.В. и соавт., 2021; Адилова Г.Р., 2024; Russman B. et al., 2024). Считается, что менструальные циклы, продолжающиеся более 90 дней в первый год после менархе или более 45 дней в последующие годы, а также аменорея до 16 лет или вторичная аменорея требуют диагностики, с особым акцентом на синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

По разным причинам, истинная распространенность олигоменореи в настоящее время до конца не ясна, вследствие несвоевременного или нерегулярного обращения к гинекологу, а также недооценки данной проблемы как самими пациентками, так и врачами-специалистами, включая участковых педиатров и эндокринологов (Елесина И.Г., 2017; Захаренкова Т.Н. и соавт., 2017; Клинические рекомендации Аменорея и олигоменорея, 2021; Колода О.А. и соавт., 2021; Андреева В.О. и соавт., 2022; Сандакова Е.А., Жуковская И.Г., 2022).

Поскольку менструальный цикл считается биологическим маркером общего состояния здоровья девочек-подростков, которые являются репродуктивным потенциальном населения страны и будущими матерями, своевременная диагностика и лечение нарушений менструального цикла в подростковом периоде является актуальной проблемой (Симаходский А.С., Ипполитова М.Ф., 2019; Андреева В.О. и соавт., 2022; Сандакова Е.А., Жуковская И. Г., 2022; Адилова Г.Р., 2024; The American College of Obstetricians and Gynecologists. Women's health care physicians, 2015).

Степень разработанности темы

В настоящее время диагностика олигоменореи основывается на клиничко-лабораторных и лучевых методах исследования, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) (Клинические рекомендации "Аменорея" и олигоменорея, 2021; Егорова И.Ю. и соавт., 2023; Klein D. et al., 2019; Gottschewsky N. et al., 2024).

Применение УЗИ позволяет визуализировать патологические изменения в брюшной полости и полости малого таза; традиционные методики МРТ – диагностировать или исключить объемные образования хиазмально-селлярной области, аномалии развития малого таза и головного мозга (Иванова Л.А., 2017; Жуковец И.В. и соавт., 2018; Колода Ю.А. и соавт., 2021; Фролова Т. М. и соавт., 2023; Martire F. G. et al., 2024). Основным недостатком описанных лучевых

методов является невозможность получения данных о функциональных изменениях головного мозга.

Существующие в настоящее время методики нейровизуализации, включающие функциональную МРТ позволяют выявить как структурные так и функциональные изменения в головного мозга (Пирадов М.А. и соавт., 2015; Кротенкова М.В. и соавт., 2017; Поздняков А.В. и соавт., 2020; Макаров Л.М. и соавт., 2021; Кремнева Е.И. и соавт., 2022; Pletzer B. et al., 2023; Vandewouw M. et al., 2023; Russman B. et al., 2024).

Некоторые зарубежные авторы активно исследуют применение функциональной МРТ в диагностике заболеваний репродуктивной системы (Comasco E., Sundström-Poromaa I., 2015; Dubol M. et al., 2021; Pletzer B. et al., 2023; Russman B. et al., 2024). В этих исследованиях подтверждается, что результаты нейровизуализации свидетельствуют об истинных изменениях в структуре и функциях мозга в результате гормональных колебаний в течение менструального цикла.

Однако, в настоящее время, в литературе встречаются единичные исследования о применении структурной и функциональной МРТ головного мозга у девочек-подростков с олигоменореей (Blanton R. et al., 2012; Dubol M. et al., 2021). Следует отметить, что генез заболевания при нормогонадотропной нормопро-лактинэмической эутиреоидной олигоменореей остается до конца не выясненным, что не позволяет разработать оптимальную тактику ведения данных пациенток.

Также остается открытым вопрос о разработке методики МРТ, которая будет включать в себя использование новейших технологий визуализации и определение состояния взаимосвязей головного мозга для более точной диагностики и оптимизации стратегии лечения.

Таким образом актуальность данной проблемы обусловлена несколькими причинами, такими как высокая распространённость олигоменореи, недооценка проблемы самими пациентками, их родителями и врачами педиатрами, а также не специфичностью клинических проявлений, сложностью дифференциальной

диагностики, отсутствием патогномоничных клинико-лабораторных показателей и неоднозначностью результатов традиционных методов лучевой диагностики.

Цель исследования

Улучшение диагностики функциональных и структурных изменений головного мозга у девочек с нормогонадотропной нормопрولاктинэмической эутиреоидной олигоменореей с учетом данных комплексной МРТ до и после лечения с построением коннектома головного мозга.

Задачи исследования

1. Изучить структуру гинекологической заболеваемости у девочек-подростков в ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России с 2019 по 2022 годы для оценки роли лучевых методов исследования центральной нервной системы в установлении причины менструальной дисфункции.

2. Разработать методику комплексной МРТ для одновременного получения данных о структурных и функциональных изменениях головного мозга у девочек с регулярным менструальным циклом и у пациенток с олигоменореей.

3. Определить МР-семиотику функциональных изменений головного мозга у девочек с нормальным менструальным циклом и у пациенток с олигоменореей.

4. Оценить динамику функциональных изменений головного мозга у девочек в течение нормального менструального цикла и у пациенток с олигоменореей после лечения.

Научная новизна исследования

Впервые была сгенерирована инновационная методика комплексной структурно-функциональной МРТ, включающая функциональную визуализацию в состоянии покоя, применение которой позволило одновременно получить

статистически достоверные данные о структурных и функциональных изменениях головного мозга у девочек-подростков с нормальным менструальным циклом (p-FDR corrected <0,05, difference fol> lut) и у пациенток с олигоменореей (p-uncorrected <0,001, difference oligo >norma).

Доказано, что у девочек с нормальным менструальным циклом нейровизуализационная семиотика функциональных изменений головного мозга различна в зависимости от его фазы. Так же выявлено, что при функциональной МРТ в состоянии покоя в течение нормального менструального цикла происходит усиление и ослабление функциональной активации в основных рабочих сетях головного мозга, таких как: сеть пассивного режима работы, сенсомоторная и зрительная сети (difference fol>lut, порог кластера: $p < 0,05$ размер кластера с поправкой p-FDRcorrected; порог вокселя: <0,001 p-uncorrected).

Установлены паттерны функциональной коннективности головного мозга, отражающие патологическую реорганизацию головного мозга при олигоменорее у девочек-подростков (p-uncorrected <0,001, difference oligo >norma).

Применение фМРТп позволило определить постепенное восстановление функциональной коннективности головного мозга на фоне восстановления менструальной функции у девочек-подростков с олигоменореей в анамнезе (p-FDRcorrected <0,01, difference oligo> norma).

Теоретическая и практическая значимость

Результаты группового анализа данных фМРТп методом ROI-to-ROI в группе девочек с нормальным менструальным циклом показали статистически значимые различия между фолликулярной и лютеиновой фазами (p-FDR corrected <0,05, difference fol> lut). Также в течении нормального менструального цикла выявлено статистически значимое повышение и понижение активации анатомически независимых зон головного мозга различной локализации, входящих в состав основных рабочих сетей, а именно сети пассивного режима работы мозга, сенсомоторной и зрительной сетей (difference fol>lut, порог

кластера: $p < 0,05$ размер кластера с поправкой $p\text{-FDRcorrected}$; порог вокселя: $< 0,001$ $p\text{-uncorrected}$). Таким образом, достоверно подтверждается, что в течение нормального менструального цикла происходит реорганизация функциональной коннективности головного мозга под влиянием эндогенных половых гормонов, в том числе гормоны оказывают влияние на функциональную активность областей головного мозга, отвечающих за когнитивные способности и внимание.

Межгрупповой анализ данных фМРТ покоя методом ROI-to-ROI у девочек с нормальным менструальным циклом и олигоменореей показали статистически значимые различия в коннективности головного мозга (при нулевой гипотезе, что девочки с олигоменореей в момент исследования находятся в вечной фолликулярной фазе) ($p\text{-uncorrected} < 0,001$, difference oligo $>$ norma). Таким образом подтверждается, что на фоне олигоменореи происходит реорганизация коннектома головного мозга на внутри и межполушарном уровнях между зонами головного мозга, анатомически не связанными между собой, но связанных функционально.

Результаты проведенного исследования дополняют понимание механизмов нейропластичности головного мозга под действием эндогенных половых гормонов в течение нормального менструального цикла и при олигоменорее. Локализация выявленных изменений наглядно демонстрирует действие эндогенных половых гормонов на области головного мозга, отвечающие за когнитивные функции, внимание и эмоциональное поведение.

На основании результатов исследования разработан клинический алгоритм выполнения комплексной МРТ девочкам с функциональными нарушениями репродуктивной системы, который может быть использован в клинической практике врачами педиатрами, детскими гинекологами-эндокринологами и психологами при планировании лечебных и реабилитационных мероприятий.

Полученные данные о реорганизации коннектома головного мозга под действием эндогенных половых гормонов могут быть использованы врачами-нейрофизиологами в качестве дополнения и расширения фундаментальных

знаний в области нейропластичности головного мозга, о механизмах регуляции и нарушения менструального цикла.

Методология и методы исследования

Диссертация выполнена в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Клинический отбор пациентов осуществляли на базе детского гинекологического отделения детского лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Объектом исследования являлись девочки-подростки возрастом до 18 лет включительно, разделенные на две группы:

- контрольная: девочки 1 группы здоровья с регулярным менструальным циклом;
- исследования: девочки с нормогонадотропной нормопрولاктинэмической эутиреоидной олигоменореей;

Предмет исследования – постпроцессинговая обработка МР-данных с помощью программного обеспечения CONN TOOLBOX на базе MatLab с последующим выявлением функциональных изменений головного мозга у девочек с нормальным менструальным циклом и олигоменореей.

Исследование является проспективным когортным по типу «случай-контроль», соответствует принципам доказательной медицины и клинико-диагностическим методам, включая сбор, анализ и обработку данных в соответствии с нормами научных исследований.

Методы и дизайн исследования

Исследование было разделено на четыре основных стандартизированных этапа:

«1 этап. Анализ существующих данных по проблеме, включая изучение отечественной и зарубежной литературы.

2 этап. Работа с участницами исследования, которая включала:

– клиническая оценка статуса репродуктивной системы: сбор анамнеза и проведение гинекологического осмотра, биохимические и гормональные анализы, ультразвуковое исследование;

– получение информированного согласия от участниц;

– проведение комплексной МРТ головного мозга до начала лечения у девочек с олигоменореей (первая временная точка) и здоровых девочек в две фазы менструального цикла (фолликулярную и лютеиновую), осуществленное в трех взаимно перпендикулярных плоскостях с использованием последовательностей T1-, T2-, TIRM (FLAIR), MPRAGE на магнитно-резонансном томографе с индукцией 1,5 Тл.

3 этап. Выполнение функциональной МРТ головного мозга в состоянии покоя через 3 и 6 месяцев после лечения у девочек с олигоменореей (вторая и третья временные точки), а также в обе фазы менструального цикла.

4 этап. Проведение постпроцессинга и статистического анализа полученных данных функциональной МРТ в состоянии покоя, включая оценку динамических изменений и сравнение с контрольной группой.»

Положения, выносимые на защиту

1. Ведущее место в структуре гинекологической заболеваемости у девочек-подростков занимают функциональные нарушения менструального цикла на примере ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

2. Комплексная МРТ позволяет выявить структурные и функциональные изменения головного мозга у девочек с олигоменореей, что статистически достоверно отражает связь между нарушением менструального цикла и изменением функциональной активности головного мозга в состоянии покоя (p-uncorrected <0,001, difference oligo >norma).

3. При олигоменорее наблюдается изменение функциональной активности головного мозга как в гормонозависимых областях, так и в зонах, отвечающих за когнитивные способности, память, визуальное и чувственное восприятие, а также внимание (difference fol>lut, порог кластера: $p < 0,05$ размер кластера с поправкой $p\text{-FDRcorrected}$; порог вокселя: $< 0,001$ $p\text{-uncorrected}$).

4. Несмотря на клиническое восстановление менструальной функции у девочек с олигоменореей могут сохраняться паттерны функциональной коннективности головного мозга, отражающие незавершенность процесса восстановления менструальной функции в высших отделах центральной нервной системы, что может служить прогностическим признаком рецидива заболевания. ($p\text{-FDRcorrected} < 0,001$, difference oligo> norma).

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов проведенного исследования обеспечивается достаточно большой и репрезентативной выборкой ($n=202$), использованием комплексного статистического анализа с установленным доверительным интервалом ($p < 0,05$), применением современных методов медицинской нейровизуализации и постпроцессинговой обработкой данных, включая проведение внутригруппового и межгруппового анализов. На основании полученных данных были сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации.

Материалы диссертационного исследования были представлены и активно обсуждены на научно-практических мероприятиях, включая всероссийские конференции, такие как «Высокие технологии в гинекологии детского и раннего репродуктивного возраста» (СПб., 2022, 2024), «Лучевая диагностика в перинатологии и педиатрии» (СПб., 2022), «Оттовские чтения» (СПб., 2022), «Поленовские чтения» (СПб., 2023, 2024), а также на заседаниях Санкт-Петербургского радиологического общества (СПб., 2023, 2024). Данные исследования также были представлены на международных конгрессах - Конгресс Российского общества

рентгенологов и радиологов (М., 2023) и Невский радиологический форум (СПб., 2022, 2023, 2024).

Публикации по теме диссертации

В рамках диссертационного исследования было опубликовано 16 научных работ, из которых 2 публикации размещены в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в работу: отделения магнитно-резонансной томографии, а также используются в учебном процессе на кафедре лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; отделения лучевой диагностики ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса»; рентгеновского отделения ФГБУ «Северо-западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства»; отделения функциональной и лучевой диагностики с кабинетами компьютерной томографии и образовательный процесс кафедры современных методов диагностики и радиолучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Кроме того, полученные данные применяются детскими гинекологами для планирования лечебно-диагностических и профилактических мероприятий у пациенток с олигоменореей.

Личный вклад автора

Ученый-исследователь вместе с научным руководителем разработали тему и план диссертации, а также основные ее идеи и содержание на основе многолетних исследований.

Тема диссертации, цель, задачи и этапы научного исследования были самостоятельно сформулированы и обоснованы автором. Лично автором была создана электронная база данных пациентов.

В процессе исследования диссертант лично выполнил комплексную МРТ головного мозга 74 участниц в трех временных точках с последующим анализом полученных данных с применением специализированного программного обеспечения CONN TOOLBOX на базе MatLab.

Личный вклад автора в изучение литературы, сбор, обобщение, анализ полученных данных и написание диссертации – 100%.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, главы с описанием пациентов и методов исследования, заключение и выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 61 отечественных и 112 зарубежных источников. Данная работа содержит в себе 22 таблицы и 28 рисунков.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПРОБЛЕМЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ОЛИГОМЕНОРЕЕ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Сохранение репродуктивного здоровья девушек-подростков является одним из приоритетных направлений государственной политики РФ в области здравоохранения. Первостепенными задачами в рамках проекта является укрепление общесоматического здоровья, а также поддержка научных исследований в сфере подростковых гинекологических заболеваний, ведущих к репродуктивной несостоятельности в будущем (Борисенко М.Ю., Уварова Е.В., 2016; Жуковец И.В. и соавт., 2018; Геворкян Г.А. и соавт., 2020; Никитина И.Л., 2020; Уварова Е.В., 2021; Уварова Е.В. и соавт., 2021; Сандакова Е.А., Жуковская И. Г., 2022; Дели А.Д. и соавт., 2023; Никитина И.Л. и соавт., 2024).

Подростковый период у многих девушек омрачается множеством стрессов, связанных с разными сторонами их жизни. Это, в свою очередь, может стать причиной тревожности и депрессивных состояний (Кашкалда Д.А., Беляева Е.Э., 2021; Sakaki M., Mather M., 2012). Хронические или резкие стрессовые ситуации, нервное напряжение приводят к нарушению работы организма, что, в свою очередь, может стать причиной неуточненной олигоменореи. Сам менструальный цикл взаимосвязан с координированной активностью множества регуляторов, в том числе гормонов и нейромедиаторов (Паньшина М.В., Хадарцева К.А., 2017; Berga S.L. et al., 2019; Klein D. et al., 2019; Berretz G. et al., 2021; Dubol M. et al., 2021; Riaz Y., Parekh U., 2023).

1.1 Определение, этиология, нормальная физиология и патогенез нарушений менструального цикла у девочек-подростков

Периоду детства уделяется пристальное внимание, в связи с тем, что нарушения специфических функций организма взрослой женщины во многом формируются в детском и подростковом возрастах. Занимая первое место в мире

по площади территории, РФ стремительно теряет свои позиции на демографическом поле. Согласно опубликованному в 2013 году докладу Организации Объединенных Наций, если в 1991 г. по численности населения РФ была на 6 месте, то в 2012 г. – 10 место, по прогнозам экспертов к 2050 г. Россия займет 14 место (Широв А.А. и соавт., 2022). Именно этим обусловлена высокая значимость охраны репродуктивного здоровья подростков, в том числе развитие технологий и научных исследований в области подростковых гинекологических заболеваний (Борисенко М.Ю., Уварова, Е.В. 2016; Жуковец И.В. и соавт., 2018; Геворкян Г.А. и соавт., 2020; Сандакова Е.А., Жуковская И. Г., 2022; Уварова Е.В. и соавт., 2021; Дели А.Д. и соавт., 2023).

В подростковом возрасте репродуктивная система девочек еще не полностью сформирована, что делает течение гинекологических заболеваний у этой категории пациенток особенным. В процессе взросления происходят значительные физиологические изменения, основной из которых является менструальный цикл. Этот цикл представляет собой ритмичные изменения в организме, регулируемые нейроэндокринной системой, которая включает в себя сложную взаимосвязь между гипоталамусом, гипофизом и половыми железами.

Менструальный цикл и развитие репродуктивной системы в целом подвержены воздействию множества факторов. К эндогенным факторам относятся генетическая предрасположенность, врожденные аномалии репродуктивной системы, гормональный фон и общее состояние здоровья. Экзогенные факторы включают в себя питание, уровень физической активности, экологическую ситуацию, психоэмоциональное состояние и социально-экономические условия жизни (Белоцерковцева Л.Д. и соавт., 2013; Чеботарева и соавт., 2015; Елесина И.Г., 2017; Андреева В.О. и соавт., 2020; Геворкян Г.А. и соавт., 2020; Кашкалда Д.А., Беляева Е.Э., 2021; Чеботарева Ю.Ю., Петров Ю.А., 2021; Андреева В.О. и соавт., 2022; Chung K. et al., 2019; Corr R. et al., 2021). Нормальное развитие половой системы и становление менструальной функции в период полового созревания является залогом последующего репродуктивного благополучия молодой женщины (Начетова Т.А. и соавт., 2017; Gordon C. et al.,

2017; Gordon C. et al., 2017; Klein D. et al., 2019; Choudhary A. et al., 2021). Подростковый возраст является ключевым этапом, в течение которого происходит не только физическое развитие, но и формирование вторичных половых признаков. В рамках полового созревания девочек различают два основных периода: препубертатный период, который начинается в 8 лет и продолжается до наступления первой менструации, и пубертатный период, включающий подростковую фазу (с момента первой менструации до 16 лет) и юношескую фазу (с 16 до 18-20 лет) по классификации И.Г. Елесиной, 2017. В течение этого времени репродуктивная система особенно чувствительна и подвержена влиянию как внешних, так и внутренних неблагоприятных факторов, даже если менструальный цикл уже стабилизировался. (Булганина О.В., Григорьева Е.Е., 2012; Волель Б.А. и соавт., 2016; Захаренкова Т. Н. и соавт., 2017; Демишева С.Г., 2021; Дели А.Д., и соавт., 2023; Corrine K., et al., 2023).

Менструальный цикл (от лат. *menstruus* — месячный, ежемесячный) представляет собой периодические изменения в организме женщины, в основном затрагивающие репродуктивную систему. Эти изменения происходят через регулярные временные интервалы и характеризуются ежемесячными кровотечениями из матки, известными как менструации (Елесина И.Г., 2017; Захаренкова Т. Н. и соавт., 2017; Клинические рекомендации аменорея и олигоменорея, 2021).

Нормальное течение менструального цикла обусловлено нейрогормональными взаимодействиями между центральной нервной системой, гипоталамусом, гипофизом, яичниками и маткой. По последним научным данным, регулярный менструальный цикл формируется в течение первого года после наступления первой менструации (менархе) и, как правило, продолжается до возраста примерно 45-52 лет. Несмотря на различия во всем мире, средний возраст менархе остается относительно стабильным - от 12 до 13 лет - в развитых странах (Трубникова Л.И. и соавт., 2019; The American College of Obstetricians and Gynecologists. Women's health care physicians, 2015).

За последние 30 лет не было обнаружено существенных изменений в среднем возрасте наступления менархе (The American College of Obstetricians and

Gynecologists. Women's health care physicians, 2015). Исследования показали, что более высокий прирост индекса массы тела в детстве связан с более ранним началом полового созревания, которое может быть результатом достижения минимального необходимого индекса массы тела в более молодом возрасте (Елесина И.Г., 2017; Захаренкова Т. Н. и соавт., 2017; Демишева С.Г., 2021; The American College of Obstetricians and Gynecologists. Women's health care physicians, 2015; Pletzer B. et al., 2017; Berga S.L. et al., 2019).

Экологические факторы, включая социально-экономические условия, питание и доступ к профилактической медицинской помощи, могут влиять на сроки и прогрессирование полового созревания. Менархе обычно возникает в течение 2-3 лет после телархе (начало роста молочных желез), на IV стадии развития груди по шкале Таннера и встречается редко до III стадии по шкале Таннера. К 15 годам у 98% девушек в норме должно наступить менархе (Елесина И.Г., 2017; Захаренкова Т. Н. и соавт., 2017; Демишева С.Г. и соавт., 2020; Демишева С.Г., 2021; Уварова Е.В., 2021; Клинические рекомендации Аменорея и олигоменорея, 2021). Любое не наступление менархе у девочки к 15 годам должно рассматриваться как первичная аменорея (Захаренкова Т. Н. и соавт., 2017; Клинические рекомендации Аменорея и олигоменорея, 2021; The American College of Obstetricians and Gynecologists. Women's health care physicians, 2015). Отсутствие развития молочной железы к 13 годам также должно быть оценено как нарушение.

Менструальные циклы часто бывают нерегулярными в подростковом возрасте, особенно в промежутке от первого до второго цикла. Так как гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система у подростков еще продолжает формироваться, в течение первого года после менархе 85% циклов являются ановуляторными, а 59% циклов могут сохранять характер и через 3 года (Уварова Е.В. и соавт., 2021); однако 90% циклов должны находиться в диапазоне от 21 до 45 дней (Борисенко М.Ю., Уварова Е.В., 2016; Борисенко М.Ю. и соавт., 2014; Уварова Е.В. и соавт., 2021). Через три года после наступления менархе 60-80% менструальных циклов должны стать регулярными и быть в диапазоне 21-38

дней, как это типично для взрослых женщин (Елесина И.Г., 2017; Захаренкова Т. Н. и соавт., 2017; Сандакова Е.А., Жуковская И. Г., 2022). Из-за ановуляции в подростковом возрасте длительный интервал между циклами является обычным явлением, однако промежуток между циклами не должен превышать 3 месяца или 90 дней (95-й процентиль для длины цикла) (Клинические рекомендации аменорея и олигоменорея, 2021).

Гинекологические заболевания у девочек-подростков имеют особенности в связи с незавершенным развитием репродуктивной системы, как отмечает Комитет по здоровью подростков (Committee on Adolescent Health Care, 2015). Кроме того, в пубертатный период необходимо проводить дифференциацию транзиторной стрессорной дисфункции яичников от стрессовых состояний, которые могут приводить к развитию серьезных проблем со здоровьем, таких как синдром формирующихся поликистозных яичников, гипоталамический синдром пубертатного периода, гиперандрогенный и метаболический синдромы. Эти состояния могут оказывать негативное влияние на репродуктивный прогноз и фертильность, а также способствовать развитию перинатальных и онкологических осложнений, как указывают С. Gluesk и соавт. (2015). В таблице 1 представлены основные характеристики нормального менструального цикла, которые были предложены Международной федерацией акушеров-гинекологов (FIGO) в 2011 году.

Продолжительность менструального цикла измеряется от первого дня текущей менструации до первого дня следующей и обычно варьируется от 24 до 38 дней в норме. Однако у подростков в первые 1.5-2 года после наступления первой менструации (менархе) этот период может быть более изменчивым, составляя от 21 до 40-45 дней (Борисенко М.Ю. и соавт., 2014; Елесина И.Г., 2017; Захаренкова Т. Н. и соавт., 2017; Клинические рекомендации аменорея и олигоменорея, 2021; Сандакова Е.А., Жуковская И. Г., 2022; The American College of Obstetricians and Gynecologists. Women's health care physicians, 2015; Berga S.L. et al., 2019; Welt C.K. et al., 2023).

Таблица 1 – Характеристики нормального менструального цикла

Параметры	Описательные термины	Показатели
Интервал между менструациями (дни)	Короткий	<24 (>4 эпизодов за 90 дней)
	Нормальный	24-38. Допустимы колебания первые и последние 2 года от 20 до 60 дней. Более 60% женщин имеют цикл 28 дней
	Длинный	>38 (1-2 эпизода за 90 дней)
Длительность менструального цикла (дни)	Длительная	>8
	Нормальная	3-8
	Короткая	<3
Ежемесячная менструальная кровопотеря (мл)	Обильная	>80
	Нормальная	До 80
	Скудная	<5
В норме менструации должны быть безболезненными		

Регуляция менструального цикла осуществляется по иерархическому принципу с участием 5 уровней: коры головного мозга, гипоталамуса, гипофиза, яичников, матки (Рисунок 1) (Захаренкова Т. Н. и соавт., 2017; Marciniak W. et al., 2021).

кислота (ГАМК), мелатонин. Норадреналин, ацетилхолин и ГАМК стимулируют выброс ГнРГ, а дофамин и серотонин тормозят.

Нейропептиды, включая морфиноподобные соединения, такие как эндорфины, энкефалины и динорфины, играют ключевую роль в регулировании организма, поскольку их повышенные уровни приводят к снижению выработки ГнРГ. Особое значение в этом процессе имеют также другие нейропептиды, включая дофамин, норадреналин, серотонин, кисс-пептин и опиоидные пептиды, а также мелатонин, производимый эпифизом (Protopopescu X. et al., 2008; Dubol M. et al., 2021; Welt С.К. et al., 2023). В условиях стресса, при смене климатических условий или ритма работы, такого как ночные смены, могут происходить нарушения овуляции. Эти изменения происходят из-за вариаций в синтезе и уровне потребления нейротрансмиттеров в нейронах мозга, а также из-за колебаний уровня мелатонина в эпифизе (Геворкян Г.А. и соавт., 2020; Савельева и соавт., 2022).

Второй уровень контроля обеспечивается гипофизотропной зоной гипоталамуса, которая включает нейроны вентро-, дорсомедиальных и аркуатных ядер. Эти клетки объединяют функции нейронов и эндокринных клеток, способны осуществлять стимулирующее или ингибирующее действие. В данных клетках происходит синтез релизинг-гормонов, стимулирующих высвобождение тропных гормонов гипофиза. Секреция гонадотропин-релизинг гормона (ГнРГ) генетически предопределена и происходит в цирхоральном (пульсирующем, частотном) ритме (Protopopescu X., et.al., 2008; Gordon С.М., et al., 2017; Dubol M., et. al., 2021; Welt С.К., et.al., 2023;).

Нарушение секреции ГнРГ является одним из факторов, провоцирующих функциональную гипоталамическую олигоменорею (Gordon С., et al., 2017). Регуляция нейросекреции в гипоталамусе осуществляется благодаря нейротрансмиттерам и нейропептидам, которые производятся в коре головного мозга и экстрагипоталамических структурах, а также за счет половых гормонов, поступающих из кровотока. Формирование цирхорального ритма продукции ГнРГ лежит в основе становления циклического функционирования гипофизарно-

яичково-маточной системы. ГнРГ из гипоталамуса поступает в гипофиз, где стимулирует синтез гонадотропных гормонов ФСГ и ЛГ с частотой один импульс в час, что зависит от уровня половых гормонов, производимых яичниками. Особенности сосудистой системы позволяют крови циркулировать в обе стороны, что играет ключевую роль в механизмах обратной связи. Гипоталамус отслеживает многочисленные сигналы окружающей среды, включая состав и массу тела, качество питания, физические нагрузки, стресс и эмоциональное состояние, чтобы определить частоту и амплитуду импульсов ГнРГ (Weis S., et al., 2008; Patricio B., Sergio B., 2019; Fattore L., et al., 2021).

Третьим уровнем регуляции является аденогипофиз, секретирующий гонадотропные гормоны – фолликулостимулирующий, лютеинизирующий, а также пролактин, адренкортикотропный, тиреотропный гормон и соматотропный гормоны.

Четвертый уровень регуляторных механизмов включает в себя периферийные эндокринные органы, такие как яичники, надпочечники и щитовидная железа. Центральная роль в этом процессе принадлежит яичникам, в то время как другие эндокринные железы выполняют свои специализированные функции, одновременно обеспечивая надлежащее функционирование репродуктивной системы (Геворкян Г.А. и соавт., 2020; Савельева Г.М. и соавт., 2022). Под воздействием физиологических процессов в гипоталамусе и гипофизе в яичниках происходят циклические изменения, известные как яичниковый цикл. Этот цикл включает в себя несколько ключевых этапов: рост и созревание фолликула во время фолликулярной фазы, овуляцию, а также формирование и функционирование желтого тела в лютеиновой фазе (Рисунок 2) (Corrine K. et al., 2023).

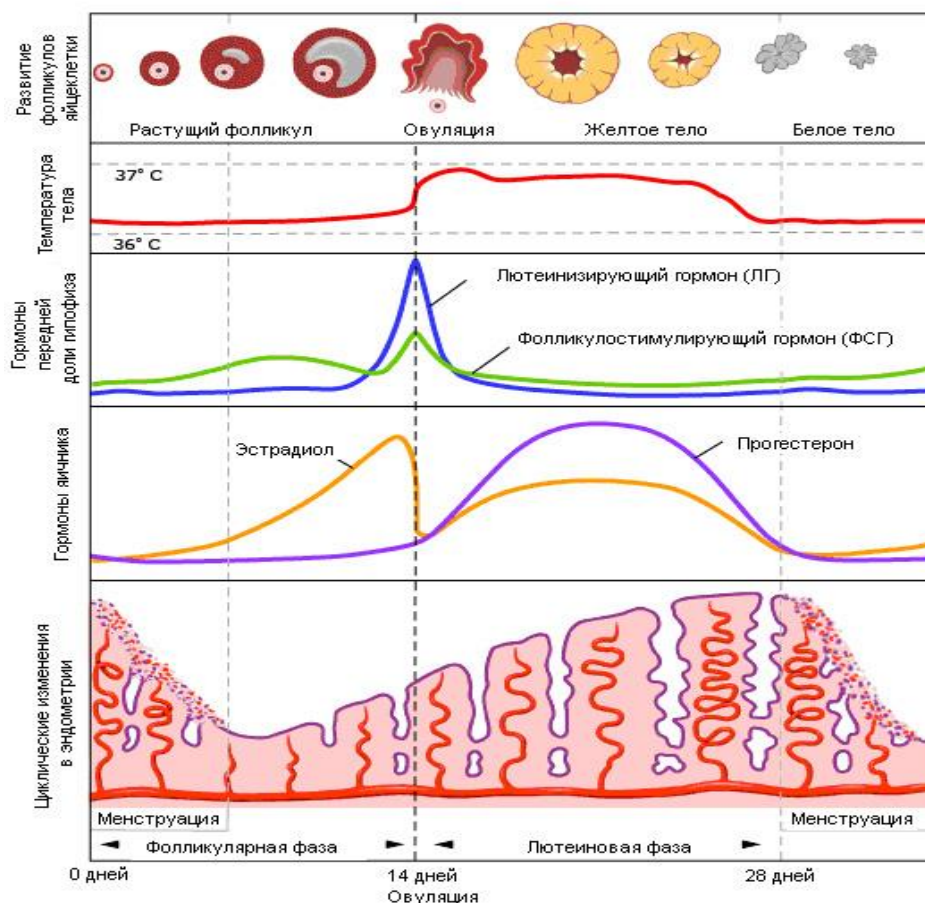


Рисунок 2 – Менструальный цикл. 0-й день цикла условный, поскольку каждый следующий цикл является продолжением предыдущего (Corrine K. et al., 2023)

Пятый уровень регуляции — органы-мишени, содержащие специфические рецепторы к половым гормонам яичников. Так называемый маточный цикл, во время которого изменяется тонус, возбудимость, кровенаполнение матки и циклические изменения в функциональном слое эндометрия под влиянием гормонов, выделяемых яичниками. Нарушения в развитии репродуктивной системы могут базироваться на отклонениях в регуляции вегетативной нервной системы, снижении адаптации (Protopopescu X. et al., 2008; Comasco E., Sundström-Poromaa I., 2015; Berga S.L. et al., 2019; Dubol M. et al., 2021; Fattore L. et al., 2021; Corrine K. et al., 2023).

Гипоталамус – ключевое звено, функции которого регулируются нейропептидами центральной нервной системы и яичниковыми стероидами, согласно механизму обратной связи. Интенсивное кровоснабжение объясняет быстроту

реакции гипоталамуса на нарушения в гуморальной среде организма (Коколина В.Ф., Митин М.Ю., 2005; Захаренкова Т. Н. и соавт., 2017; Никитина И.Л., 2020). Очевидно, что гипоталамо-гипофизарная система взаимосвязана и взаимозависима со всеми органами и системами организма (Богданова Е.А., 2000; Коколина В.Ф., Митин М.Ю., 2005; Методические рекомендации N35, 2019; Петряйкина Е.Е. и соавт., 2019; Трубникова Л.И. и соавт., 2019; Савельева Г.М. и соавт., 2022). На сегодняшний день регуляция менструального цикла остается одной из самых обсуждаемых тем среди специалистов. И особенное внимание уделяется подростковому периоду, так как это время наибольшей чувствительности и повышенного риска формирования репродуктивных расстройств (Чеботарева Ю.Ю. и соавт., 2015; Елесина И.Г., 2017; Gordon C., et al., 2017).

Наиболее распространенным вариантом нарушений менструального цикла среди современных девушек-подростков является олигоменорея (Андреева В.О. и соавт., 2020; Кашкалда Д.А., Беляева Е.Э., 2021; Чеботарева Ю.Ю. и соавт., 2021; Андреева В.О. и соавт., 2022; Riaz Y., Parekh U., 2023). Во взрослом возрасте женщины с нерегулярными циклами в анамнезе имеют повышенный риск ишемической болезни сердца, нарушения уровня глюкозы натощак, сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома, олигоменореи и синдрома поликистозных яичников по сравнению с женщинами с регулярными циклами (определяемыми как 27-29 или 26-31 день) (Comim F. et al., 2017; Baggio S. et al., 2019; Choudhary A. et al., 2021). Согласно данным многих авторов, две трети девочек, у которых олигоменорея сохраняется в течение 2 и более лет в подростковом возрасте, имеют олигоменорею через 10 лет (Лысяк Д.С. и соавт., 2014; The American College of Obstetricians and Gynecologists. Women's health care physicians, 2015; Berga S.L. et al., 2019; Dubol M. et al., 2021; Fattore L. et al., 2021; Riaz Y., Parekh U., 2023).

Таким образом наличие в анамнезе олигоменореи является важным диагностическим инструментом для педиатров и семейных врачей, позволяющим проводить раннюю первичную профилактику с помощью диеты, физических

упражнений и, возможно, назначения медикаментозных препаратов (Кашкалда Д.А., Беляева Е.Э., 2021; Андреева В.О. и соавт., 2022).

В настоящее время точные данные о распространенности олигоменореи остаются неизвестными, что связано с нерегулярным или задержанным обращением женщин к гинекологу, а также с недостаточной оценкой этой проблемы самими пациентками, участковыми педиатрами и эндокринологами (Борисенко М.Ю. и соавт., 2014; Борисенко М.Ю., Уварова Е.В., 2016; Елесина И.Г., 2017; Хащенко Е.П. и соавт., 2018; Кашкалда Д.А., Беляева Е.Э., 2021; Андреева В.О. и соавт., 2022).

Термин «олигоменорея» подразумевает нарушение менструального цикла, при котором его длительность составляет более 35 дней или частоту менструаций менее 9 в год, отсутствие же менструации более 6 месяцев принято считать аменореей (Борисенко М.Ю. и соавт., 2014; Чеботарева Ю.Ю., и соавт., 2015; Борисенко М.Ю., Уварова Е.В., 2016; Елесина И.Г., 2017; Клинические рекомендации Аменорея и олигоменорея, 2021; Андреева В.О. и соавт., 2022; Klein D. et al., 2019). Ведущие специалисты в детской гинекологии относят олигоменорею не к отдельному патологическому состоянию, а к симптому, сопровождающему множество различных заболеваний (Белоцерковцева Л.Д. и соавт., 2013; Андреева В.О. и соавт., 2020; Андреева В.О. и соавт., 2022; Gordon C. et al., 2017; Riaz Y., Parekh U., 2023).

Олигоменорея часто интерпретируется исследователями как проявление начальной, скрытой стадии нарушений репродуктивной функции. Авторы подчеркивают необходимость своевременного вмешательства на этом этапе, чтобы скорректировать имеющиеся отклонения и предотвратить развитие более тяжелых последствий для репродуктивного здоровья в будущем (Начетова Т.А. и соавт., 2017; Сандакова Е.А., Жуковская И. Г., 2022 The American College of Obstetricians and Gynecologists. Women's health care physicians, 2015; Gordon C. et al., 2017; Berga S.L. et al., 2019; Klein D. et al., 2019; Fattore L. et al., 2021). Согласно Международной классификации болезней X пересмотра выделяют

первичную, возникшую до наступления менархе, вторичную и неуточнённую олигоменорею.

Гипоталамо-гипофизарная система является мишенью для нейромедиаторов и координирующим звеном вегетативной нервной системы, которая в свою очередь участвует в поддержании гомеостаза организма и регуляции функции половых желез.

Таким образом, исследование причин нарушений менструального цикла и связанных с ними изменений в нейроэндокринной регуляции приобретает особую актуальность. Это обуславливает необходимость создания действенных методов диагностики, профилактики и лечения гинекологических заболеваний у девушек подросткового возраста.

1.2 Методы диагностики олигоменореи

1.2.1 Клинико-лабораторные методы диагностики олигоменореи

Стандартизированной классификации олигоменореи в настоящий момент не существует, но, как и аменорею, её принято делить на первичную и вторичную. По классификации ВОЗ выделяют 3 категории ановуляции, которые могут быть причинами олиго/аменореи:

1. Недостаточная продукция эстрогенов при нормальных или пониженных уровнях фолликулстимулирующего гормона, нормальных уровнях пролактина, отсутствии поражений гипоталамо-гипофизарной области;

2. Нет очевидного снижения продукции эстрогенов, нормальные уровни фолликулстимулирующего гормона и пролактина;

3. Повышение уровня фолликулстимулирующего гормона, указывающее на недостаточность яичников;

По этой причине обследование пациентки начинается со сбора анамнеза и проведения клинического обследования. Эти данные позволяют определить возможные нарушения, анализируя уровни гормонов, которые оказывают влияние

на половое развитие и формирование вторичных половых характеристик (Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л., 2014; Колода Ю.А. и соавт., 2021).

Во время опроса выясняются такие аспекты, как психологические особенности, диета и образ жизни, уровень физической активности, а также эффекты из окружающей среды и семейная история заболеваний, включая генетические аномалии и проблемы с ростом и развитием (Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л., 2014; Колода Ю.А. и соавт., 2021).

В процессе физического осмотра особое внимание уделяется морфометрическим характеристикам и конституциональным особенностям, анализу толщины и распределения подкожного жира, интенсивности и паттернам оволосения, а также развитию молочных желез и их секреторной функции (Борисенко М.Ю. и соавт., 2014; Борисенко М.Ю., Уварова Е.В., 2016; Геворкян Г.А. и соавт., 2020). Кроме того, проводится оценка признаков повышенной выработки андрогенов (гиперандрогении), например, избыточного роста волос по мужскому типу (гирсутизма), который оценивается по шкале Ферримана-Голлвея на 11 участках тела (показатель 8 баллов и выше). Также анализируется появление вторичных половых признаков, характерных для мужчин (маскулинизация), включая гирсутизм, понижение тембра голоса, развитие определенных групп мышц и увеличение клитора, либо снижение выраженности вторичных половых признаков, характерных для женщин (дефеминизация), например, уменьшение молочных желез и атрофические изменения влагалища. Проводится специализированное гинекологическое исследование, включая осмотр наружных половых органов, осмотр с помощью гинекологических зеркал и бимануальное абдоминально-влагалищное или абдоминально-ректальное обследование.

По результатам клинико-анамнестического обследования определяется спектр дополнительных лабораторных и инструментальных методов. Высокая распространенность генетических нарушений и наследственных болезней при гипергонадотропных состояниях, особенно в случаях первичной аменореи, делает необходимым обращение к генетику и проведение генетического анализа, в том

числе кариотипирования (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. N 1075н.-2, 2013; Клинические рекомендации Аменорея и олигоменорея, 2021; Савельева Г.М. и соавт., 2022).

Для оценки функционального состояния репродуктивной системы проводят гормональные исследования и функциональные пробы. Определяют уровни фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, пролактина, тиреотропного гормона, Т3, Т4, прогестерона, тестостерона, кортизола, адренокортикотропного гормона и других (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. N 1075н.-2, 2013; Колода Ю.А. и соавт., 2021). Функциональные гормональные пробы способствуют дифференциальной диагностике и рассчитаны на стимуляцию или подавление деятельности отдельных эндокринных желез (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. N 1075н.-2, 2013; Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л., 2014; Клинические рекомендации Аменорея и олигоменорея, 2021). Если у пациента присутствуют сопутствующие жалобы и заболевания, к диагностическому процессу подключают специалистов различных профилей: офтальмолога для проверки глазного дна и исследования периферических и цветовых полей зрения, терапевта, эндокринолога, невролога, психиатра и психолога (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. N 1075н.-2, 2013; Клинические рекомендации Аменорея и олигоменорея, 2021).

Для оценки психоневрологических симптомов, встречающихся в патогенезе нарушений менструального цикла, используются различные шкалы и опросники. Для оценки болевого синдрома при менструации наиболее часто применяются визуально-аналоговая шкала (ВАШ) (Чеботарева Ю.Ю., Петров Ю.А., 2021; Московкина А.В. и соавт., 2022; Дели А.Д. и соавт., 2023; Berga S.L. et al., 2019). Для оценки депрессии в клинической практике наиболее широко используются опросник депрессии Бека и госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS) (Борисенко М.Ю., Уварова Е.В., 2016; Начетова Т.А. и соавт., 2017; Хащенко Е.П. и соавт., 2018).

1.2.2 Лучевые методы диагностики олигоменореи

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является одним из основных диагностических методов, используемых в педиатрической практике. Высокая диагностическая ценность и безопасность УЗИ делают его методом выбора при патологии органов малого таза у девочек и девушек-подростков. Согласно стандартам обследования УЗИ органов малого таза входит в первичный перечень обследования пациенток с гинекологическими проблемами, в том числе нарушениями менструального цикла (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. N 1075н.-2, 2013; Клинические рекомендации Аменорея и олигоменорея, 2021). Проведение УЗИ у девочек-подростков имеет естественное физиологическое ограничение на использование трансвагинального датчика, что, в некоторых случаях, снижает диагностическую ценность исследования. Несмотря на это, УЗИ служит основным методом рентгенологической диагностики и позволяет обнаружить различные заболевания.

В отношении анатомических особенностей малого таза у девочек до периода пубертата, яичники обычно располагаются выше в брюшной полости, что облегчает их визуализацию и не представляет сложности при проведении исследования. В период начала пубертата первыми изменениям подвергаются яичники, которые увеличиваются в размерах и перемещаются в полость малого таза. К моменту наступления первой менструации, яичники уже располагаются у углов матки и достигают размеров, типичных для взрослых женщин (Иванова Л.А., 2017). Обычно в течение первых 24 месяцев после наступления менархе менструальные циклы у девочек становятся овуляторными, и в яичниках происходят циклические изменения. Однако на практике у большинства девочек циклы начинают совпадать с овуляцией уже через 10-12 месяцев после первой менструации. При этом отсутствие овуляции во время однократного исследования в течение ювенильного периода, который длится до 21 года, не является

патологией. Как указано в исследовании Ивановой Л.А., (2017), наличие множественных, случайно расположенных фолликулов и отсутствие доминантного фолликула в пубертатном возрасте считается нормальным вариантом развития, этапом формирования менструального цикла и так называемым ювенильным мультикистозом яичников, который требует лишь наблюдения.

Тщательное знание нормальной анатомии маточных придатков и циклических изменений в яичниках во время менструального цикла крайне важно для своевременной и точной диагностики патологий.

УЗИ является основным инструментом при диагностике врождённых аномалий матки. Согласно исследованиям различных авторов, чувствительность метода достигает 100%, а специфичность — 80% (Тодуа Ф. и соавт., 2006; Адамян Л.В. и соавт., 2009; Иванова Л.А., 2017). Статистика показывает, что при применении УЗИ аномалии матки обнаруживаются в 80% случаев (Адамян Л.В. и соавт., 2009).

Согласно литературным данным, УЗИ рекомендуется как метод первого выбора для диагностики воспалительных заболеваний малого таза (Тодуа Ф. и соавт., 2006; Петлах В.И. и соавт., 2012). Этот метод эффективен для выявления многих гинекологических патологий, сопровождающихся острыми болями в тазу, благодаря характерной ультразвуковой картине. Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) применяются в случаях, когда результаты УЗИ не дают полной ясности или когда заболевание распространяется за пределы области, доступной для визуализации с помощью абдоминальных или, в некоторых случаях, вагинальных датчиков. Также КТ и МРТ могут потребоваться для получения дополнительной информации о тазовой патологии (Тодуа Ф. и соавт., 2006). Кроме того, УЗИ может быть использовано при дифференциальной диагностике сопутствующих патологий, например для оценки органов брюшной полости, щитовидной железы, молочных желез.

В настоящее время в алгоритме обследования больных с аномалиями и пороками развития репродуктивной системы всё чаще стали применять МРТ

(Тодуа Ф. и соавт., 2006; Адамян Л.В. и соавт., 2009; Петлах В.И. и соавт., 2012; Подзолкова Н. М., Глазкова О. Л., 2014; Иванова Л.А., 2017; Колода Ю.А., Раевская О.А., Яцышина Д.В., 2021). Согласно литературным данным МРТ является стандартом в дифференциальной диагностике аномалий мочеполовой системы и включена в протокол как обязательный, наиболее информативный и неинвазивный метод диагностики (Тодуа Ф. и соавт., 2006; Адамян Л.В. и соавт., 2009; Петлах В.И. и соавт., 2012; Подзолкова Н. М., Глазкова О. Л., 2014; Иванова Л.А., 2017; Колода Ю.А. и соавт., 2021). Применение данного метода позволяет достоверно диагностировать пороки и сочетанные аномалии развития даже при выраженном спаечном процессе (Тодуа Ф. и соавт., 2006; Адамян Л.В. и соавт., 2009; Петлах В.И. и соавт., 2012; Иванова Л.А., 2017). Для минимизации риска ошибок важно комплексно подходить к анализу данных, полученных с помощью МРТ. Это включает в себя сопоставление их с клиническими данными пациента и результатами УЗИ. Такой подход позволяет получить более полное представление о состоянии здоровья пациента и повысить точность диагностики (Тодуа Ф. и соавт., 2006; Адамян Л.В. и соавт., 2009; Петлах В.И. и соавт., 2012; Иванова Л.А., 2017).

В последнее время, при наличии современного хирургического оборудования и подготовленных специалистов, широко применяют лапароскопию, в тяжелых клинических случаях для установления окончательно диагноза, а также выполнения почти любых хирургических операций на органах брюшной полости и малого таза (Тодуа Ф. и соавт., 2006; Петлах В.И. и соавт., 2012; Иванова Л.А., 2017).

1.2.3 Современные методы нейровизуализации, используемые при обследовании пациенток с олигоменореей

Одной из частых причин олигоменореи может являться гиперпролактинемия (Журтова И.Б. и соавт., 2012; Елесина И.Г., 2017; Фролова Т.М. и соавт., 2023). При стойкой гиперпролактинемии после исключения первичного

гипотиреоза показана МРТ головного мозга или гипофиза с динамическим внутривенным контрастированием (Журтова И.Б. и соавт., 2012). Повышенный уровень пролактина может быть признаком органического поражения центральной нервной системы. Причиной патологической гиперпролактинемии могут выступать объемные образования гипоталамо-гипофизарной области – нелактотрофные аденомы гипофиза, кисты, гранулематозные и инфильтративные заболевания гипоталамо-гипофизарной области, приводящие к развитию stalk-эффекта (сдавление ножки гипофиза, обуславливающее нарушение поступления дофамина к лактотрофам).

У женщин с гиперпролактинемией распространенность опухоли гипофиза составляет от 50% до 60% (Журтова И.Б. и соавт., 2012; Gordon C. et al., 2017). Однако, существует низкая корреляция между наличием опухоли и уровнем пролактина, указывая на то, что МРТ должна выполняться всякий раз, когда уровень пролактина повышен (Булганина О.В., Григорьева Е.Е., 2012; Белоцерковцева Л.Д. и соавт., 2013; The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2008). Примерно в 2,3% процентах случаев таким образованием является краниофарингиома (КФ), чаще у пациентов детского и подросткового возраста (Журтова И.Б. и соавт., 2012; Фролова Т. М. и соавт., 2023). Согласно исследованиям ряда авторов, КТ выявляет пролактиномы по прямым признакам в 66,6% случаев, в то время как МРТ показывает более высокую эффективность - 73,3%. Если учитывать как прямые, так и косвенные признаки, то КТ демонстрирует результаты в 76,6% случаев, а МРТ — в 83,3% (Журтова И.Б. и соавт., 2012). По результатам КТ пролактиномы в передней доле гипофиза проявляются как неоднородные участки разной плотности, которые могут достигать размеров до 10 мм. Они часто демонстрируют супраселлярный рост и могут проникать в синусы, при этом не влияя на минеральную плотность окружающих костных структур (Журтова И.Б. и соавт., 2012). Действительно, МРТ является предпочтительным методом для обнаружения пролактином, особенно при прицельном исследовании хиазмально-селлярной области. Это связано с тем, что пролактиномы часто располагаются в латеральном отделе

турецкого седла. Благодаря высокой разрешающей способности, МРТ позволяет не только различить переднюю и заднюю доли гипофиза, но и более детально оценить взаимоотношения параселлярных структур, таких как кавернозный синус, зрительный перекрест (хиазма) и сонные артерии, а также уровень давления аденомы на эти структуры.

Одним из значительных преимуществ МРТ является способность получать полипроекционные изображения без необходимости изменения положения тела пациента. Кроме того, методика не влечет за собой лучевой нагрузки, что делает её особенно подходящей для проведения повторных исследований, часто необходимых для мониторинга состояний больных с аденомой гипофиза. Эти качества делают МРТ идеальным инструментом для диагностики и последующего наблюдения за развитием пролактином.

У девочек с нарушениями менструального цикла также иногда выявляется синдром пустого турецкого седла, в ходе обследования на предмет выявления аденомы гипофиза (Журтова И.Б. и соавт., 2012). Важное значение в диагностике синдрома пустого турецкого седла, ранее имела рентгенография черепа, однако в настоящее время она уступает место МРТ, проводимой для исключения образований гипоталамо-гипофизарной зоны (Журтова И.Б. и соавт., 2012). На рентгенограммах симптом пустого турецкого седла характеризуется симметричным или баллоновидным увеличением турецкого седла, реже выпрямлением спинки и остеопорозом турецкого седла. При МРТ увеличенная и свободная полость турецкого седла компенсаторно заполнена жидкостью (Журтова И.Б. и соавт., 2012). Часто при увеличении размеров турецкого седла возникает синдром пустого турецкого седла, который может быть ошибочно диагностирован как аденома гипофиза. Однако наличие синдрома пустого турецкого седла не исключает возможность развития опухоли гипофиза. В этих случаях необходимо исследовать секрецию гормонов гипофиза (Манушарова Р.А., Черкезов Д.И., 2012).

Помимо диагностики изменений хиазмально-селлярной области, традиционная МРТ головного мозга позволяет оценить структуру и анатомию

большого мозга, дифференцировку между белым и серым веществом, желудочковую систему, постгипоксические изменения, исключить демиелинизирующие заболевания, очаги нарушения кровообращения, новообразования др. (Гребенюк М.М. и соавт., 2020; Кротенкова И.А. и соавт., 2021; Мазаев А.П., Молодцов М.С., 2023).

Магнитно-резонансная морфометрия (МР-морфометрия) представляет собой метод нейровизуализации, который дает возможность точно измерить объем всех структур головного мозга, включая толщину коркового слоя и ряд других количественных параметров, с помощью импульсных последовательностей 3D T1-ВИ (MPRAGE) и FLAIR (Ерохин М.В. и соавт., 2020; Макаров Л.М. и соавт., 2021; Cheng J., Basser P.J., 2018; Stoica T., et al., 2019). В ходе исследования получают исходные данные, которые затем обрабатываются специализированным программным обеспечением. Ключевым этапом обработки данных является сегментация изображения мозга на серое и белое вещество, цереброспинальную жидкость с последующим преобразованием сегментированных изображений в стандартизированное пространство, сглаживанием, нормализацией и расчетом количественных показателей (Кротенкова М.В. и соавт., 2017; Ерохин М.В. и соавт., 2020; Макаров Л.М. и соавт., 2021).

Известно, что мозг – эндокринный орган, чувствительный к ритмическим изменениям выработки половых гормонов, происходящим у большинства видов млекопитающих (Pritschet L. et al., 2020). Благодаря своим широко распространенным классическим ядерным рецепторам эстрадиола α и β , прогестерона А и В (Brinton R.D. et al., 2008; Brinton R.D., 2009; Toffoletto S. et al., 2014), а также мембраносвязанным рецепторам эстрадиола и прогестерона, эти гормоны обладают потенциалом модулировать структуру мозга, химические процессы и функции (Catenaccio E. et al., 2016; Rehbein E., et al., 2021), а также формируют поведение и психическое здоровье женщин репродуктивного возраста (Dubol M., et al., 2021). Исследование показали, что большая часть рецепторов эстрадиола и прогестерона находятся в областях лимбической системы – гиппокампе, таламусе

и гипоталамусе; помимо данных областей, часть рецепторов содержится и в коре больших полушарий (Brinton R.D. et al., 2008; Brinton R.D., 2009; Toffoletto S. et al., 2014). Миндалевидное тело также имеет рецепторы (Brinton R.D. et al., 2008; Brinton R.D., 2009; Toffoletto S. et al., 2014). Среди вышеперечисленных областей миндалина является ключевой областью эмоциональной обработки (Phelps E., 2006). Учитывая, что гормоны яичников могут влиять на глутаматергическую, ГАМКергическую, дофаминергическую и серотонинергическую системы, большая концентрация рецепторов эстрадиола и прогестерона в мозге может иметь особое значение для аффективных и когнитивных процессов (Dubol M. et al., 2021). В течение менструального цикла уровни эстрогенов и прогестерона колеблются, что модулирует нейронные цепи, участвующие в аффективных реакциях и познавательных процессах (Dubol M. et al., 2021).

Таким образом, вполне вероятно, что у здоровых женщин с нормальным менструальным циклом ежемесячно возникают нейроадаптивные механизмы, которые влияют на функциональную активность головного мозга в ответ на колебания уровня гормонов в течение менструального цикла. Подтверждением этому служит исследование N. Lisofsky et al., (2015), в котором было выявлено увеличение объема серого вещества обоих гиппокампов у женщин от ранней к поздней фолликулярной фазе цикла. Большой объем структур головного мозга были связаны с более низкой средней диффузией в той же области. Кроме того, в гиппокампе не было обнаружено изменений содержания воды (Loy R et al., 1988; Protopopescu V., et al., 2008; Pletzer V. et al., 2018; Pletzer V. et al., 2019).

Эти же данные, о том, что объемные показатели серого вещества гиппокампа увеличиваются во время преовуляторной фазы, когда уровни эстрадиола достигают пика продемонстрировали в своих исследованиях и другие ученые (Protopopescu X. et al., 2008; Pletzer V. et al., 2018; Pletzer V. et al., 2019; Hidalgo-Lopez E. et al., 2020). Также было отмечено, что объем серого вещества гиппокампа в базальных ганглиях увеличивается с более высокими уровнями прогестерона в середине лютеиновой фазы (Protopopescu X. et al., 2008; Pletzer V. et al., 2018; Hidalgo-Lopez E. et al., 2020; Dubol M. et al., 2021).

T.J. Meeker et al., (2020) при воксельном морфометрическом анализе всего мозга обнаружили значительный основной эффект фазы, затрагивающий левую нижнетеменную долю. Анализ толщины серого вещества коры левой нижнетеменной доли показал, что влияние фазы менструального цикла было обусловлено увеличением толщины коры во время менструальной фазы по сравнению с фолликулярной или лютеиновой фазой, а также тенденцией к большей толщине во время менструации по сравнению с овуляторной фазой. В этом же исследовании авторы обнаружили, что толщина серого вещества коры головного мозга в первичной соматосенсорной коре была самой тонкой во время фолликулярной фазы (Meeker T. et al., 2020). Все эти данные демонстрируют значительные изменения в течение нормального менструального цикла. Однако структурная МРТ не позволяет в полной мере оценить функциональные изменения, происходящие в головном мозге.

В настоящее время в гинекологии все большее внимание уделяется современным методам нейровизуализации, которые позволяют не только изучить анатомические особенности репродуктивной системы и центральной нервной системы, но и оценить функциональную активность и изменение объема вещества головного мозга в течение менструального цикла, что играет важную роль в диагностике многих патологических процессов (Кротенкова М.В. и соавт., 2017; Макаров Л.М. и соавт., 2021; Поздняков А.В. и соавт., 2020).

Функциональная МРТ (фМРТ) – это метод нейровизуализации, основанный на регистрации изменений BOLD-сигнала (blood-oxygen-level-dependent), который отражает уровень насыщения крови кислородом. Эти изменения фиксируются в отдельных объемных элементах – вокселях – при анализе структуры мозга. Различают несколько подходов к фМРТ: фМРТ покоя (resting state fMRI, rs-fMRI), проводимую без предъявления внешних стимулов, и фМРТ с использованием стимулов (task-based fMRI), применяемая во время выполнения задач, следуя определенным парадигмам (Кротенкова М.В. и соавт., 2017; Поздняков А.В. и соавт., 2020; Макаров Л.М. и соавт., 2021).

Существуют пассивные парадигмы, при которых не требуется каких-либо действий от пациента (например, слуховые) и активные парадигмы (активное выполнение пациентом заданий). В ответ на активацию при применении той или иной парадигмы происходит повышение притока артериальной крови к данной зоне и изменение параметров местной гемодинамики (Елесина И.Г., 2017; Кротенкова М.В. и соавт., 2017; Поздняков А.В. и соавт., 2020; Макаров Л.М. и соавт., 2021).

В процессе фМРТ анализируется коннективность головного мозга, которая выражается через взаимосвязи между различными его зонами, образующими функциональные сети. Одной из ключевых таких сетей является сеть пассивного режима работы мозга (Default mode network, DMN, СПРР), которая особенно активна, когда человек находится в состоянии покоя и не выполняет активных задач и абсолютного бездействия, когда человек мечтает или грезит наяву. Или сети, «включающиеся» при предъявлении того или иного стимула, например, зрительная.

Кроме сети пассивного режима работы мозга (Default mode network, DMN), в головном мозге существуют и другие функциональные сети, активирующиеся в различных условиях. Например, при просмотре изображений активизируется определенная сеть, а сети, отвечающие за концентрацию внимания и переключение между задачами, играют ключевую роль в управлении когнитивными процессами. С сетью пассивного режима работы мозга тесно связаны сеть выявления значимости (salience network), которая помогает выделить важную информацию из внешней среды, и сеть исполнительного контроля (executive control network), ответственная за планирование и регулирование сложных когнитивных действий, включая принятие решений и решение проблем (Lv H. et al., 2018).

С применением методики фМРТ неоднократно проводились исследования головного мозга в разные фазы менструального цикла, в которых доказывалось, что колебания уровня эндогенных половых стероидов влияют на структуру и функциональную организацию мозга (Protopopescu X. et al., 2008; Toffoletto S. et

al., 2014; Comasco E., Sundström-Poromaa I., 2015; McEwen B., Milner T., 2017; Dubol M. et al., 2021).

Отмечается, что более высокая мозговая активность наблюдалась в гиппокампе перед овуляцией и в базальных ганглиях во время лютеиновой фазы (Pletzer B. et al., 2017; Pletzer B. et al., 2018; Pletzer B. et al., 2019; Hidalgo-Lopez E. et al., 2020). Так же, как в состоянии покоя, так и при выполнении различных задач, сообщалось об усилении функциональной корково-подкорковой связи во время достижения пиков половых гормонов в соответствующие дни цикла (Perez J., Koolschijn P., 2012; Arélin K. et al., 2015). То, что большинство изменений в работе мозговых сетей происходит независимо от выполнения задач в рамках фМРТ, позволяет предположить, что менструальный цикл может влиять на модуляцию этих сетей.

Исследования, проводившиеся в разные фазы менструального цикла, в основном фокусировались на таких сетях, как сеть пассивного режима работы мозга (default mode network – DMN) и исполнительная сеть. Было замечено, что DMN демонстрирует более заметные изменения в течение цикла, усиливая свою связь с левой средней лобной извилиной во время менструаций и ослабляя связь с левой угловой извилиной в лютеиновую фазу. Эти наблюдения указывают на значимую роль менструального цикла в регуляции нейронных сетей (Weiser V. et al., 2008; Weis S. et al., 2019).

Также при изучении менструального цикла в покое обнаружено, что во время лютеиновой фазы менструального цикла связь базальных ганглиев увеличивалась с правой лобно-теменной сетью внимания, в то время как она одновременно уменьшалась с подкорковыми сетями, связанными с эмоциями и автоматическими процессами (Chung Y. et al., 2016; Pletzer B. et al., 2017). Базальные ганглии были описаны как центр так называемого «клуба богатых» – явления, при котором ключевые узлы общей сети мозга более тесно связаны между собой, чем с другими, создавая сетевую структуру более высокого порядка (Heuvel van den, Sporns, 2011). Эта более высокая функциональная значимость соответствует ключевой роли в общемозговой коммуникации и интеграции

различных функциональных модулей мозга. Функциональные и структурные результаты позволяют предположить, что базальные ганглии являются функциональным связующим звеном между сетями, действуя как переключатель с одной сети на другую, в разные фазы менструального цикла (Pletzer V. et al., 2017; Pletzer V. et al., 2018; Pletzer V. et al., 2019; Hidalgo-Lopez E. et al., 2020; Dubol M. et al., 2021).

В результате исследования E. Hidalgo-Lopez et al. (2019), было установлено усиление лобно-стриарной связи в правом полушарии во время предовуляторной фазы менструального цикла; снижение внутренней связанности угловой извилины с рабочей сетью покоя во время лютеиновой фазы.

По данным более ранних исследований измененная когерентность в рабочей сети покоя может быть вызвана атипичными паттернами в этой сети, связанными с измененными интроспективными психическими процессами при таких расстройствах, как депрессия (Broyd S. et al., 2009). Как предполагалось ранее, это может повлиять на интроспективно ориентированную и самореферентную умственную деятельность на протяжении всего менструального цикла и связанные с этим изменения настроения в лютеиновой фазе. Например, повышенная функциональная активность гиппокампа свидетельствует о более сильной общей связи с другими центрами более высокого порядка во время лютеиновой фазы. (Tersman Z. et al., 1991; Roca C. et al., 2003; Childs P. et al., 2010; Ossewaarde L. et al., 2010; Comasco E., Sundström-Poromaa I., 2015; Chung Y., et al., 2016; Hidalgo-Lopez E. et al., 2020; Berretz G., et al., 2021; Dubol M. et al., 2021). А повышенная функциональная активность хвостатого ядра и скорлупоталамическая связность со сниженной лобной регуляцией во время лютеиновой фазы могут лежать в основе уязвимости этой фазы к аффективным нарушениям, таким как предменструальное дисфорическое расстройство (Comasco E., Sundström-Poromaa I., 2015). Соответственно, как импульсивное поведение, так и настроение демонстрируют аналогичную картину изменений в течение менструального цикла.

Так же известно, что ограда (claustrum) головного мозга – тонкий слой серого вещества, примыкающий в островковой доле, представляет собой высокоскоростной маршрутизатор, являясь центром координации различных сетей головного мозга (Crick F., Koch C., 2005). Так, во время стресса мозг проявляет активацию в различных областях, в том числе связанных с interoцепцией и обработкой боли, что свидетельствует о том, что внимание участников направлено на внутренние эмоциональные процессы (Ossewaarde L. et al., 2010). К тому же, было выявлено значительное снижение активности в правой миндалине и парагиппокампальной извилине во всех парадигмах. Это открытие неожиданно, учитывая, что миндалевидное тело ассоциируется с обработкой страшных стимулов, восприятием страха и ощущением тревоги в условиях стресса. Однако при остром стрессе сеть пассивного режима работы мозга (DMN) показывает повышение активности в состоянии покоя, что можно охарактеризовать как режим «по умолчанию» (Oort J. et al., 2017).

Ещё одной ключевой структурой является островок головного мозга, который относится к паралимбической или лимбической интеграционной коре (Augustine, 1996). Островок играет важную роль в восприятии боли и соматических ощущений, interoцепции и социальном восприятии (Uddin L., 2015; Uddin L. et al., 2017). Считается, что островок, как элемент сети выявления значимости, интегрирует внешнюю сенсорную информацию и внутренние эмоциональные данные, способствуя активации центральных исполнительных сетей мозга (Seeley W. et al., 2007; Uddin L., 2015).

Таким образом, он имеет связи с другими частями лимбической системы, которые тесно интегрированы в регуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (Yvonne M. et al., 2009). В отличие от миндалевидного тела, островковая доля не была в центре внимания исследований стресса. Тем не менее, существуют данные, подтверждающие, что островок связан с различиями в реакции на стресс у людей, переживших низкий или высокий уровень стресса в раннем возрасте. Это свидетельствует о том, что описанные структуры играют

важную роль в уязвимости к острому стрессу и участвуют в ответе на психосоциальный стресс (Chung Y. et al., 2016).

Половые гормоны могут модулировать чувствительность к стрессу, влияя на активность нейронов в миндалевидном теле и медиальной префронтальной коре. Эти области мозга играют важную роль в модуляции симпато-адрено-медуллярной адренергической, норадренергической и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой реакций на стресс, и участвуют в регуляции эмоций.

Ряд нейровизуализационных исследований показали, что нейронные реакции в этих областях на эмоциональные стимулы меняются в течение менструального цикла, то есть женщины по-разному реагируют на эмоционально негативные стимулы в фолликулярную и лютеиновую фазы (Ossewaarde et al., 2010). По сравнению с фолликулярной фазой, например, женщины в лютеиновой фазе показали повышенный уровень гормонов стресса после стрессовых задач, более сильную активность миндалевидного тела при ожидании боли (Tersman Z. et al., 1991; Kirschbaum C. et al., 1999; Altemus M. et al., 2001; Roca C. et al., 2003; Childs P. et al., 2010).

Исследования повседневного настроения также показали усиление негативного настроения во время лютеиновой фазы, по сравнению с фолликулярной фазой (Collins R., Levin F., Evans S., 2008).

В основе эксклюзивности репродуктивных заболеваний у девочек подростков лежит незавершенность полноценного и координированного функционирования основных звеньев репродуктивной системы. В ряде случаев именно этот механизм лежит в основе репродуктивных нарушений, при исключении других патологий (Чеботарева Ю.Ю. и соавт., 2015; Чеботарева Ю.Ю., Петров Ю.А., 2021).

Глубокое изучение данной проблемы, на основе использования фМРТ покоя для выявления причинно-следственных связей и уточнения патогенеза нарушений менструального цикла, может оказать существенное влияние на формирование индивидуального плана коррекции репродуктивных нарушений в подростковом периоде.

Остается открытым вопрос об изменениях коннективности головного мозга и влияния на них стрессогенных факторов у подростков с нарушением менструального цикла, поскольку большее количество исследований по данной проблеме проведено с участием взрослых женщин.

Следовательно, применение комплексной магнитно-резонансной томографии может способствовать открытию новых возможностей диагностики изменений головного мозга у девочек с неуточненной олигоменореей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная работа была выполнена на кафедре лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой Института медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации в период с 2019 по 2024 годы.

Исследование является проспективным, когортным, по типу «случай-контроль».

На базе отделения подростковой гинекологии клиники ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ производился отбор пациенток в возрасте до 18 лет включительно с диагнозом: нормогонадотропная нормопролактинемическая эутиреоидная олигоменорея.

Исследование состояло из 4 этапов:

1. Разработка методики комплексной МРТ головного мозга для пациенток с олигоменореей, включающей:

- a. структурную МРТ головного мозга (при первом МР-сканировании)
- b. прицельную МРТ гипоталамо-гипофизарной зоны с динамическим внутривенным контрастным усилением (при первом МР-сканировании)
- c. функциональную МРТ головного мозга в состоянии покоя для пациенток из группы контроля, включающей:

- a. структурную МРТ головного мозга (при первом МР-сканировании)
- b. функциональную МРТ головного мозга в состоянии покоя

2. Проспективный анализ 2021 историй болезни девочек, проходивших обследование и лечение в период с 2019 по 2022 годы в детском гинекологическом отделении Клиники материнства и детства ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Проведение всем пациенткам лечебно-диагностических мероприятий в соответствии с клиническими рекомендациями по нозологиям.

Отбор пациенток в соответствии с клиническими диагнозами, соответствующими функциональным нарушениям репродуктивной системы (ФНРС). Функциональные нарушения репродуктивной системы были поставлены в 1264 (66%) случаях. К этой группе отнесены все случаи, соответствующие диагнозам МКБ-10 N91.1, N91.3, N91.4, N92.

В качестве группы исследования было отобрано 35 девочек с нормогонадотропной эутириоидной олигоменореей, у которых при дополнительных инструментальных исследованиях не было выявлено никаких морфологических патологий. Все пациентки, принимавшие участие в исследовании, получали консервативное лечение, включающее гестагены (курсом на 3 месяца) и витаминные препараты.

В качестве контрольной группы отбирались условно здоровые девушки с регулярным менструальным циклом соответствующей возрастной группы.

3. Выполнение комплексной МРТ исследуемым пациенткам. Дизайн МР-исследования девочек с олигоменореей и регулярным менструальным циклом представлен на рисунке 3.

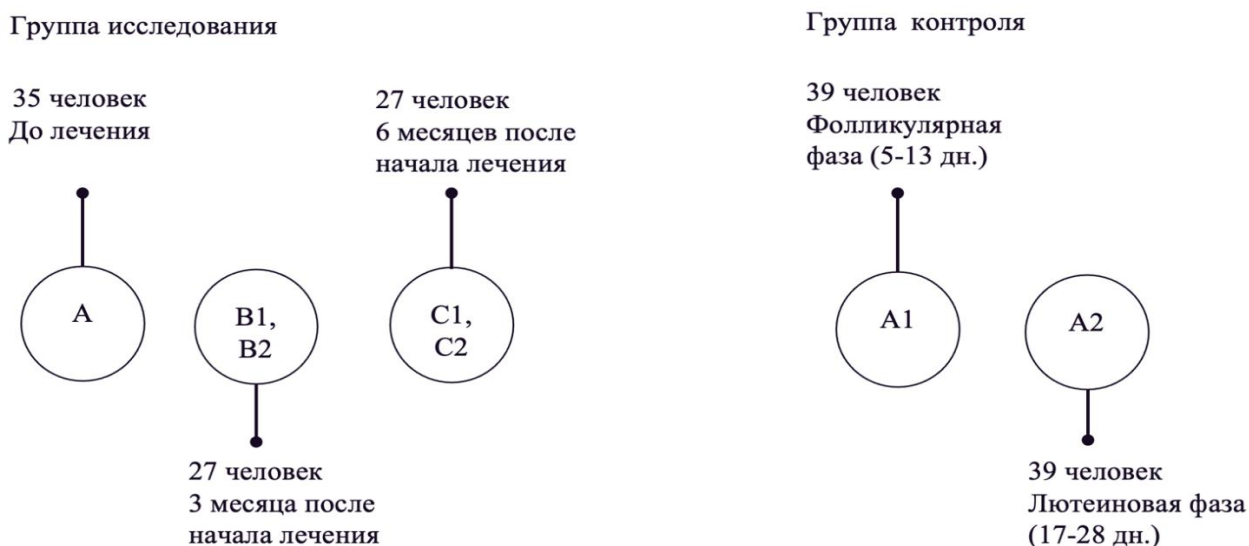


Рисунок 3 – Дизайн выполнения исследования

Примечание: за норму принята продолжительность менструального цикла 28 дней. Числовое обозначение 1 – соответствует фолликулярной фазе менструального цикла с 5 по 13 день; 2 – соответствует лютеиновой фазе менструального цикла с 17 по 25 день; 1-4 дни менструального цикла приняты за дни менструации, 14-15 дни приняты за дни овуляции и потому исключены для исследования

Таким образом, пациенткам с олигоменореей исследование было выполнено 5 раз и проводилось до (первое сканирование МРТ) и после курса лечения (через 3 и 6 месяцев, при условии восстановления менструального цикла, строго в один менструальный цикл в фолликулярную и лютеиновую фазы соответственно).

Уменьшение количества обследованных пациенток из основной группы в точках В и С связано с индивидуальным отказом испытуемых от продолжения участия в исследовании.

Девочкам из группы контроля исследование было выполнено 2 раза строго в течение одного менструального цикла, начиная с фолликулярной фазы.

Уточнение фазы менструального цикла у исследуемых происходило путем опроса и проверки индивидуального календаря менструаций.

4. Анализ полученных данных фМРТп с помощью специализированного программного обеспечения – CONN TOOLBOX на базе MatLab. Проводили анализ нейрофункциональных и клинических данных и определяли различия в коннективности головного мозга при регулярном менструальном цикле и олигоменорее с оценкой динамики изменений до и после лечения.

2.1 Общая характеристика обследованных пациенток

По результатам проведенного анализа, из 76 девочек группы N91, у которых не было выявлено структурных патологий ЦНС, были отобраны 35 девочек с диагнозом: нормогонадотропная нормопролактинемическая эутиреоидная олигоменорея для проведения функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя.

В группу контроля включены 39 условно здоровых девочек – добровольцев соответствующего возраста.

Общая характеристика обследованных представлена в таблицах 2 и 3.

Таблица 2 – Распределение обследованных пациенток по возрасту и индексу массы тела

Показатели	Среднее значение (sd)	Медиана [Q25-75]	min	max	n
Возраст	16.2 (1.27)	16.0 [16.0; 17.0]	13.0	18.0	74
ИМТ	20.7 (2.84)	20.0 [19.0; 22.0]	16.0	29.0	74

Таблица 3 – Распределение пациенток по возрасту и индексу массы тела в зависимости от группы

Показатели	Группа исследования (n = 35)	Группа контроля (n = 39)	n	p	test
Возраст, медиана [Q25-75]	16.0 [16.0; 17.0]	16.0 [15.0; 17.5]	74	0.72	Welch
ИМТ, медиана [Q25-75]	19.0 [18.0; 22.5]	21.0 [20.0; 22.0]	74	0.54	Welch

Примечание: поскольку распределение по возрасту и индексу массы тела (ИМТ) в группах обследуемых пациенток отлично от нормального, использование медиан, как меры средних показателей, является наиболее репрезентативным

Из таблиц 2 и 3 следует, что средний возраст всех обследованных пациенток составил 16,2 лет (± 1.27), индекс массы тела 20,7 (± 2.84). Средний возраст девочек из группы контроля и группы исследования совпадал и составил 16 лет. Средний индекс массы тела у девочек в группе исследования составил 19, а в группе контроля 21.

Таким образом статистически значимых различий между пациентками из группы контроля и группы исследования по возрасту и индексу массы тела не было. Все пациентки с олигоменореей, принимавшие участие в исследовании, получали консервативное лечение, включающее гестагенные препараты (курсом на 3 месяца) и витаминные препараты.

В ходе исследования были строго соблюдены все международные и Российские нормы проведения научных исследований и этические стандарты. Обязательным являлось информированности и добровольное согласие всех участников на проведение исследования в полном объеме, а также конфиденциальности данных согласно Декларации Всемирной Медицинской ассоциации и российским правилам клинической практики, утвержденным Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. N 266.

Исследование проведено с одобрения локального этического комитета (протокол N0211-21-01С от 8 ноября 2021 года).

2.2 Методики магнитно-резонансной томографии

Всем участницам исследования была проведена комплексная МРТ головного мозга с использованием томографа с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла. В процессе сканирования применялась головная приемно-передающая катушка «Head Coil». Для первоначального позиционирования пациентки использовали совмещение лазерной световой метки с центральной меткой на верхней части головной катушки (Рисунок 4).

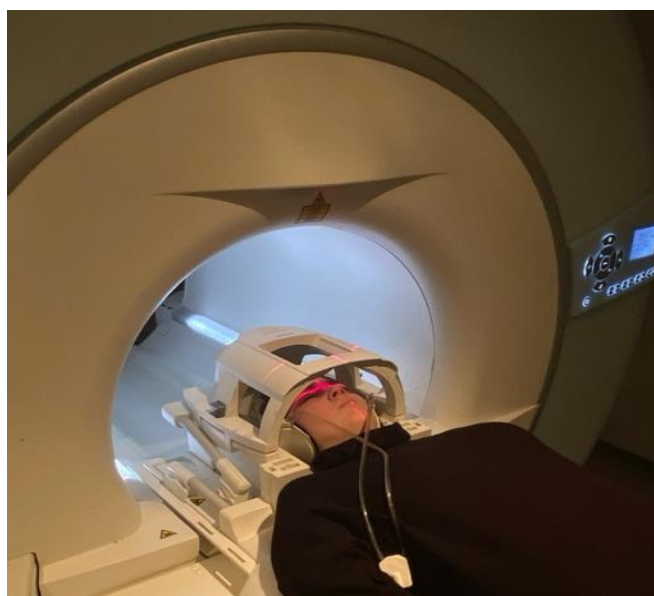


Рисунок 4 – Положение пациентки в томографе перед исследованием

В ходе первичного исследования девочек с олигоменореей применяли разработанный алгоритм МРТ. Этот алгоритм включал в себя определенные импульсные последовательности (Таблица 4).

Таблица 4 – Общая характеристика импульсных последовательностей при МРТ у девочек с олигоменореей

Импульсная последовательность	Время сканирования (мин.)
Локалайзер в трех плоскостях	0:10
T2-ВИ (аксиальная плоскость)	3:12
TIRM (FLAIR) (аксиальная плоскость)	3:56
T2-ВИ (корональная плоскость)	1:35
MPRAGE (сагиттальная плоскость)	8:26
GRE field mapping (аксиальная плоскость)	1:35
BOLD – rest (аксиальная плоскость)	6:08
DWI (аксиальная плоскость)	1:14
T1-ВИ (корональная плоскость) 3 мм	1:43
T2-ВИ (корональная плоскость) 2 мм	2:17
T1-ВИ (корональная плоскость) 3 мм - динамическая	0:18
Введение парамагнитного контрастного вещества	2 мл/кг
T1-ВИ (корональная плоскость) 3 мм - динамическая	1:57
T1-ВИ (сагиттальная плоскость) 3 мм	1:38
T1-ВИ (корональная плоскость) 3 мм	1:43
Итого:	36:43

Согласно таблице 4, МР-исследование начиналось с локалайзера – быстрой поисковой программы, позволяющей определить целевые срезы головного мозга в аксиальной, сагиттальной и корональной плоскостях. Затем получали изображения с использованием T1-взвешенных, T2-взвешенных (T1-, T2-ВИ), TIRM (FLAIR) и DWI последовательностей для выявления или исключения структурных изменений головного мозга. Дополнительно использовалась импульсная последовательность T1-MPRAGE – градиентное эхо с быстрым

сбором данных и подготовкой намагниченности, обеспечивающая высокое пространственное разрешение с изотропным вокселем размером 0,8 мм³. Эта последовательность была включена в протокол исследования для сопоставления данных фМРТ покоя с анатомическими структурами головного мозга.

Тонкосрезовые корональные T1-ВИ и T2-ВИ до и T1-ВИ после динамического внутривенного контрастного усиления были использованы для исключения патологических изменений хиазмально-селлярной области (в частности аденом гипофиза).

Импульсная последовательность Gre field mapping является контрастной разметкой для более качественного выполнения фМРТп.

BOLD – rest является непосредственной программой для выполнения функциональной МРТ в состояния покоя.

При исследовании пациенток с олигоменореей через 3 и 6 месяцев применяли несколько другой алгоритм МР-исследования головного мозга, в который входили следующие импульсные последовательности (ИП) (Таблица 5).

Таблица 5 – Общая характеристика импульсных последовательностей при исследовании девочек с олигоменореей через 3 и 6 месяцев после назначения лечения

Импульсная последовательность	Время сканирования (мин.)
Локалайзер в трех плоскостях	0:10
GRE field mapping (аксиальная плоскость)	1:35
BOLD – rest (аксиальная плоскость)	6:08
Итого:	11:49

Из таблицы 5 следует, что через 3 и 6 месяцев пациенткам выполнялась только программа фМРТп для оценки функциональных изменений головного мозга в динамике.

Для пациенток из группы контроля в фолликулярную фазу менструального цикла применяли алгоритм МР-исследования, в который входили следующие импульсные последовательности (Таблица 6).

Таблица 6. – Общая характеристика импульсных последовательностей при исследовании девочек с регулярным менструальным циклом в фолликулярную фазу

Импульсная последовательность	Время сканирования (мин.)
Локалайзер в трех плоскостях	0:10
T2-ВИ (аксиальная плоскость)	3:12
TIRM (FLAIR) (аксиальная плоскость)	3:56
T2-ВИ (корональная плоскость)	1:35
MPRAGE (сагиттальная плоскость)	8:26
GRE field mapping (аксиальная плоскость)	1:01
BOLD – rest (аксиальная плоскость)	6:08
DWI (аксиальная плоскость)	1:14
Итого:	25:10

Из таблицы 6 следует, что у данной группы девочек были также получены МР-изображения головного мозга в трех взаимно перпендикулярных плоскостях с получением T1 и T2-ВИ для исключения структурных патологий головного мозга. У данной группы не использовали тонкосрезовые изображения на гипоталамо-гипофизарную зону. Также были проведены MPRAGE, GRE field mapping, BOLD – rest.

В ходе исследования в лютеиновой фазе менструального цикла группе здоровых девочек применялся тот же МР-алгоритм, который использовался для пациенток с олигоменореей через три и шесть месяцев (Таблица 7).

Таблица 7 – Параметры применяемых импульсных последовательностей при выполнении структурной и функциональной МРТ головного мозга

Тип ИП, плоскость	Толщина среза, мм	Поле обзора (FOV)	TR, мс	TE, мс	Кол-во срезов	Кол-во повторений
T2-ВИ, tra	5	75 x 240	5000	93	26	1
TIRM (FLAIR), tra	5	75 x 240	9000	108	26	1
T2-ВИ, cor	4	64 x 280	5501	93	28	1
MPRAGE, sag	1.2	100 x 256	1970	3.79	160	1
GRE field mapping, tra	3	100 x 217	460	4.76	36	1
BOLD – rest, tra	5	100 x 235	3000	50	21	1
DWI, tra	5	100 x 230	3800	113	19	4
T1-ВИ, cor	3	75 x 220	400	10	10	2
T2-ВИ, cor	2	100 x 210	2760	80	14	3
T1-ВИ, cor dynamic	3	100 x 210	80	3.13	9	1
T1-ВИ, sag	3	100 x 220	358	10	12	2

Примечание: TR – время повторения, TE – время эхо

2.3 Методика функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга в состоянии покоя

Функциональная МРТ (фМРТ) представляет собой методику нейровизуализации, которая фиксирует колебания BOLD-сигнала (зависящего от уровня кислорода в крови) в различных областях (вокселях) головного мозга (Кротенкова М.В. и соавт., 2017; Буккиева Т.А. и соавт., 2019; Поздняков А.В. и соавт., 2020; Кремнева Е.И. и соавт., 2022; Biswal В.В., 2012). Измерение BOLD-сигнала при фМРТ может осуществляться в двух вариантах - в ответ на стимул (например, зрительный или слуховой) или в состоянии покоя (Поздняков А.В. и соавт., 2020). Физический принцип фМРТ заключается в усилении регионарного кровотока в участке головного мозга, активном в момент исследования.

При выполнении фМРТп всем обследуемым давалась устная инструкция: при проведении исследования необходимо неподвижно лежать с закрытыми глазами, но не засыпать. Для минимизации амплитуды произвольных движений головы, а также снижения уровня шума, голову испытуемых фиксировали специальными наушниками.

В виду особенностей работы МР-томографа при проведении фМРТп достижение полного состояния покоя невозможно по причине фоновой звуковой стимуляции. Но так как условия проведения исследования были идентичными для всех пациенток эффект от фоновых слуховых стимулов был полностью нивелирован.

Параметры сканирования фМРТп представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Основные данные параметров последовательности BOLD

Параметр BOLD	Значение
Время сканирования, мин	6:08
Размер вокселя, мм ³	3,7x3,7x5,0
TR	3000 (мс)
TE	50 (мс)
Матрица	64x100
Геометрические данные	Поле обзора: 192 (мм), срезов: 21, толщина среза: 5,0 (мм), угол поворота: 90 градусов

Примечание: TR – время повторения, TE – время эхо

2.4 Постпроцессинг полученных данных функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя

Обработка данных функциональной МРТ в состоянии покоя осуществлялась с помощью программного пакета CONN v.22a (Functional connectivity toolbox) на базе платформы MATLAB_2022b. Данный инструмент предназначен для выявления статистически значимых корреляций активности

между различными областями головного мозга и визуализации зон активации посредством построения карт функциональной связности.

Первый шаг в обработке данных комплексной МРТ заключается в конвертации изображений и документов из стандартного формата DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) в формат NIFTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative). Этот формат предпочтителен в большинстве специализированных программ для работы с данными фМРТ, так как он позволяет объединять все срезы в рамках одного процесса в единственный файл, упрощая тем самым хранение и обработку больших объемов данных.

Обработка и получение «чистых» данных состояли из нескольких этапов (Whitfield-Gabrieli S., Nieto-Castanon A., 2012; Chai X. et. al., 2012; Nieto-Castanon A., 2020; Nieto-Castanon A., 2022; Morfini F., et. al., 2023).

Предварительная обработка заключалась в следующем: функциональные и анатомические данные были обработаны с использованием гибкого конвейера, включающего коррекцию искажений, связанных с неоднородностью магнитного поля, коррекцию времени среза, выявление и удаление артефактов движения, прямую сегментацию и нормализацию к стандартному MNI-пространству, а также пространственное сглаживание (Whitfield-Gabrieli S., Nieto-Castanon A., 2012; Chai X. et. al., 2012; Nieto-Castanon A., 2020; Nieto-Castanon A., 2022; Morfini F. et. al., 2023).

Далее функциональные данные были перестроены с помощью процедуры SPM realign & unwarp (Andersson J. et. al., 2001), в ходе метода наименьших квадратов и преобразования с 6 параметрами (Ashburner J., Friston K., 2005; Sladky R. et. al., 2011; Park H., Friston K., 2013). Затем повторно выбраны с использованием b-сплайнов интерполяции для коррекции движения и взаимодействия магнитной восприимчивости. Для корректировки временных несоответствий между сегментами функциональных данных, собранных в порядке возрастания, использовалась процедура SPM slice-timing correction (STC) с применением временной интерполяции sinc. Это позволило пересчитать каждый сегмент временных данных до достижения общего среднего времени сбора данных

(Friston K., 1995; Dale A. et al., 1997; Sladky R. et al., 2011; Park H., Friston K., 2013).

Потенциальные снимки с выбросами (смещение по кадру более 0,9 мм или глобальные изменения сигнала выше 5 стандартных отклонений) были идентифицированы с помощью ART (Power J. et al., 2014; Nieto-Castanon A., 2022). Для каждого испытуемого было рассчитано эталонное изображение путем усреднения всех снимков, исключая выбросы.

Функциональные и анатомические данные были нормализованы в стандартном пространстве MNI, сегментированы на серое и белое вещество, ликвор и ресемплированы до изотропных вокселей размером 2 мм после прямой нормализации (Calhoun V. et al., 2017; Nieto-Castanon A., 2022). Для этого использовался унифицированный алгоритм сегментации и нормализации SPM (Ashburner J., Friston K., 2005; Ashburner J., 2007) с шаблоном карты вероятности ткани Ixi-549 по умолчанию.

Функциональные данные были сглажены с использованием пространственной свертки с гауссовым ядром, равным половине максимальной ширины 8 мм (FWHM).

Для шумоподавления функциональных данных использовался стандартный конвейер (Nieto-Castanon A., 2020), включающий регрессию потенциальных смешивающих эффектов: временные ряды белого вещества (5 компонентов шума CompCor); временные ряды CSF (5 компонентов шума CompCor); параметры движения и их производные первого порядка (12 факторов) (Friston K. et al., 1996); сканирование выбросов (менее 7 факторов) (Power J. et al., 2014); эффекты сеанса и задачи и их производные первого порядка (6 факторов); линейные тренды (2 фактора) в рамках каждого функционального запуска. Затем проводилась полосовая частотная фильтрация временных рядов (Hallquist M. et al., 2013) в диапазоне от 0,008 Гц до 0,09 Гц.

Компоненты шума «CompCor» (Behzadi Y. et al., 2007; Chai X. et al., 2012) в белом веществе и ликворе оценивались путем вычисления среднего сигнала BOLD, а также наибольших основных компонентов, ортогональных среднему

значению BOLD, параметрам движения и сканам выбросов в размытых масках сегментации каждого субъекта.

Исходя из количества шумовых терминов, включенных в эту стратегию шумоподавления, эффективные степени свободы сигнала BOLD после шумоподавления, по оценкам, варьировались от 125 до 132,8 (в среднем 131,3) у всех испытуемых (Nieto-Castanon A., 2022).

2.5 Статистический анализ данных функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя

Статистическая обработка и анализ полученных результатов фМРТп проводили с помощью программного обеспечения CONN v.22a – Functional connectivity toolbox на базе SPM (Statistical Parametric Mapping) – статистическое параметрическое картирование, которое относится к построению и оценке пространственно расширенных статистических процессов, используемых для проверки гипотез о данных функциональной визуализации и позволяет провести многокомпонентный анализ функциональной коннективности головного мозга, отображает сходства характеристик функциональной активности у анатомических не связанных зон головного мозга.

Проводился двухэтапный статистический анализ полученных данных фМРТп, позволяющий определить статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Для статистического анализа функциональной коннективности используются методы как модель-зависимые (анализ, основанный на выделении интересующих зон и выявлении связей между заранее определенными точками), так и модель-независимые, включающие анализ независимых компонент и кластерный анализ.

Принципиальное отличие групп методов заключается в том, что для модель-зависимых методов необходимо предварительное предположение гипотезы для оценки функциональной коннективности в конкретной зоне, тогда как модель-

независимые методы, такие, как метод анализа независимых компонент, позволяют оценить функциональную связность всего головного мозга.

При постпроцессинговом анализе данных фМРТ покоя с использованием метода анализа независимых компонент возможно выделить из суммарного BOLD-сигнала отдельные компоненты – карты связности с сигналом от участков коры головного мозга, в которых происходит синхронная активация.

В нашем исследовании были использованы два вида анализа, а именно анализ, основанный на выявлении связей между заранее определенными точками (ROI-to-ROI, region of interesting) и анализ независимых компонент (Independent component analysis (ICA)).

Так же статистический анализ можно разделить на уровни. Статистический анализ первого уровня – это индивидуальный анализ, в ходе которого выбираются определенные области интереса для оценки функциональных связей. На данном этапе возможно проведение анализа независимых компонент (ICA).

Вариант графического представления данных изображен на рисунке 5.

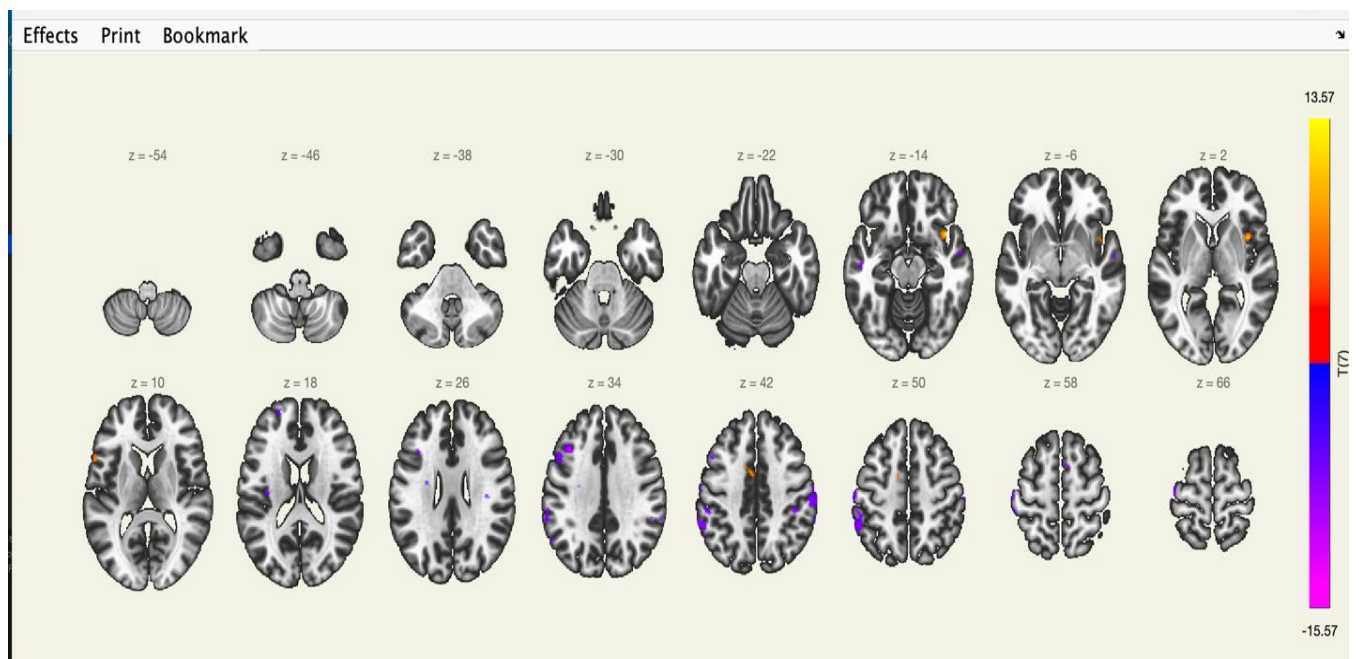


Рисунок 5 – Пример рабочего окна CONN с отображением графических данных на основе анализа независимых компонент (ICA). Пространственные карты рабочих сетей покоя показаны в виде отдельных фигур, под каждой фигурой указаны координаты

Статистический анализ второго уровня – внутригрупповой и межгрупповой анализ, который включает использование непараметрической статистики для кластерного анализа. Этот подход основывался на методах анализа перестановок и рандомизации, известных также как пространственная парная кластеризация (Spatial Pairwise Clustering, SPC) (Zalesky A., 2012).

На данном этапе возможен анализ с использованием методов оценки низкоуровневой корреляции по зонам интереса (Рисунок 6).

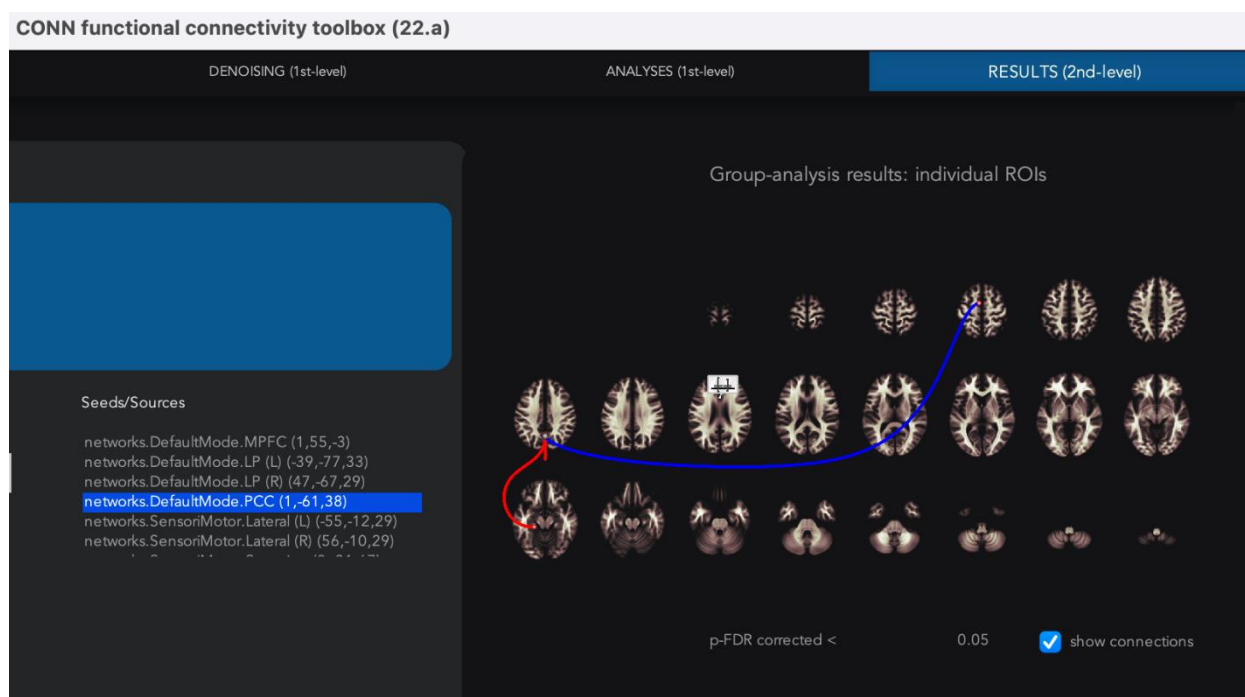


Рисунок 6 – Один из вариантов рабочего окна CONN с отображением полученных данных функциональной коннективности на основе ROI-to-ROI с указанием интенсивности связанности таблично и графически в виде градации от синего (снижение) до красного (усиление)

В рамках рассматриваемого метода анализа исходно строится матрица, опирающаяся на общую линейную модель и представляющая собой двухмерную карту статистических параметров (Friston K. et al., 1996; Dale A. et al., 1997; Behzadi Y. et al., 2007; Power J. et al., 2014; Nieto-Castanon A., 2022). Зоны интереса упорядочиваются либо вручную, либо автоматически посредством иерархической кластеризации, основанной на анатомической близости рассматриваемых зон. Впоследствии для полученной карты параметров задается пороговое значение T или p , учитывая заранее определенный порог «высоты»

(Friston K. et al., 1996; Dale A. et al., 1997; Behzadi Y. et al., 2007; Power J. et al., 2014; Nieto-Castanon A., 2022).

Таким образом происходит определение результирующих надпороговых областей - серии неперекрывающихся кластеров, которые имеют свою «массу» (Friston K. et al., 1996; Dale A. et al., 1997; Behzadi Y. et al., 2007; Power J. et al., 2014; Nieto-Castanon A., 2022). На каждой итерации строится новая статистическая параметрическая карта (Т- или F-значений) с пороговым значением, аналогичным исходным данным. Характеристики полученных надпороговых кластеров агрегируются для численной оценки плотности вероятности при нулевой гипотезе, учитывая выбранную метрику кластера. Затем для каждого кластера или группы связей рассчитываются нескорректированные р-значения, отражающие вероятность случайного возникновения кластера связей с такой же или большей массой, исходя из нулевой гипотезы (Friston K. et al., 1996; Dale A. et al., 1997; Behzadi Y. et al., 2007; Power J. et al., 2014; Nieto-Castanon A., 2022).

Для выявления значимых кластеров можно использовать анализ с рандомизацией и перестановками в сочетании с комбинированным подходом: нескорректированные р-значения (p-unc) с порогом $p < 0,01$ и контроль ожидаемой доли ложных отклонений (FDR) с порогом $p < 0,05$ (p-FDRcorrected). Это позволяет выделить кластеры, "масса" которых превышает ожидаемую при нулевой гипотезе (Рисунок 7).

Преимущество данного метода заключается в возможности проведения анализа с любым пользовательским пороговым значением p . Это делает его особенно ценным при работе с небольшими выборками или в исследованиях, где ожидаемый эффект может быть слишком слабым для преодоления порога $p < 0,01$, используемого, например, в анализе на основе теории случайного поля (параметрическая статистика).

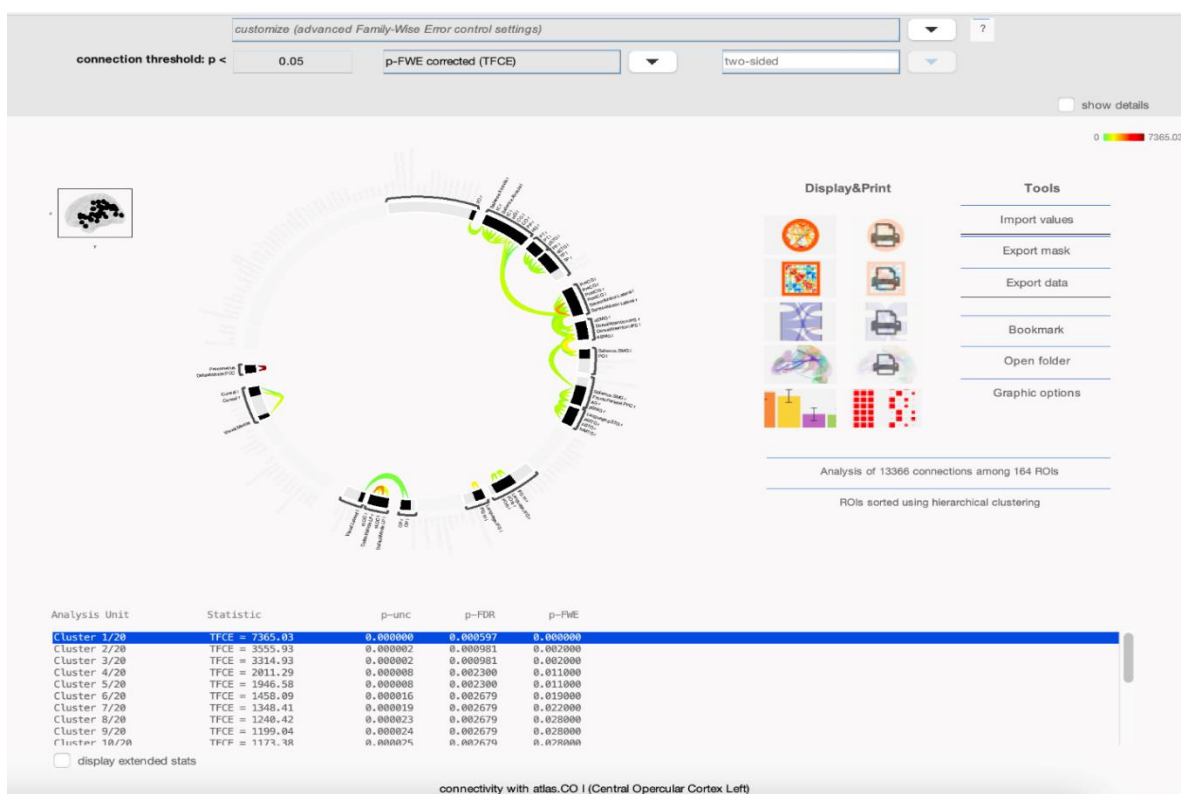


Рисунок 7 – Один из вариантов рабочего окна при проведении анализа по зонам интереса

То есть, пре- и постпроцессинговая обработка данных фМРТ направлена на "очистку" изображения от артефактов и шумов, повышение соотношения сигнал/шум, а также анатомическое сопоставление с данными структурной МРТ. Этот многоэтапный процесс является довольно трудоемким, однако использование программного обеспечения CONN позволяет проводить его в полуавтоматическом режиме, что сокращает время обработки данных для 74 пациентов до 24 – 48 часов.

Группы пациенток с олигоменореей до и после лечения, а также с нормальным менструальным циклом были сравнены между собой.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ДИАГНОСТИКИ У ДЕВОЧЕК С НОРМАЛЬНЫМ МЕНСТРУАЛЬНЫМ ЦИКЛОМ И ОЛИГОМЕНОРЕЕЙ

3.1 Результаты применения лучевых методов исследования в диагностике патологии центральной нервной системы у девочек с нарушениями менструального цикла

Проведен проспективный анализ 2021 историй болезни девочек, проходивших обследование и лечение в период с 2019 по 2022 годы в детском гинекологическом отделении Клиники материнства и детства ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Всем пациенткам лечебно-диагностические мероприятия были осуществлены в соответствии с клиническими рекомендациями по нозологиям. Отбор пациенток в соответствии с клиническими диагнозами, соответствующими функциональным нарушениям репродуктивной системы (ФНРС), которые были поставлены в 1264 (66%) случаях. К этой группе отнесены все случаи, соответствующие диагнозам МКБ-10 N91.1, N91.3, N91.4, N92.

В зависимости от характера нарушения менструальной функции пациентки разделены на две группы:

- группа N92 включила 417 подростков с обильными и частыми менструациями;
- группа N91 – 519 человек с редкими менструациями, с диагнозами, соответствующими кодам МКБ-10 N91.1, N91.3, N91.4.

Критериями исключения было наличие сопутствующих эндокринных заболеваний, истинных опухолей гениталий, выявление воспалительных гинекологических заболеваний.

В ходе диагностических мероприятий применение лучевых методов медицинской визуализации потребовалось у 380 (18,8%) у девочек с функциональными нарушениями репродуктивной системы, из них 222 (58%)

традиционных краниографий, выполненных на амбулаторном этапе по стандартной методике, преимущественно с целью исследования турецкого седла, и 158 (42%) - МРТ головного мозга и/или прицельно хиазмально-селлярной области (ХСО) с динамическим внутривенным контрастированием.

МРТ головного мозга выполняли на стационарном этапе обследования по стандартной методике на томографе Somatom Essenza (Siemens, Германия) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл.

Статистическая обработка данных производилась с использованием программного обеспечения R 4.2.2. Использован критерий χ^2 Пирсона, пороговым значением статистической значимости было принято $p=0,05$.

Из 2021 госпитализированных в отделение пациенток с функциональными нарушениями репродуктивной системы было 1264 (66%) девочки. Число девочек с доброкачественными новообразованиями яичников и широкой связки (ДНОЯ) составило 293 (15,3%) человек, с врожденными пороками развития половых органов (ВПР) – 128 (6,7%) человек, с воспалительными заболеваниями половых органов (ВЗПО) – 112 (5,9%), невоспалительными заболеваниями половых органов (НВЗПО) – 79 (4,1%), хромосомными аномалиями (ХА) – 24 (1,3%), наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) – 13 (0,7%). 108 человек (5,3%) имели редко встречающиеся или непрофильные заболевания.

Анализ нозологической структуры гинекологических заболеваний у госпитализированных в течение 2019-2022 гг. показал ее устойчивый характер с преобладанием пациенток с функциональными нарушениями репродуктивной системы (Таблица 9).

Таблица 9 – Структура гинекологической патологии госпитализированных девочек 2019-2022 гг.

Нозологическая группа	Коды МКБ	2019 (n=540)	2020 (n=478)	2021 (n=571)	2022 (n=432)	Всего (n=2021)	%
ФНРС	N91-99	341	321	370	232	1264	66
ДНОЯ	D27-39	98	68	60	67	293	15,3
ВПР	Q50-52	26	15	44	43	128	6,7
ВЗПО	N70-77	31	29	30	22	112	5,9
НВЗПО	N83-90.9	13	10	34	22	79	4,1
ХА	Q96-97	3	1	1	19	24	1,3
НГЭ	N80	1	2	3	7	13	0,7
Редкие и непрофильные нозологии	-	27	32	29	20	108	5,3

Изучение структуры ФНРС показало, что с обильными, частыми и нерегулярными менструациями (N92) было 417 (20,6%) девочек. Число больных с редкими менструациями составило 519 человек (41% из 1264), в том числе - с первичной олигоменореей (N91.3) – 240 (46,3%), вторичной олигоменореей (N91.4) – 153 (29,5%), с вторичной аменореей (N91.1) – 126 (24,2%) пациенток (Таблица 10).

Таблица 10 – Структура выявленных функциональных нарушений репродуктивной системы у девочек подростков в 2019-2022 гг.

Нозологическая группа	Коды МКБ	2019 (n=251)	2020 (n=236)	2021 (n=273)	2022 (n=176)	Всего (n=936)
Вторичная аменорея	N91.1	34	32	37	23	126
Первичная олигоменорея	N91.3	64	61	70	45	240
Вторичная олигоменорея	N91.4	41	38	44	30	153
Обильные, частые и нерегулярные менструации	N92	112	105	122	78	417

Исходя из данных таблицы структура ФНРС в течение изучаемого периода времени не менялась.

Лучевые методы диагностики были применены у 380 (18,8%) из 1264 больных с ФНРС, из них 222 (58,4%) девочкам была проведена краниография турецкого седла и 158 (41,6%) МРТ головного мозга, прицельно хиазмально-селлярной области.

В группе N92 – краниография проведена 76 (34%) девочкам, в группе N91 – 146 (66%) пациенткам, в том числе с первичной олигоменореей (N91.3) – 65 (44,5%), вторичной олигоменореей (N91.4) – 54 (37%), вторичной аменореей (N91.1) – 27 (18,5%). По результатам краниографии косвенные признаки пустого турецкого седла были выявлены всего у 5 (2,3%) пациенток обеих групп. В последующем у 4 из них диагноз был подтвержден с помощью МРТ.

МРТ хиазмально-селлярной области была проведена 158 (42%) пациенткам, в том числе 47 (11,3%) из 417 в группе N92 и 111 из 519 (31,3%) группы N91. В связи с крайне низкой информативностью краниографии потребность в применении МРТ была втрое выше у девочек с группы N91 ($\chi^2_{N92-N91} = 11,5$; $p < 0,05$) (Таблица 11).

Таблица 11 – Сравнительная частота применения МРТ хиазмально-селлярной области в группах пациенток с обильными (N92) и редкими (N91) менструациями

Патология	Общее число пациенток	Проведено МРТ ХСО	%
Пациентки с обильными, частыми и нерегулярными менструациями (N92)	417	47*	11,3%
Пациентки с редкими менструациями (N91)	519	111	31,5%
Всего	936	158	21,4%

Примечание: * $\chi^2_{N92-N91} = 11,5$; $p < 0,05$

Сравнительный анализ информативности краниографии и МРТ показал, что патологический результат исследования получен в 5 (2,3%) из 222 случаев при

краниографии, и в 60 (37,9%) из 158 случаев МРТ ($\chi^2_{\text{ТКГ-МРТ}} = 29,9$ $p < 0,05$) (Таблица 12).

Таблица 12 – Сравнительная частота выявления органической патологии ЦНС по данным краниографии и МРТ у девочек с функциональными нарушениями репродуктивной системы

Метод	Общее число исследований	Число выявленных патологий	%
Краниография	222	5*	2,3
МРТ	158	60	38,0
Всего	380	65	17,1

Примечание: * $\chi^2_{\text{ТКГ-МРТ}} = 29,9$ $p < 0,05$

Исходя из приведенных данных можно заключить, что краниография как метод исследования ЦНС у девочек с функциональными нарушениями репродуктивной системы отличается крайне низкой информативностью. По сравнению с МРТ выявляли органическую патологию ЦНС методом краниографии у девочек с функциональными нарушениями репродуктивной системы почти в 17 раз реже. Этот факт ставит под сомнение целесообразность использования краниографии при обследовании этой категории пациенток.

МРТ головного мозга и хиазмально-селлярной области проведено у 47 девочек группы N92 и 111 – группы N91. Среди 111 пациенток группы N91 было 78 (70,8%) девочек с диагнозом N91.3, 21 (19,0%) пациентка – с диагнозом N91.1 и 12 (10,8%) – с диагнозом N91.4. Органическая патология хиазмально-селлярной области выявлена у 25 (53,2%) девочек группы N92 и 35 (31,5%) группы N91 ($\chi^2_{\text{N92-N91}} = 2,2$; $p = 0,131$.) (Таблица 13).

Таблица 13 – Частота выявления патологии хиазмально-селлярной области по данным МРТ

Группа	Проведено МРТ	Выявленных диагнозов	%
Группа N92 (n=417)	47	25*	53,2
Группа N91 (n=519)	111	35	31,5

Примечание: * $\chi^2_{N92-N91} = 2,2$; $p = 0,131$

Следует отметить, что при МРТ головного мозга и хиазмально-селлярной области не было выявлено каких-либо структурных изменений ЦНС у 76 (68,5%) девочек группы N91. Можно предположить, что причина функциональных нарушений репродуктивной системы у этой категории пациенток связана с расстройством регуляторной функции ЦНС.

Признаки микроаденомы гипофиза (Рисунок 8) обнаружили у 36 (23%) из обследованных: у 18 в группе N91.3, у 12 – в группе N92, у 6 – в группе N91.1. Киста кармана Ратке (Рисунок 9) определена у 15 (9,5%) пациенток, в том числе в группе N92 - 10 и в группе N91.3 - 5.

Пустое турецкое седло (Рисунок 10) выявлено у 4 (2,5%) из обследованных, в том числе у 3 в группе N92, у 1 - в группе N91.3.

Диффузное поражение гипофиза выявлено у 5 (3,1%) пациенток в группе N91.3. (Рисунок 11).

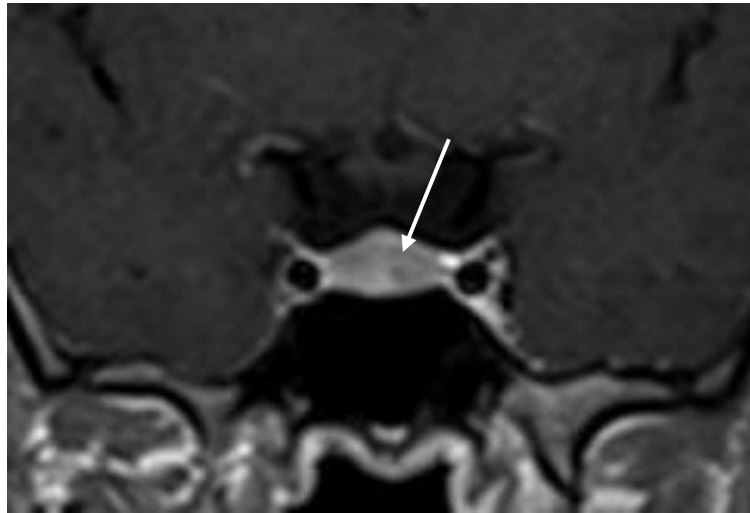


Рисунок 8 – Пациентка А., 17 лет, ИБ№83394/A22 с первичной олигоменореей (N91.3). Микроаденома гипофиза

Постконтрастное T1-ВИ в корональной плоскости. В левой половине гипофиза определяется округлый участок, диаметром до 2 мм, накапливающий контрастный препарат с задержкой по сравнению с остальной тканью гипофиза (стрелка).

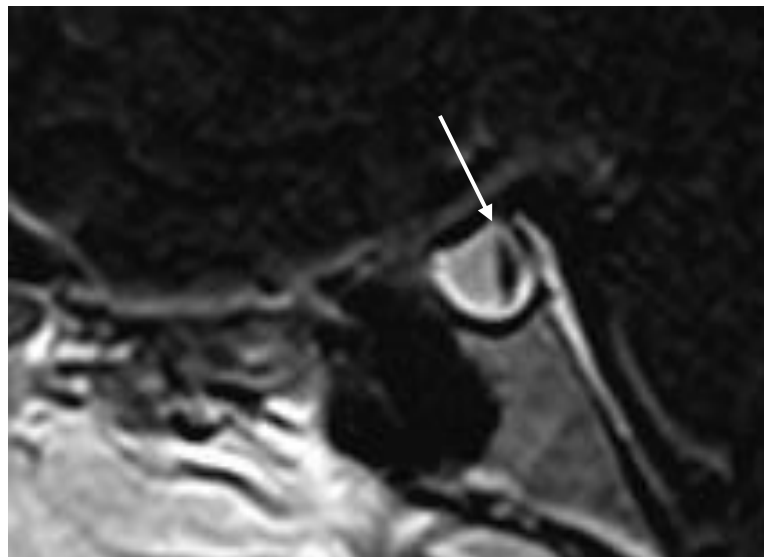


Рисунок 9 – Пациентка Д., 14 лет, ИБ№34149/A18 с обильными, частыми и нерегулярными менструациями (N92). Киста кармана Ратке

Постконтрастное T1-ВИ после проведения субтракции в сагиттальной плоскости. На границе адено- и нейрогипофиза определяется кистозное

образование с четкими ровными контурами, заполненное однородным жидкостным содержимым, не накапливающая контрастный препарат (стрелка).

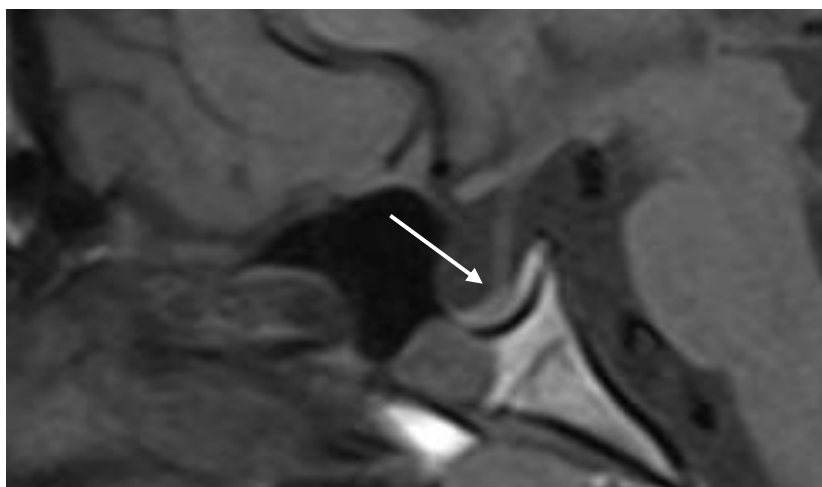


Рисунок 10 – Пациентка Р., 15 лет, ИБ№29838/A12 с первичной олигоменореей (N91.3). Формирующиеся пустое турецкое седло

Нативное T1-ВИ в сагиттальной плоскости. Гипофиз распластан по дну турецкого седла (стрелка), пролабирование супраселлярной цистерны в полость турецкого седла.



Рисунок 11 – Пациентка М., 15 лет, ИБ№68117/A22 с первичной олигоменореей (N91.3). Диффузное поражение гипофиза

Постконтрастное T1-ВИ в корональной плоскости. Отмечается диффузное неоднородное накопление контрастного препарата тканью гипофиза.

Таким образом, в структуре гинекологических нарушений у девочек-подростков первое место занимают функциональные нарушения системы репродукции, а анализ нозологической структуры гинекологических заболеваний у госпитализированных в течение 2019-2022 гг. показывает ее устойчивый характер с преобладанием пациенток с данными нарушениями.

Установлено, что традиционная краниография имеет крайне низкую информативность (2,3%) в установлении диагноза у описываемой группы пациенток и сравнительный анализ информативности показал, что патологический результат исследования получен в 5 (2,3%) из 222 случаев при краниографии, и в 60 (37,9%) из 158 случаев МРТ ($\chi^2_{\text{ТКГ-МРТ}} = 29,9$ $p < 0,05$).

Почти в 17 раз реже по сравнению с МРТ выявляли органическую патологию ЦНС методом краниографии у девочек с функциональными нарушениями репродуктивной системы. Этот факт ставит под сомнение целесообразность использования краниографии при обследовании этой категории пациенток.

Однако при проведении МРТ головного мозга и хиазмально-селлярной области органическая патология данной области выявлена лишь у 25 (53,2%) девочек группы N92 и 35 (31,5%) группы N91 ($\chi^2_{\text{N92-N91}} = 2,2$; $p = 0,131$). То есть при МРТ не выявили каких-либо структурных изменений ЦНС у 76 (68,5%) девочек группы N91, что свидетельствует о том, что данной категории пациентов целесообразно проводить функциональные методы исследования, к которым относится, прежде всего, фМРТ головного мозга.

3.2 Результаты анализа данных функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга у девочек с нормальным менструальным циклом

Всего обследовано 39 девочек с нормально протекающим менструальным циклом в фолликулярную и лютеиновую фазы менструального цикла.

Результаты группового анализа данных фМРТп методом ROI-to-ROI в группе девочек с нормальным менструальным циклом показали статистически значимые различия между фолликулярной и лютеиновой фазами ($p\text{-FDR corrected} < 0,05$, difference fol > lut), Данные научного анализа наглядно представлены в таблице 14 и рисунках 12-13.

Таблица 14 – Усиление и ослабление функциональной коннективности между различными зонами головного мозга у девочек с регулярным менструальным циклом в фолликулярную фазу по сравнению с лютеиновой

Области головного мозга	p-unc	p-FDR	p-FWE
Лингвальная сеть (нижняя лобная извилина) слева – Нижняя лобная извилина (треугольная часть) справа	9.73	0.000026	0,049552
Средняя височная извилина (височно-затылочный отдел) слева – Средняя височная извилина (передний отдел) слева	11.94	0.000007	0,029235
Средняя височная извилина (задние отделы) справа – Дорсальная сеть внимания (кора внутритеменной борозды) слева	9.35	0.000033	0,049552
Латеральная затылочная кора (верхние отделы) справа – Латеральная затылочная кора (верхние отделы) слева	-21.20	0.000000	0,001748
Латеральная затылочная кора (верхние отделы) справа – Сеть пассивного режима работы (теменная область) слева	-13.91	0.000002	0,015666
Латеральная зрительная сеть слева – Затылочный полюс справа	-9.65	0.000027	0,049552
Латеральная зрительная сеть справа – Сеть пассивного режима работы (теменная область) справа	-9.92	0.000023	0,049552
Сеть пассивного режима работы (теменная область) справа – Латеральная затылочная кора (верхние отделы) слева	-9.46	0.000031	0,049552
Сеть пассивного режима работы (теменная область) справа – Сеть пассивного режима работы (теменная область) слева	-10.86	0.000012	0,041327

Из таблицы 10 видно, что усиление функциональной коннективности в фолликулярную фазу определялось между:

1. Лингвальной сетью (нижняя лобная извилина) слева и нижней лобной извилиной (треугольная часть) справа
2. Средней височной извилиной (височно-затылочный отдел) слева и средней височной извилиной (передний отдел) слева
3. Средней височной извилиной (задние отделы) справа и дорсальной сетью внимания (кора внутритеменной борозды) слева

Ослабление функциональной коннективности в фолликулярную фазу определялось между:

1. Латеральной затылочной корой (верхние отделы) справа и латеральной затылочной корой (верхние отделы) слева, сетью пассивного режима работы (теменная область) слева
2. Латеральной зрительной сетью слева и затылочным полюсом справа
3. Латеральной зрительной сетью справа и сетью пассивного режима работы (теменная область) справа
4. Сетью пассивного режима работы (теменная область) справа и латеральной затылочной корой (верхние отделы) слева, сетью пассивного режима работы (теменная область) слева.

Таким образом, достоверно подтверждается, что в течение нормального менструального цикла происходит реорганизация функциональной коннективности головного мозга под влиянием эндогенных половых гормонов, в том числе гормоны оказывают влияние на функциональную активность областей головного мозга, отвечающих за когнитивные способности и внимание.

Представленные в таблице результаты так же могут быть продемонстрированы графически с помощью коннектограммы, представленной на рисунке 12.

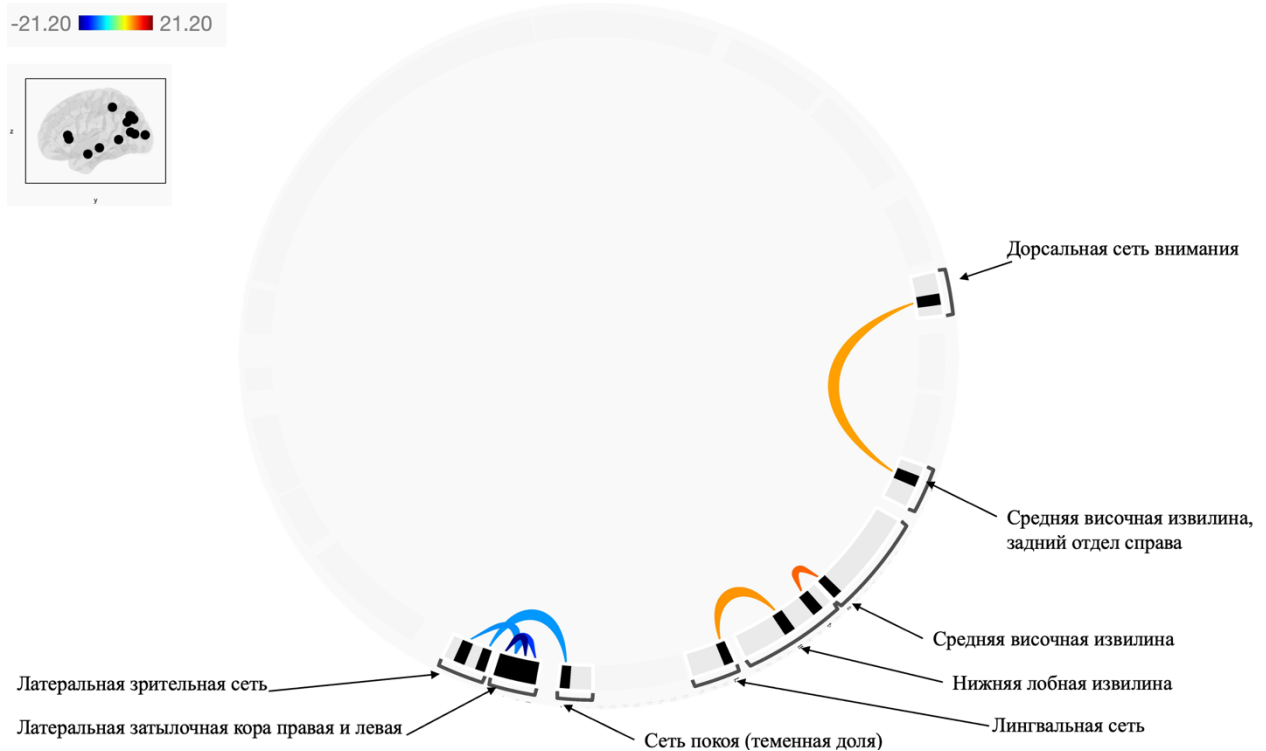


Рисунок 12 – Коннектограмма усиления и ослабления функциональной связанности головного мозга у девочек с нормальным менструальным в фолликулярную фазу по сравнению с лютеиновой

Оттенками красного картировано усиление, оттенками синего ослабление функциональной связи ($\text{difference fol} > \text{lut}$, $p\text{-FDR corrected} < 0,05$).

Примечание: градация цвета от оранжевого до красного и от голубого до синего отражает силу функциональной связанности.

Описанные выше паттерны усиления и ослабления функциональной коннективности отражают различия в реорганизации коннектома головного мозга у девочек-подростков в течение нормального менструального цикла. Кроме того видно, что происходит синхронная функциональная активация зон головного мозга как на внутри- так и на межполушарном уровнях, что наглядно продемонстрировано на рисунке 13.

Результаты активации основных сетей головного мозга представлены на рисунке 14.

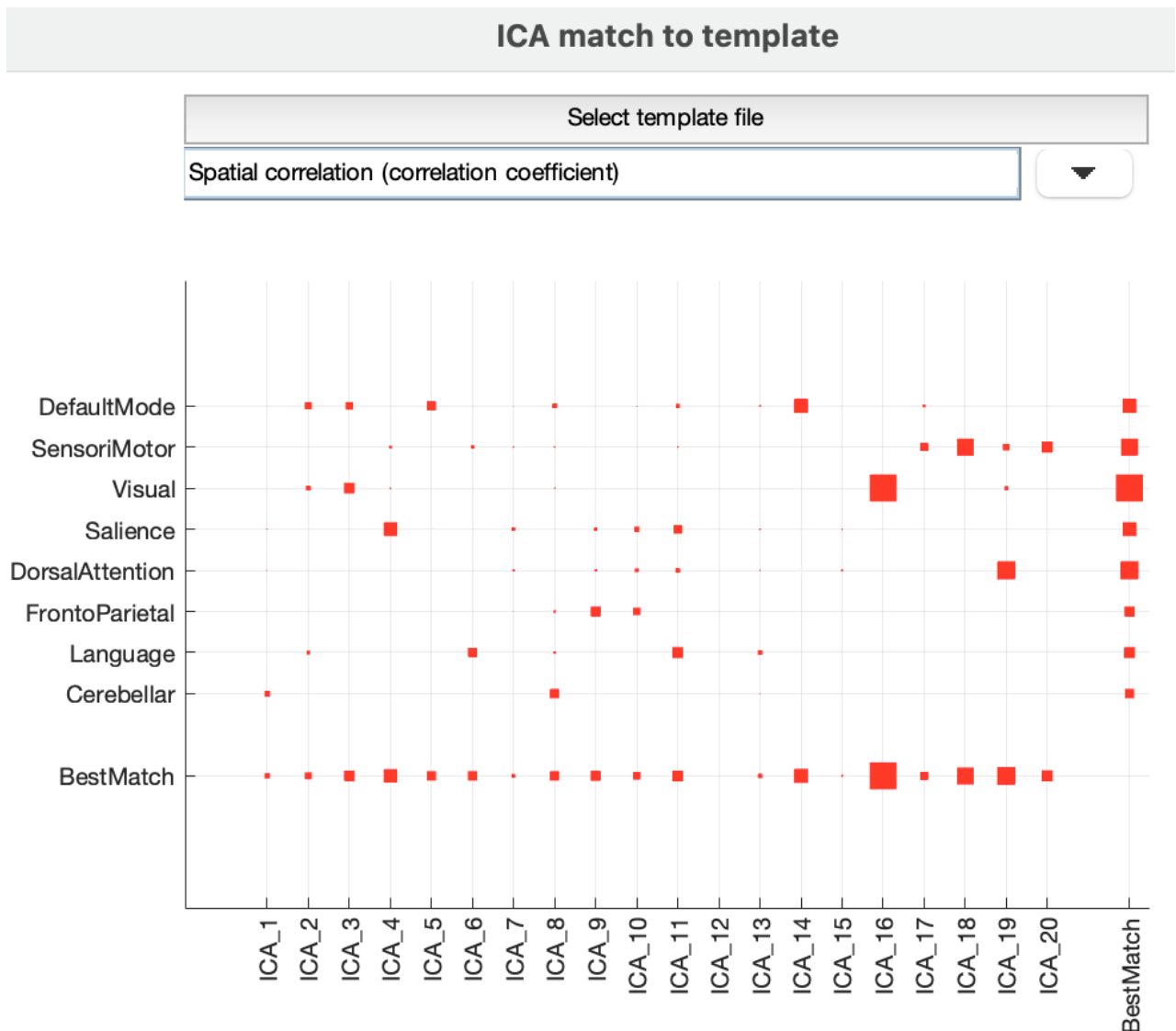


Рисунок 14 – Матрица корреляции временных рядов покоя. На рисунке представлена карта зон функциональной активации. По осям обозначены области: основные рабочие сети головного мозга (ось Y) и независимые компоненты (ось X), представляющие собой зоны головного мозга. Точка пересечения этих областей характеризует коэффициент корреляции между ними. Для анализа представляют интерес точки, которые являются единственными на линии пересечения двух осей, поскольку из них исключаются эффекты от других независимых компонент и рабочих сетей мозга

Таким образом, значимыми являются зоны изменения активации в сети пассивного режима работы - ICA5 и ICA14, в сенсомоторной сети – ICA18, в зрительной сети – ICA16.

Так, в сети пассивного режима работы мозга были выявлены зоны с достоверным повышением активации внутри сети (ICA5) (Таблица 15, Рисунки 15, 16).

Таблица 15 – Зоны повышения активации в СПРР (ICA5) в фолликулярную фазу нормального менструального цикла по сравнению с лютеиновой ($p < 0,05$)

Области коры	Объем области (воксели)
Околопоясная извилина справа и слева Поясная извилина (передний отдел) Лобная медиальная кора	1839
Поясная извилина (задний отдел) Левый таламус	317

Графическое представление зон повышения активации СПРР представлено на рисунках 15 и 16.

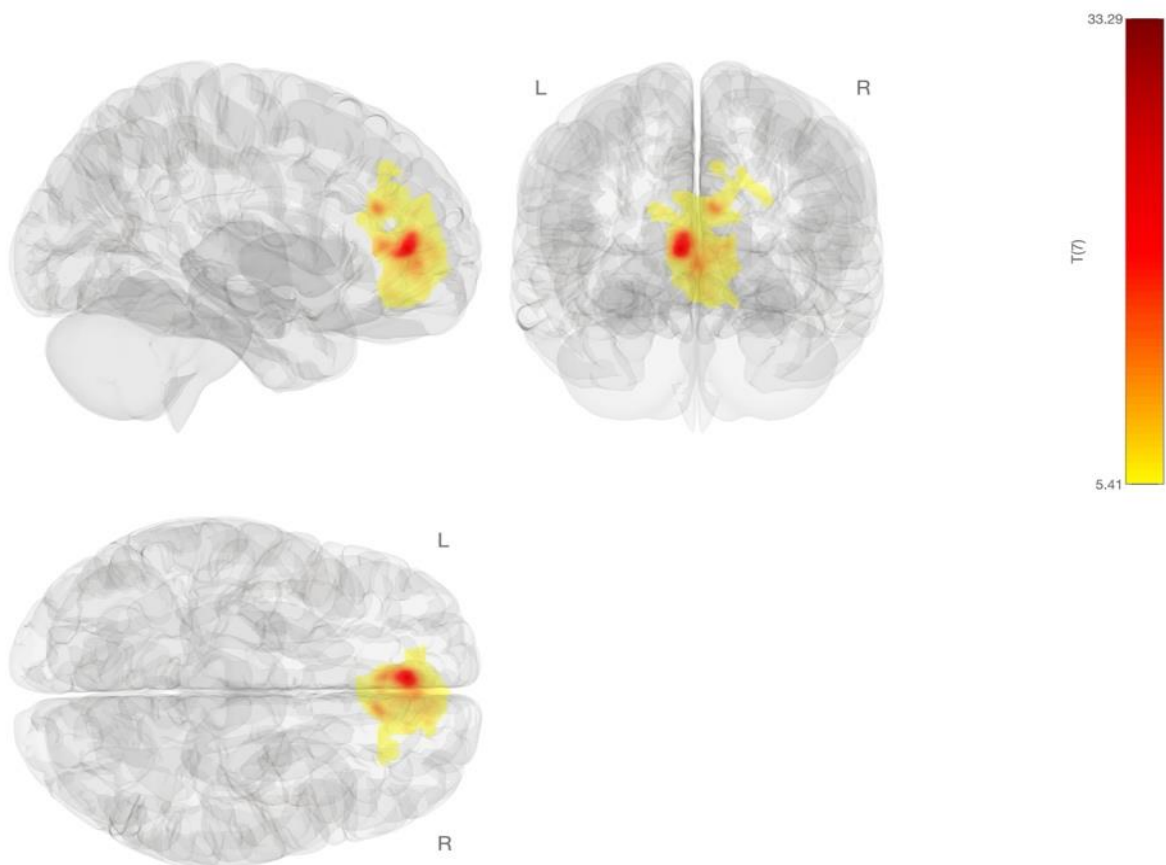


Рисунок 15 – Цветовое картирование зоны повышения активации (ICA5) в СПРР, полученное путем субтракции функциональных метрик лютеиновой фазы из функциональных метрик фолликулярной фазы

Сила активации картирована оттенками красного (difference $fol > lut$, порог кластера: $p < 0,05$ размер кластера с поправкой $p\text{-FDRcorrected}$; порог вокселя: $< 0,001$ $p\text{-uncorrected}$).

Определяется повышение активации в области околопоясных извилин, переднего отдела поясной извилины, лобной медиальной коры, что свидетельствует об изменении функциональной активности в данных областях, ответственных за исполнительную функцию мозга, систему вознаграждения, контроля внимания, отслеживание текущего направленного поведения и координацию когнитивных процессов, участвующих в поведенческой корректуре, а так же реакции торможения (за счет выработки гаммааминомаслянной кислоты) (Hamani C. et al., 2011).

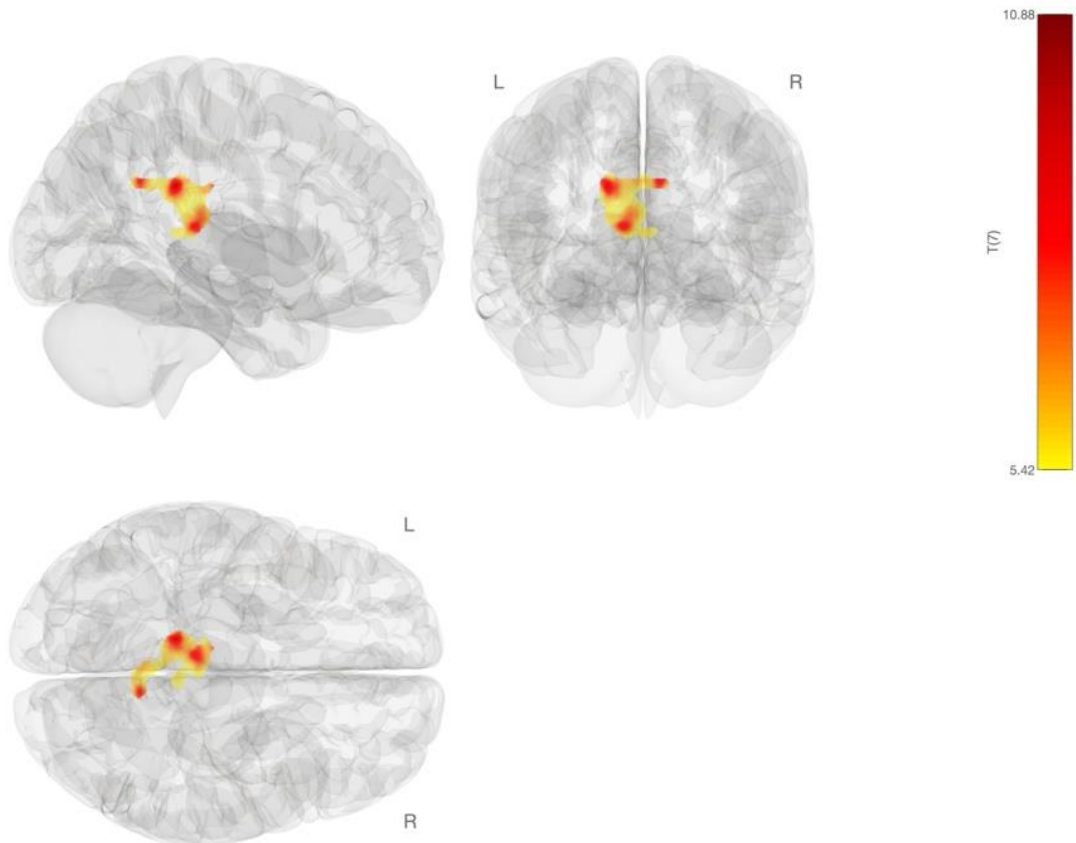


Рисунок 16 – Цветовое картирование зоны повышения активации (ICA5) в СПРР, полученное путем субтракции функциональных метрик лютеиновой фазы из функциональных метрик фолликулярной фазы

Сила активации картирована оттенками красного (difference fold, порог кластера: $p < 0,05$ размер кластера с поправкой $p\text{-FDRcorrected}$; порог вокселя: $< 0,001$ $p\text{-uncorrected}$).

Визуализируется повышение активации в области задних отделов поясной извилины (центр когнитивного и эмоционального контроля) и левого таламуса (отвечающего за сенсорную обработку, внимание, принятие решений и память), что так же отражает функциональные изменения в этих анатомических областях (van Heukelum S et al., 2020; Yang S. et al., 2020; Shine J. et al., 2023).

Так же в сети пассивного режима работы мозга была выявлена зона с достоверным снижением активации (ICA14) в фолликулярную фазу нормального менструального цикла по сравнению с лютеиновой (Таблица 16, Рисунок 17).

Таблица 16 – Зона снижения активации (ICA14) в СПРР в фолликулярную фазу нормального менструального цикла по сравнению с лютеиновой ($p < 0,05$)

Области коры	Объем области (воксели)
Кора предклинья Латеральная затылочная кора (верхний отдел) справа и слева Постцентральная извилина слева	1642

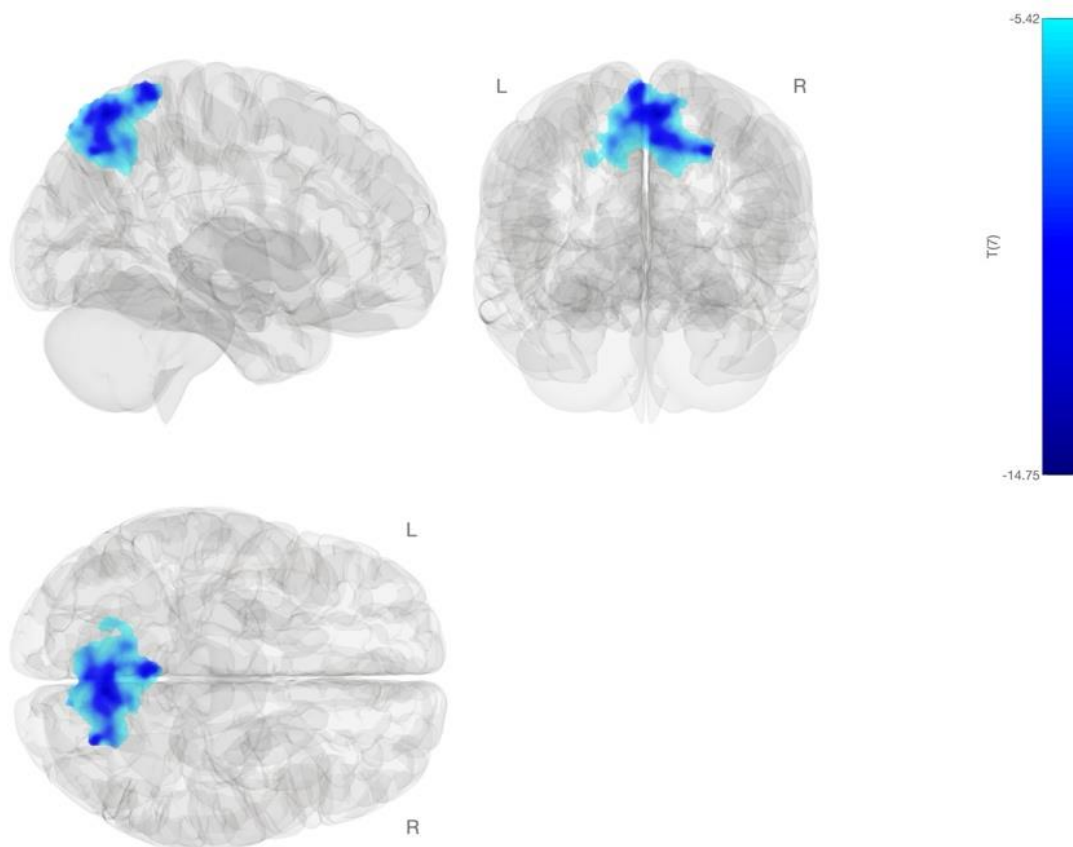


Рисунок 17 – Цветовое картирование зоны снижения активации (ICA14) в СПРР, полученное путем субтракции функциональных метрик лютеиновой фазы из функциональных метрик фолликулярной фазы

Сила активации картирована оттенками красного (difference fol > lut, порог кластера: $p < 0,05$ размер кластера с поправкой $p\text{-FDRcorrected}$; порог вокселя: $< 0,001$ $p\text{-uncorrected}$).

Визуализируется снижение активации в латеральной затылочной коре (мульти模альная сеть распознавания объектов, чувствительная к зрительным, слуховым и тактильным стимулам) (Palejwala A.N. et al., 2020), постцентральной извилине (область мозга ответственная за проприоцепцию) и коре предклинья (пункт переключения между основными рабочими сетями головного мозга, а также зона участвующая в реализации памяти, страха, interoцепции и самопознании) (Dadario N., Sughrue M., 2023).

В сенсомоторной сети головного мозга так же была выявлена зона снижения активации (ICA18) (Таблица 17, Рисунок 18).

Таблица 17 – Зона снижения активации (ICA18) в сенсомоторной сети в фолликулярную фазу нормального менструального цикла по сравнению с лютеиновой ($p < 0,05$)

Области коры	Объем области (воксели)
Супрамаргинальная извилина (передний и задний отдел) слева Угловая извилина слева Постцентральная извилина слева Верхняя теменная доля слева Латеральная затылочная кора (верхний отдел) слева	401

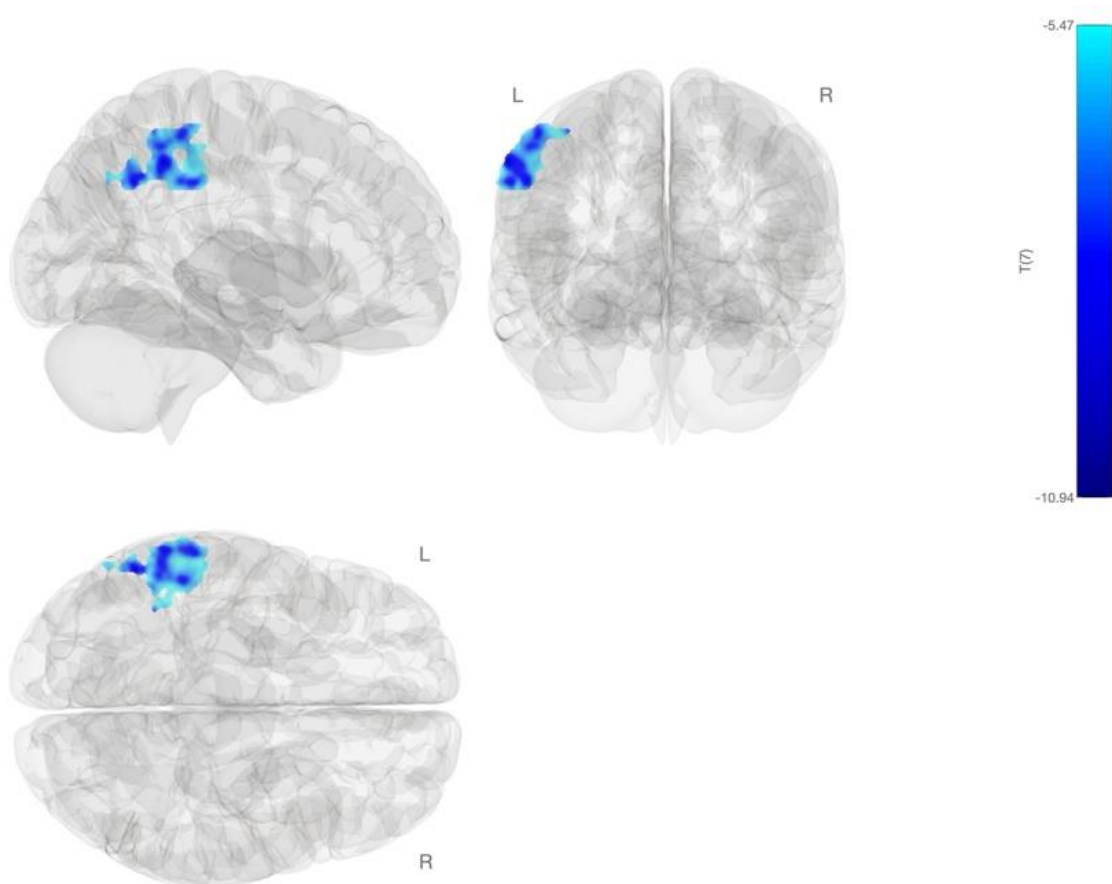


Рисунок 18 – Цветовое картирование зоны ослабления активации (ICA18) в сенсомоторной сети, полученное путем субтракции функциональных метрик лютеиновой фазы из функциональных метрик фолликулярной фазы

Сила активации картирована оттенками синего (difference fol>lut, порог кластера: $p < 0,05$ размер кластера с поправкой $p\text{-FDRcorrected}$; порог вокселя: $< 0,001$ $p\text{-uncorrected}$).

Визуализируется снижение активации в проекции левой теменно-затылочной области, представленной левой супрамаргинальной извилиной (ответственной за языковые навыки); левой угловой извилиной (один из задних узлов СПРР, который имеет «богатую» функциональную связь как внутри сети, так и за её пределами, а также является важным регионом других рабочих сетей ответственных за язык, обработку чисел, семантическую память, социальное познание, самообработку и внимание (Seghier M., 2023); постцентральной извилиной, содержащей первичную соматосенсорную кору, значительную область мозга, ответственную за проприоцепцию, а также играющую важную роль на каждом этапе эмоциональной обработки, включая идентификацию эмоциональной значимости в стимуле, генерацию эмоциональных состояний и регуляцию эмоций (Kropf E. et al., 2019); верхнюю теменную долю слева, играющую ключевую роль в серии перцептивных, визуомоторных и соматосенсорных процессов (Sulprizio V. et al., 2023); левую латеральную затылочную кору – часть зрительной коры.

В зрительной сети головного мозга была выявлена зона повышения активации (ICA16) в фолликулярную фазу нормального менструального цикла по сравнению с лютеиновой (Таблица 18, Рисунок 19).

Таблица 18 – Зона повышения активации (ICA16) в зрительной сети в фолликулярную фазу нормального менструального цикла по сравнению с лютеиновой ($p < 0,05$)

Области коры	Объем области (воксели)
Супрамаргинальная извилина (передний отдел) справа	134
Постцентральная извилина справа	
Прецентральная извилина справа	

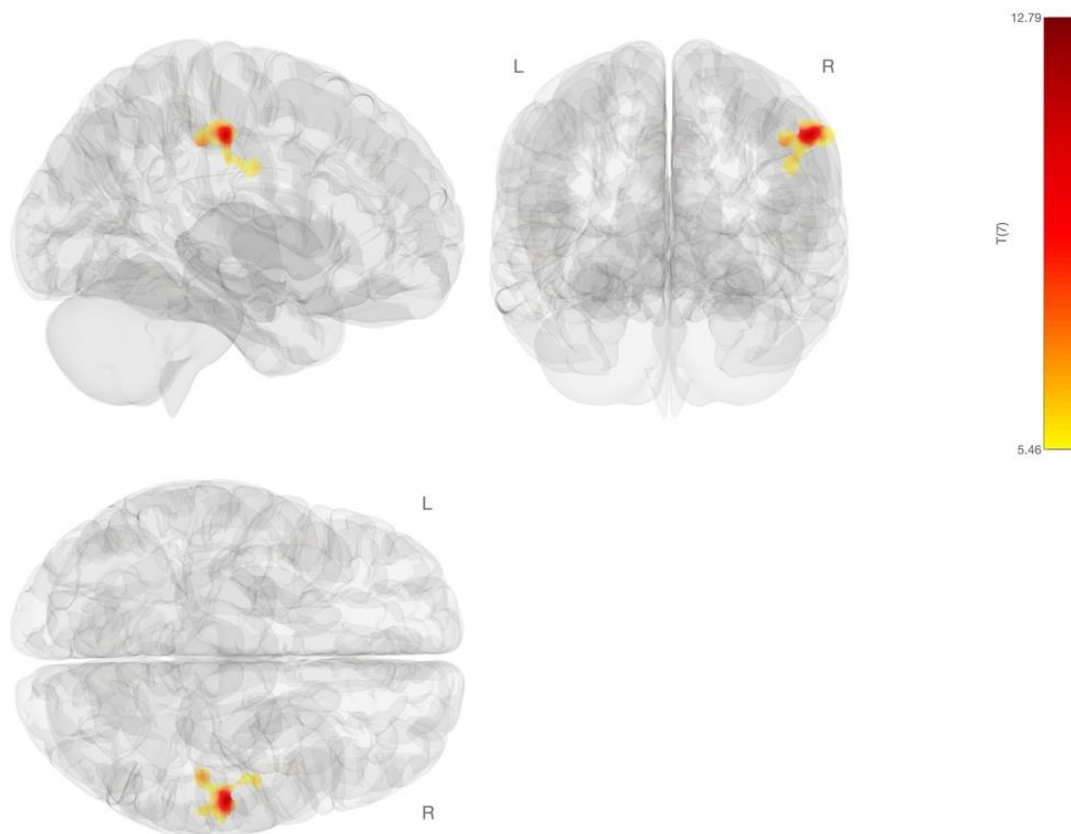


Рисунок 19 – Цветовое картирование зоны повышения активации (ICA16) в зрительной сети, полученное путем субтракции функциональных метрик лютеиновой фазы из функциональных метрик фолликулярной фазы

Сила активации картирована оттенками красного. (difference fol>lut, порог кластера: $p < 0,05$ размер кластера с поправкой $p\text{-FDRcorrected}$; порог вокселя: $< 0,001$ $p\text{-uncorrected}$).

Визуализируется повышение активации в проекции правой супрамаргинальной извилины (ключевая область мозга, активирующаяся во время физиологического стресса, а также служит центром, избирательно участвующим в аффективном саморазличии (Guo Y. et al., 2023); постцентральной извилины справа (основная соматосенсорная кора, которая участвует в сенсорной проприоцепции и эмоциональной регуляции (Wang Y. et al., 2024); прецентральной извилины справа (функционально соответствует первичной моторной коре).

Таким образом, в группе девочек с нормальным менструальным циклом в фолликулярную и лютеиновую фазы менструального цикла выявлено статистически значимое повышение и понижение активации анатомически независимых

друг от друга зон головного мозга, входящих в состав основных рабочих сетей, а именно сети пассивного режима работы мозга, сенсомоторной и зрительной сетей.

При сравнении фолликулярной и лютеиновой фаз наблюдается усиление активности преимущественно в прецентральных извилинах, медиальной лобной коре (с обеих сторон), поясной и околопоясной извилинах, а также левом таламусе. Наряду с этим, отмечается снижение активности, главным образом, в медиальных отделах теменно-затылочной области (с обеих сторон) и левой теменно-затылочной области.

Полученные результаты, по всей видимости, связаны с эндогенным влиянием стероидных половых гормонов на соответствующие структуры и функциональные сети головного мозга. Это влияние проявляется на фМРТ в состоянии покоя в виде усиления или ослабления функциональных связей между этими структурами.

3.3 Результаты межгруппового анализа данных функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга у девочек с нормальным менструальным циклом и олигоменореей до лечения

По результатам проведенного анализа, из 76 девочек группы N91, у которых не было выявлено структурных патологий ЦНС, были отобраны 35 девочек с диагнозом: нормогонадотропная нормопролактинемическая эутиреоидная олигоменорея для проведения функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя.

Межгрупповой анализ данных фМРТ покоя с применением методики постпроцессинга ROI to ROI у девочек с нормальным менструальным циклом в фолликулярную фазу и с олигоменореей до лечения (при нулевой гипотезе, что девочки с олигоменореей в момент исследования находятся в вечной фолликулярной фазе) показали статистически значимые различия в коннективности (p-uncorrected <0,001, difference oligo >norma).

Данные научного анализа наглядно представлены в таблице 19 и рисунках 20-21.

Таблица 19. – Усиление и ослабление функциональной связности между различными зонами головного мозга у девочек с олигоменореей до лечения по сравнению с девочками с нормальным менструальным циклом в фолликулярную фазу

Области головного мозга	T	p-unc	p-FDR
Височная фузиформная кора (задний отдел) слева – Околопоясная извилина слева	-4.19	0.000691	0.971042
Затылочная фузиформная извилина справа – Лингвальная сеть (задняя верхняя височная извилина) слева	-4.14	0.000769	0.971042
Затылочная фузиформная извилина справа – Угловая извилина слева	-4.23	0.000631	0.971042
Мозжечок (ножка 1) справа – Супрамаргинальная извилина (задняя область) справа	-4.44	0.000408	0.971042
Нижняя лобная извилина (покрышечная часть) слева – Таламус слева	-4.08	0.000870	0.971042
Верхняя теменная доля слева – Средняя височная извилина (височно-затылочная часть) справа	4.05	0.000932	0.971042
Нижняя височная извилина (височно-затылочная часть) справа – Мозжечок (III) справа	4.15	0.000753	0.971042

Из таблицы 19 следует, что усиление функциональной связности у девочек с олигоменореей до лечения определялось между:

1. Верхней теменной долей слева и средней височной извилиной (височно-затылочная часть) справа.
2. Нижней височной извилиной (височно-затылочная часть) справа и мозжечком (III) справа.

Ослабление функциональной связности определено между:

1. Височной фузиформной корой (задний отдел) слева и околопоясной извилиной слева.

2. Затылочной фузиформной извилиной справа и лингвальной сетью (задняя верхняя височная извилина) слева.
3. Затылочной фузиформной извилиной справа и угловой извилиной слева.
4. Мозжечком (ножка 1) справа и супрамаргинальной извилиной (задняя область) справа.
5. Нижней лобной извилиной (покрышечная часть) слева и таламусом слева.

Представленные в таблице данные могут быть проиллюстрированы с помощью коннектограммы на рисунке 20.

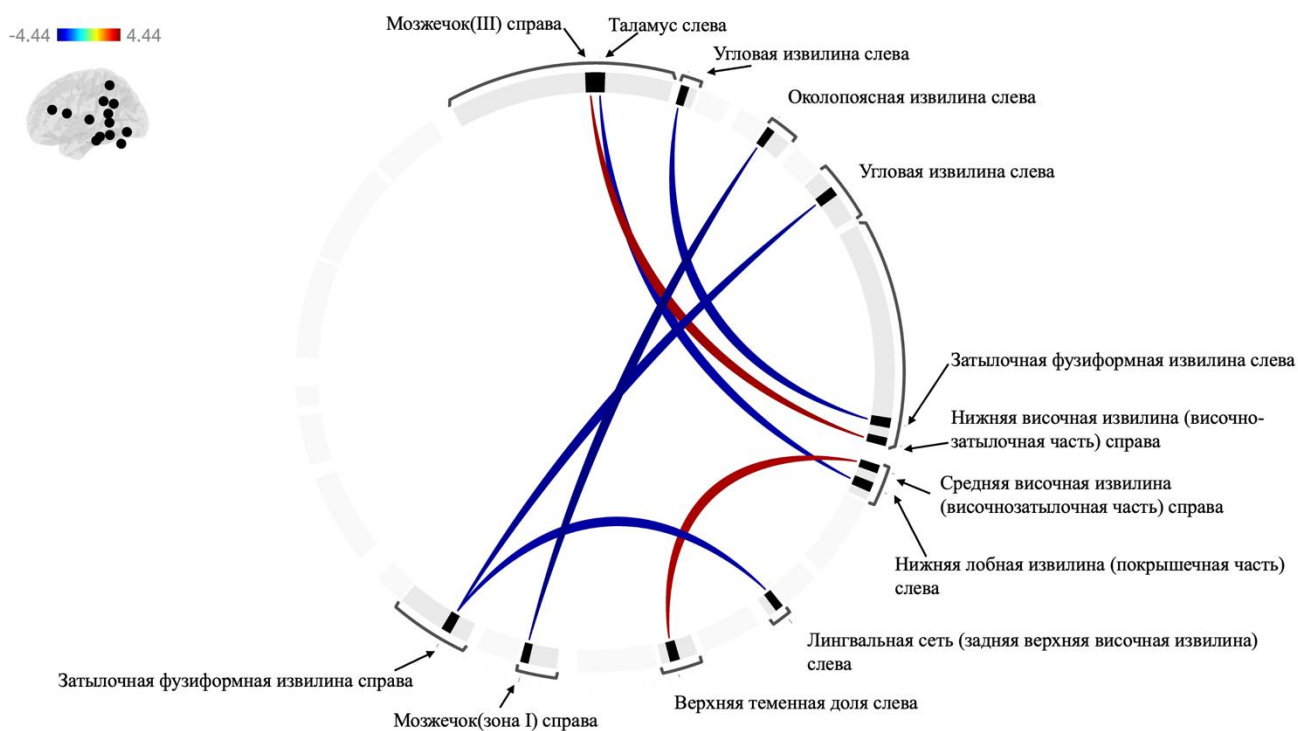


Рисунок 20 – Коннектограмма усиления и ослабления функциональной связности между различными зонами головного мозга у девочек с олигоменореей до лечения

Красным цветом картировано усиление, синим ослабление функциональных связей (difference oligo > norma, p-uncorrected < 0,001).

Как видно из полученных данных, на фоне олигоменореи происходит реорганизация коннектома головного мозга на внутри и межполушарном уровнях между зонами головного мозга, анатомически не связанными между собой, но

связанных функционально. Кроме того, по сравнению с нормальным менструальным циклом, отмечается снижение функциональной коннективности между нижней лобной извилиной (покрышечная часть) слева и таламусом слева, а как следует из рисунка 1, между таламусом и яичниками существуют молекулярные связи, вероятно, которые также могут функционировать по принципу обратной связи. Также в областях головного мозга, таких как правая нижняя лобная извилина, угловая извилина и мозжечок, участвующих в реализации и контроле когнитивных функций (обработка внимания и эмоций) (Zhang L. et al., 2020). Так же видно, что по сравнению с нормальным менструальным циклом, имеется усиление функциональной коннективности между верхней теменной долей слева и средней височной извилиной справа и нижней височной извилиной справа и мозжечком (III) справа.

Эти данные могут быть представлены в виде 3D-реконструкции (Рисунок 21).

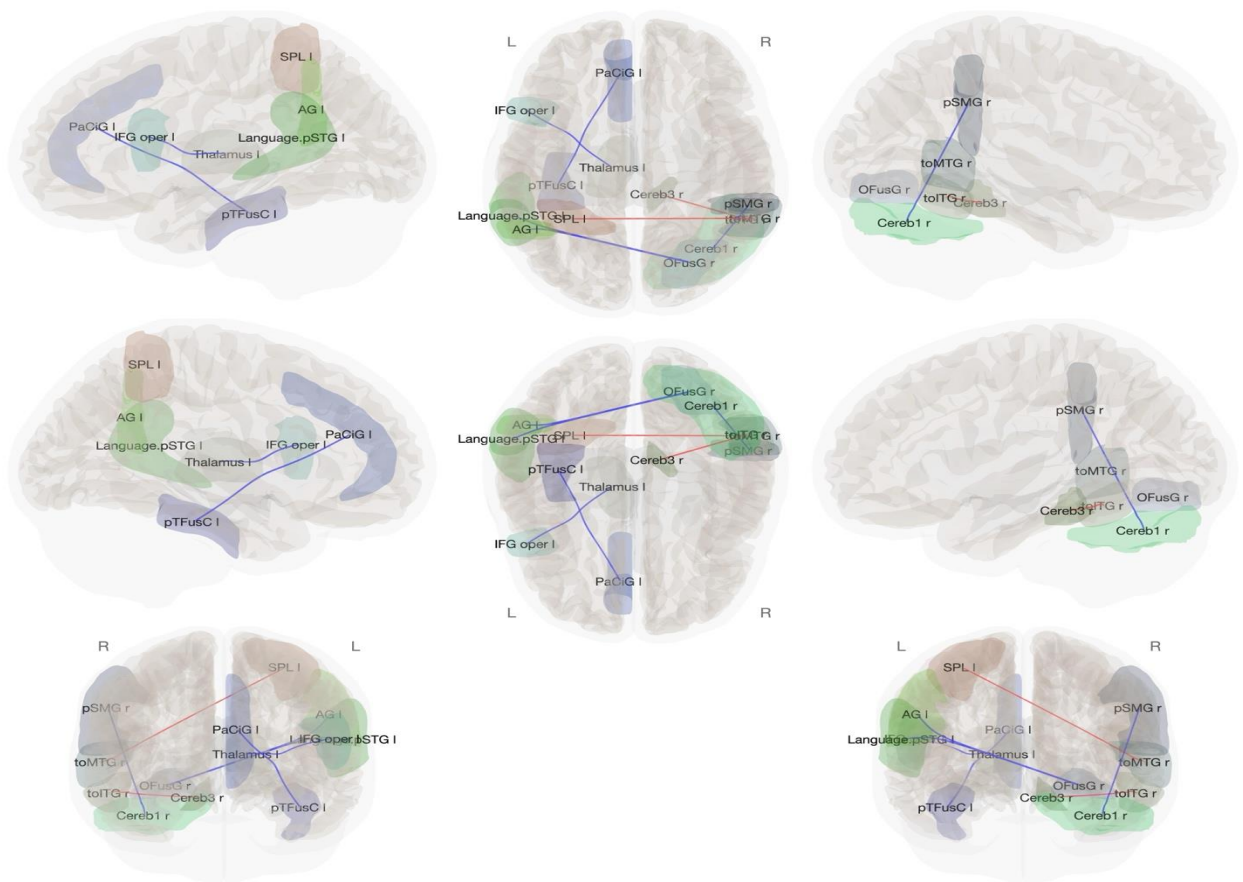


Рисунок 21 – 3D-реконструкция усиления и ослабления функциональной коннективности между различными зонами головного мозга у девочек с олигоменореей до лечения (difference oligo > norma, p-uncorrected <0,001)

Таким образом, описанные паттерны усиления и ослабления функциональной коннективности отражают различия в реорганизацию коннектома у девочек-подростков с олигоменореей до лечения по сравнению с девочками с нормальным менструальным циклом в фолликулярную фазу.

3.4 Результаты межгруппового анализа данных функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга у девочек с нормальным менструальным циклом и олигоменореей после лечения

Результаты межгруппового анализа данных фМРТ покоя с применением методики ROI to ROI между группами девочек с олигоменореей после лечения в фолликулярную фазу и девочек с нормальным менструальным циклом в фолликулярную фазу показали статистически значимые различия в коннективности ($p\text{-FDR}_{\text{corrected}} < 0,01$, difference oligo > norma).

Данные научного анализа наглядно представлены в таблице 20 и рисунках 22-23.

Таблица 20 – Усиление функциональной коннективности между различными зонами головного мозга у девочек с олигоменореей после лечения по сравнению с девочками с нормальным менструальным циклом в фолликулярную фазу

Области головного мозга	T	p-unc	p-FDR
Лобно-теменная сеть (задняя теменная кора) слева – Угловая извилина слева	10.55	0.000000	0.000174
Сеть пассивного режима работы (медиальная префронтальная кора) – Лобно-теменная сеть (задняя теменная кора) слева	7.34	0.000002	0.008525
Мозжечок (IV, V) справа – Мозжечок (VIIb) слева	7.26	0.000002	0.008525

Из таблицы 20 следует, что после восстановления менструального цикла у девочек с олигоменореей в фолликулярную фазу отмечается усиление функциональной связанности между:

1. Лобно-теменной сетью (задняя теменная кора) слева и угловой извилиной слева.
2. Сеть покоя (медиальная префронтальная кора) и лобно-теменной сетью (задняя теменная кора) слева.
3. Мозжечком (зоны IV, V) справа и мозжечком (VIb) слева.

Описанные выше паттерны функциональной коннективности отражают восстановление функциональных связей головного мозга на фоне восстановления менструального цикла у девочек с олигоменореей и, что важно, отсутствие функциональной связи в области таламусов, что ранее отмечалось при олигоменорее. Однако отмечается сохранение повышенной функциональной коннективности между лобно-теменной сетью и сетью пассивного режима работы, а также между различными зонами мозжечка. Данные изменения наглядно представлены на рисунке 22.

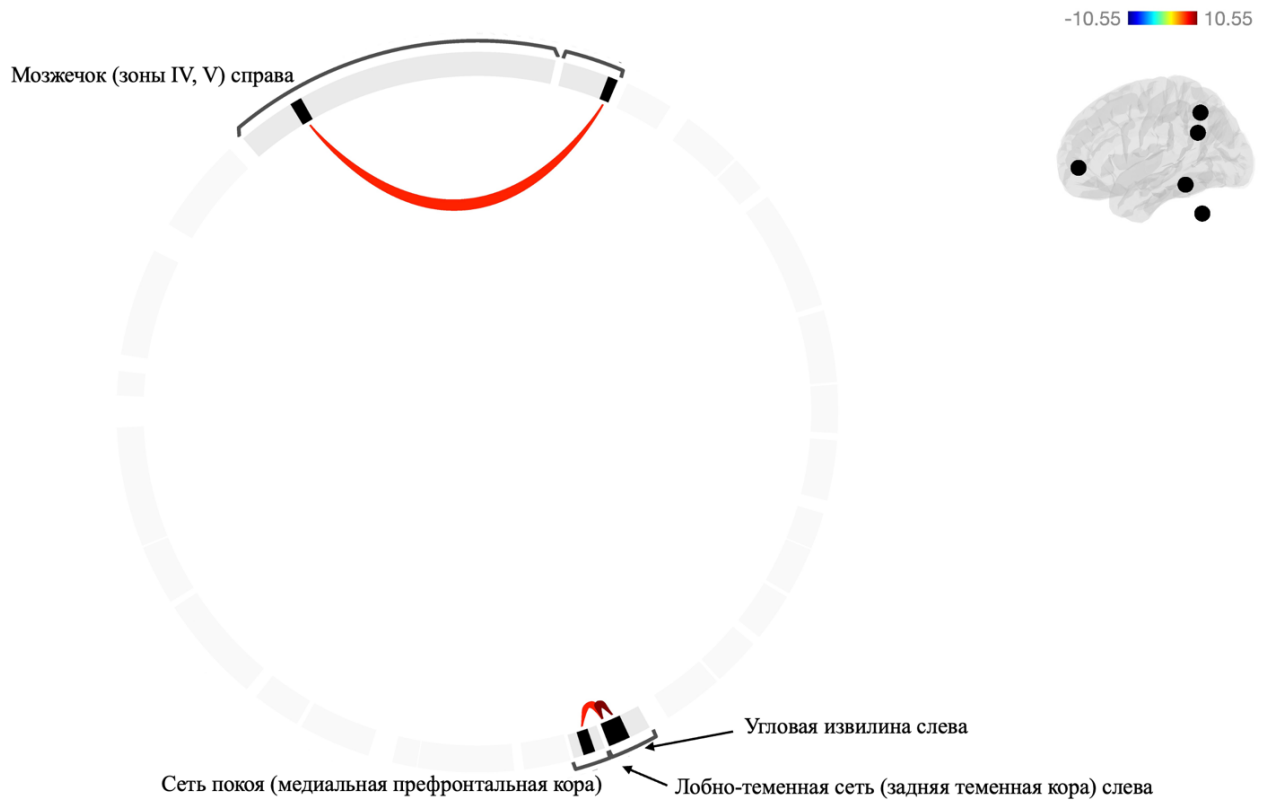


Рисунок 22 – Коннектограмма усиления функциональной связанности между областями головного мозга связанности у девочек с олигоменореей после лечения в фолликулярную фазу по сравнению с девочками с нормальным менструальным циклом в фолликулярную фазу

Оттенками красного картировано усиление функциональной связанности. Градация цвета от красного до бордового отражает силу функциональной связи ($p\text{-FDR}_{\text{corrected}} < 0,01$, difference oligo > norma).

Кроме того, обращает на себя внимание усиление функциональной коннективности между областями мозжечка (сенсомоторными долями IV, V справа и когнитивно-эмоциональной долей VIIb слева), находящихся в контралатеральных полушариях, что наглядно представлено на рисунке 23.

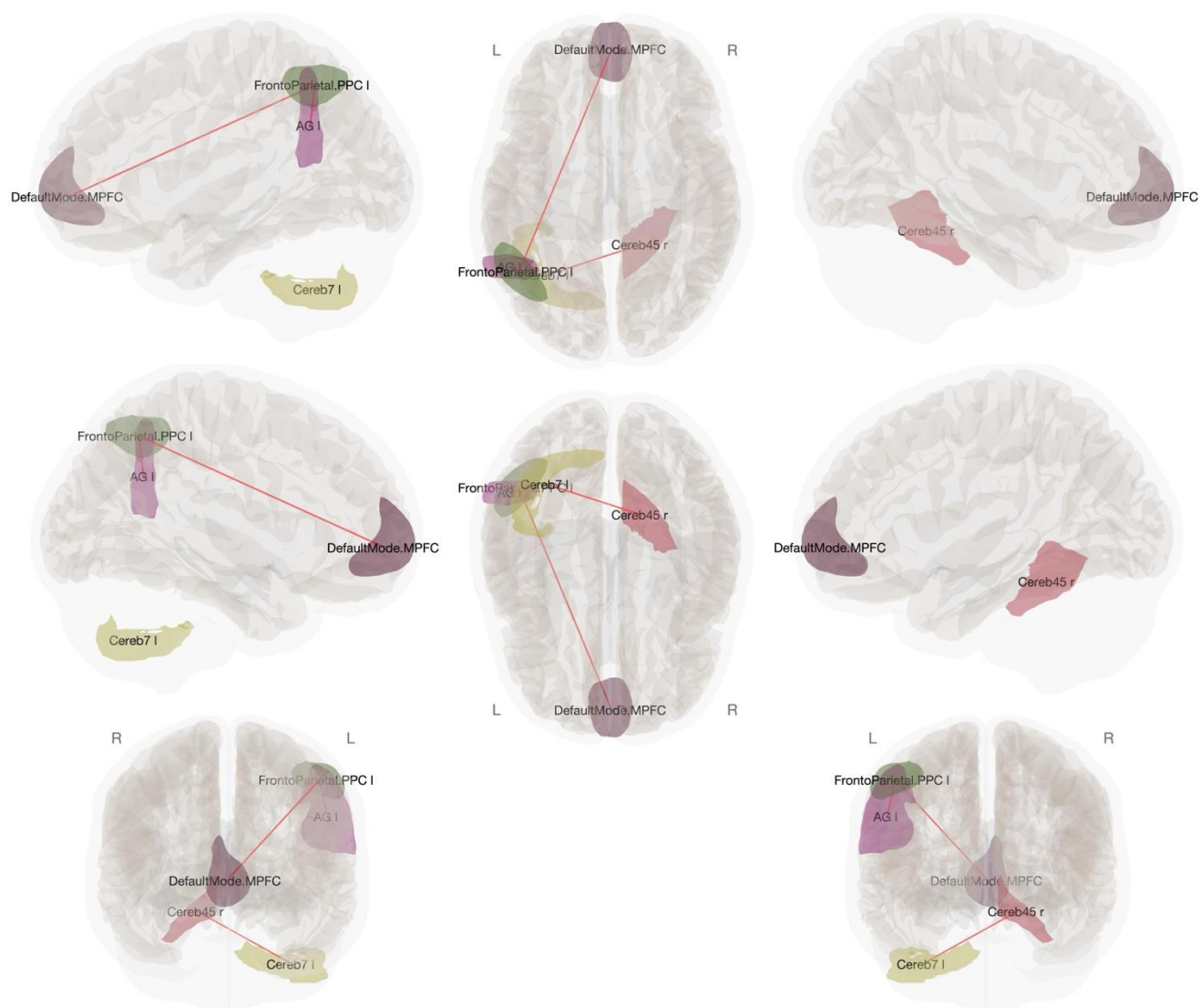


Рисунок 23 – 3D-реконструкция усиления функциональной связанности между различными зонами головного мозга у девочек с олигоменореей после лечения в фолликулярную фазу менструального цикла ($p\text{-FDR}_{\text{corrected}} < 0,01$, $\text{difference oligo} > \text{norma}$)

Таким образом описанные паттерны усиления функциональной коннективности отражают реорганизацию коннектома у девочек с олигоменореей на фоне проводимого лечения и появления фолликулярной фазы менструального цикла.

Результаты межгруппового анализа данных фМРТп методом ROI-to-ROI между группами девочек с олигоменореей после лечения в лютеиновую фазу и девочек с нормальным менструальным циклом в лютеиновую фазу показали

статистически значимые различия в коннективности ($p\text{-FDR}_{\text{corrected}} < 0,001$, difference oligo > norma).

Данные анализа наглядно представлены в таблице 21 и рисунках 24-25.

Таблица 21 – Усиление и ослабление функциональной коннективности между различными зонами головного мозга у девочек с олигоменореей после лечения по сравнению с девочками с нормальным менструальным циклом в лютеиновую фазу

Области головного мозга	T	p-unc	p-FDR
Передняя мозжечковая сеть – Задняя мозжечковая сеть	10.32	0.000000	0.000237
Медиальная зрительная сеть – Лингвальная извилина справа	8.85	0.000000	0.000720
Клиновидная кора слева – Лингвальная извилина справа	8.72	0.000000	0.000720
Вентральная сеть внимания (передняя поясная кора) – Островковая кора слева	8.25	0.000000	0.000829
Вентральная сеть внимания (передняя поясная кора) – Вентральная сеть внимания слева	8.18	0.000000	0.000829
Гиппокамп справа – Миндалевидное тело слева	8.13	0.000000	0.000829
Клиновидная кора справа – Лингвальная извилина справа	8.07	0.000000	0.000829
Супрамаргинальная извилина (передний отдел) слева – Латеральная сенсомоторная сеть справа	-8.60	0.000000	0.000720

Из таблиц 21 следует, что после восстановления менструального цикла у девочек с олигоменореей в лютеиновую фазу отмечается усиление функциональной коннективности между:

1. Передней мозжечковой сетью и задней мозжечковой сетью
2. Медиальной зрительной сетью и лингвальной извилиной справа

3. Вентральной сетью внимания (передняя поясная кора) и островковой корой слева, вентральной сетью внимания слева

4. Гиппокампом справа и миндалевидным телом слева

5. Клиновидной корой справа и лингвальной извилиной справа

Ослабление функциональной связности между:

1. Супрамаргинальной извилиной (передний отдел) слева и латеральной сенсомоторной сетью справа.

Описанные выше паттерны функциональной связности отражают реорганизацию коннектома головного мозга на фоне восстановления менструального цикла и появления лютеиновой фазы. Данные изменения наглядно представлены на рисунке 24.

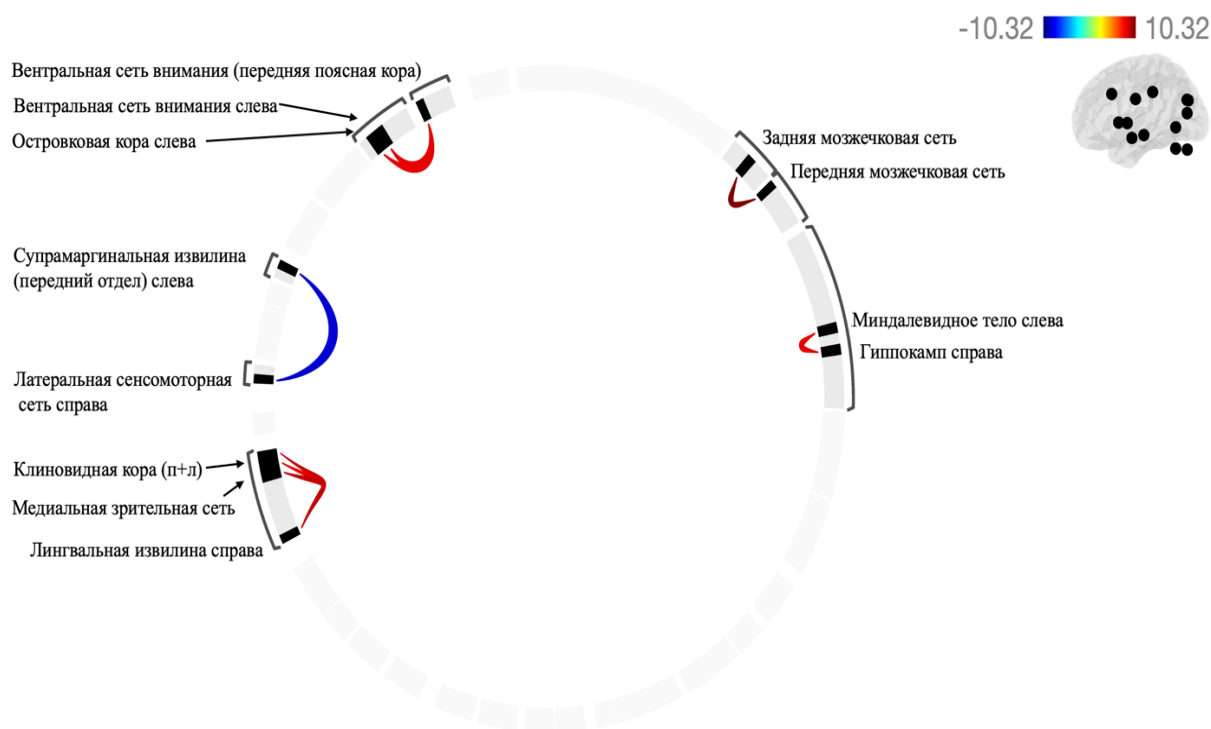


Рисунок 24 – Коннектограмма усиления и ослабления функциональной связности у девочек с олигоменореей после лечения в лютеиновую фазу менструального цикла

Оттенками красного картировано усиление, синим цветом ослабление функциональной связности. Градация цвета от красного до бордового отражает силу функциональной связи ($p\text{-FDRcorrected} < 0,001$, difference oligo > norma).

Из таблицы 21 и рисунка 24 видно, что в лютеиновую фазу у девочек с олигоменореей в анамнезе также имеются как внутри- так и межполушарные функциональные взаимодействия между различными зонами головного мозга, что наглядно представлено на рисунке 25.

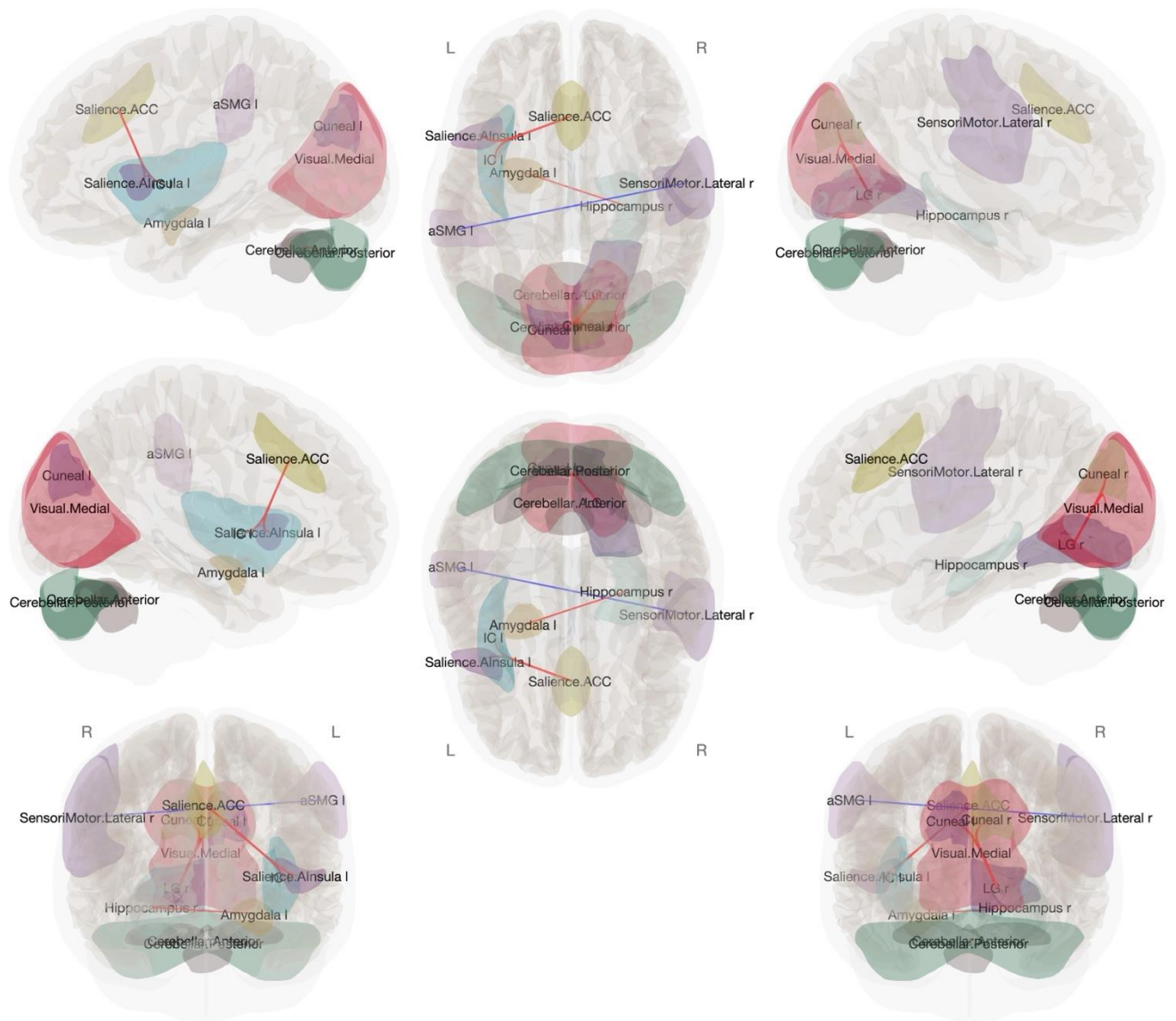


Рисунок 25 – 3D-реконструкция усиления и ослабления функциональной связанности между различными зонами головного мозга у девочек с олигоменореей после лечения в лютеиновую фазу менструального цикла (p -FDRcorrected $<0,01$, difference oligo> norma)

Таким образом описанные паттерны усиления и ослабления функциональной коннективности отражают реорганизацию коннектома у девочек с олигоменореей на фоне проводимого лечения и появления лютеиновой фазы менструального цикла.

При выполнении многофакторного дисперсионного сравнительного анализа (ANOVA 2x2) функциональных изменений головного мозга в течение менструального цикла у здоровых девочек и девочек с олигоменореей в анамнезе было выявлено, что сохраняются статистически значимые различия в функциональной коннективности головного мозга между описанными группами пациентов, несмотря на их клиническое сходство (т.е. наличие обеих фаз менструального цикла) ($p\text{-FDR}_{\text{corrected}} < 0,001$, difference oligo > norma). Данные научного анализа наглядно представлены в таблице 22 и рисунках 26-27.

Таблица 22 – Усиление функциональной связанности между различными зонами головного мозга в течение менструального цикла у девочек с олигоменореей в анамнезе

Области головного мозга	T	p-unc	p-FDR
Угловая извилина слева – Лобно-теменная сеть (задняя теменная кора) слева	65.46	0.000000	0.000520
Передняя мозжечковая сеть – Задняя мозжечковая сеть	54.09	0.000000	0.000693
Сеть выявления значимости (передняя поясная кора) – Сеть выявления значимости (островок) слева	53.14	0.000000	0.000693

Из таблицы 22 следует, что несмотря на клиническое восстановление менструального цикла, у девочек с олигоменореей в анамнезе сохраняется усиление функциональной коннективности между:

1. Угловой извилиной слева и лобно-теменной сетью (задняя теменная кора) слева
2. Передней мозжечковой сетью и задней мозжечковой сетью
3. Сетью выявления значимости (передняя поясная кора) и сетью выявления значимости (островок) слева.

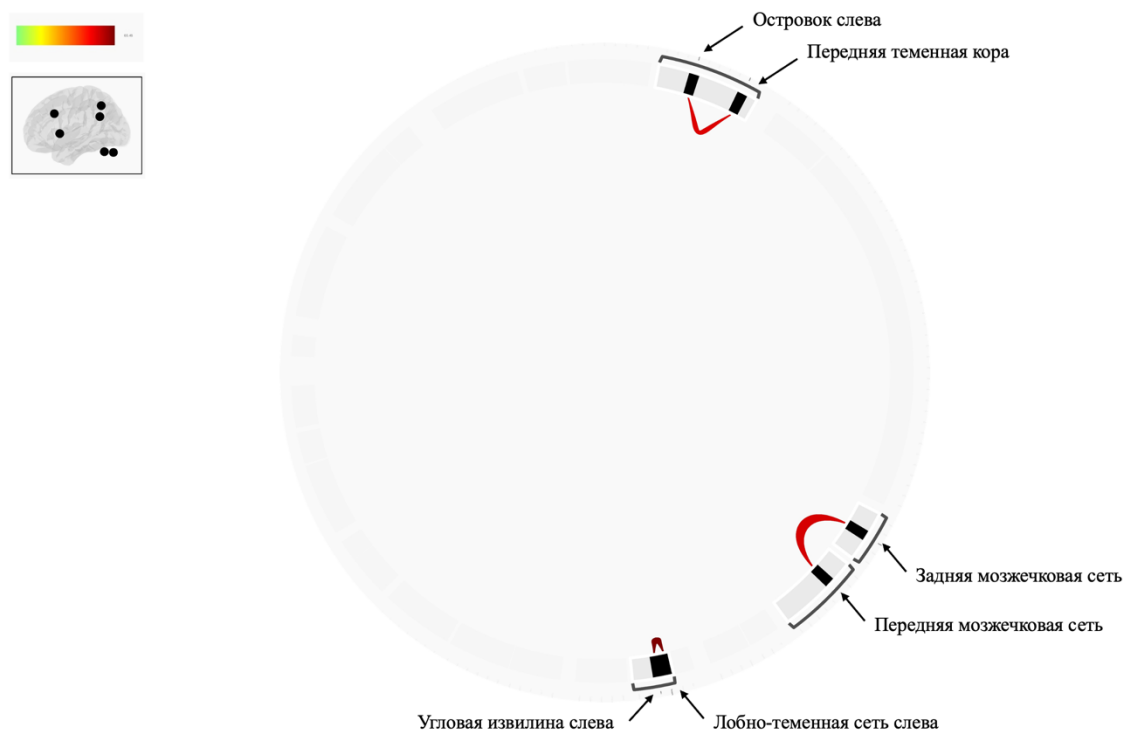


Рисунок 26 – Коннектограмма усиления функциональной связанности головного мозга в течении менструального цикла у девочек с олигоменореей в анамнезе по сравнению с девочками с нормальным менструальным циклом

Красным картировано усиление, синим ослабление функциональной связи ($p\text{-FDR}_{\text{corrected}} < 0,01$, difference oligo > norma).

Градация цвета от красного до бордового отражает силу функциональной связи.

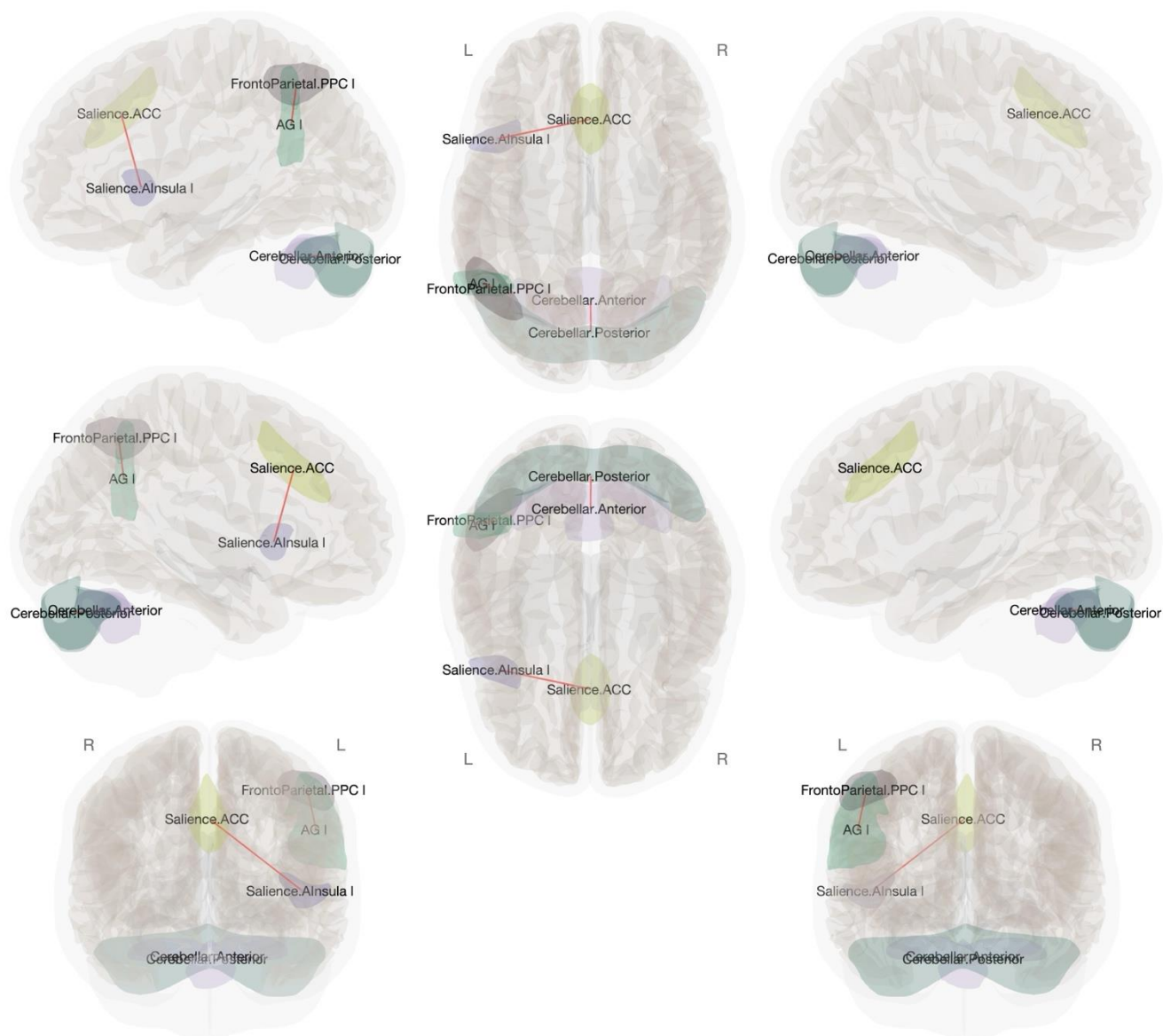


Рисунок 27 – 3D-реконструкция усиления коннективности между структурами головного мозга в течение менструального цикла у девочек с олигоменореей в анамнезе (p -FDRcorrected $<0,001$, difference oligo $>$ norma)

Таким образом, описанные паттерны усиления функциональной коннективности отражают не завершённый процесс реорганизации коннектома головного мозга на фоне клинического восстановления менструального цикла у девочек с олигоменореей в анамнезе.

В результате научного анализа установлено, что по сравнению с лютеиновой в фолликулярную фазу менструального цикла происходит усиление функциональной коннективности между нижними лобными извилинами справа и

слева, передними и задними отделами средней височной извилины, задними отделами средней височной извилины и внутритеменной коры слева.

Ослабление функциональной коннективности между латеральной затылочной корой справа и слева, латеральной затылочной корой справа и теменной областью слева, латеральной зрительной сетью справа и сетью пассивного режима работы справа, сетью пассивного режима работы справа и латеральной затылочной корой слева, правыми и левыми отделами сети пассивного режима работы мозга.

Так же выявлено, что в течение нормального менструального цикла повышается активация внутри сети пассивного режима работы, сенсомоторной и зрительной сетей.

Описанные паттерны функциональной коннективности отражают физиологическое, модулирующее эндогенными половыми гормонами, действие на корковые и подкорковые структуры головного мозга.

При олигоменорее выявляется отличное от физиологического изменение функциональной коннективности головного мозга, свидетельствующее о патологической реорганизации мозга на фоне нарушения менструального цикла.

Однако, на фоне проводимого лечения и клинического восстановления менструаций отмечается усиление функциональной связанности между угловой извилиной слева и лобно-теменной сетью (задняя теменная кора) слева, передней мозжечковой сетью и задней мозжечковой сетью, сетью выявления значимости (передняя поясная кора) и сетью выявления значимости (островок) слева. Данные изменения, вероятно, могут отражать незавершенность процесса функциональной реорганизации головного мозга на фоне клинического восстановления менструальной функции и циклического повышения уровня эндогенных половых гормонов.

На основании полученных результатов исследования предлагается следующий клинический алгоритм выполнения комплексной МРТ девочкам с функциональными нарушениями репродуктивной системы (Рисунок 28).

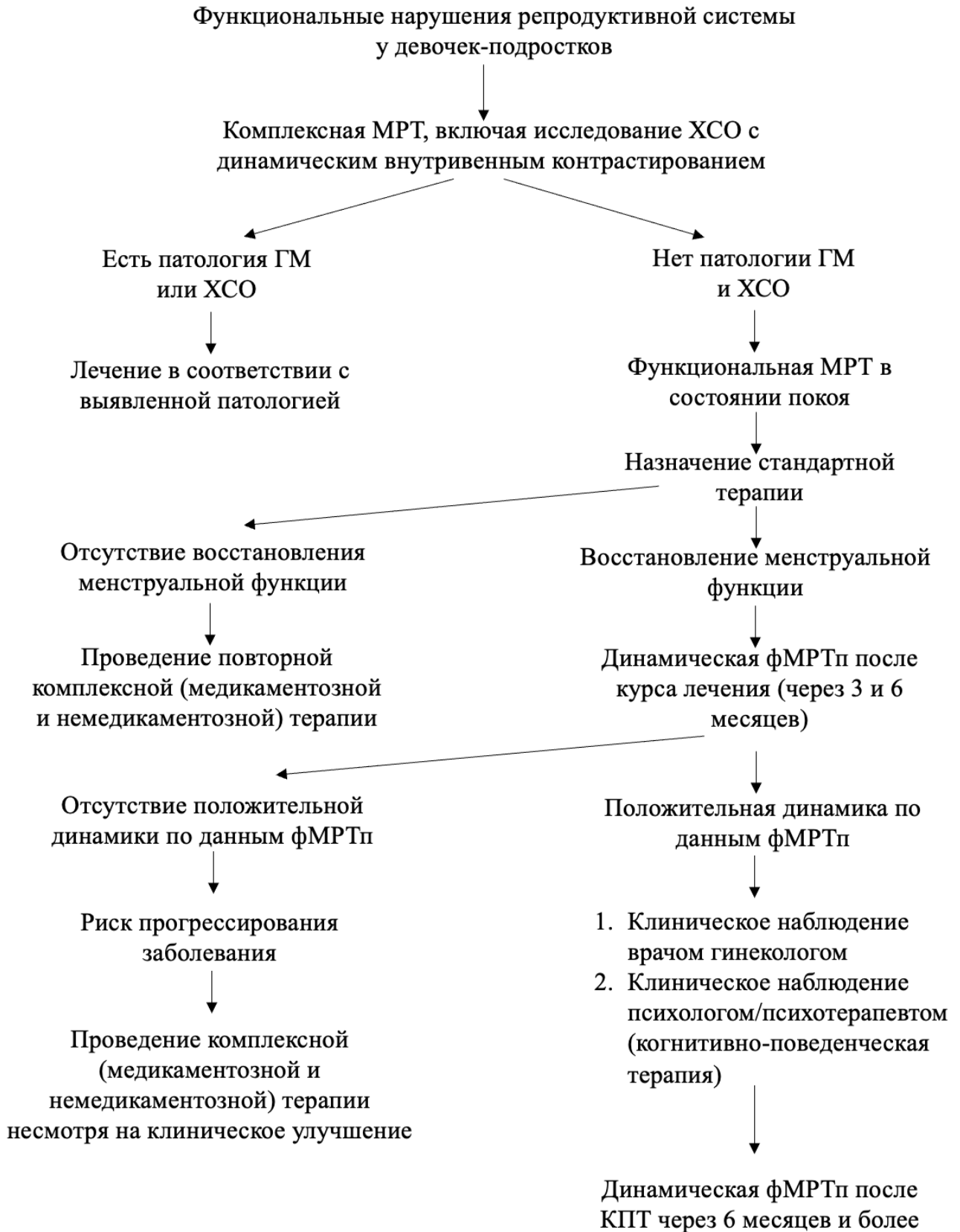


Рисунок 28 – клинический алгоритм выполнения комплексной МРТ девочкам с функциональными нарушениями репродуктивной системы

Из данного алгоритма следует, что девочкам с функциональными нарушениями репродуктивной системы рекомендуется выполнять комплексное МРТ головного мозга, включая прицельное тонкосрезовое исследование хиазмально-селлярной области с динамическим внутривенным контрастированием. При выявлении патологии хиазмально-селлярной области девочки должны быть направлены на консультацию к эндокринологу/нейрохирургу. При отсутствии структурных изменений головного мозга и гипофиза пациенткам рекомендуется проведение функциональной МРТ в состоянии покоя, которая может быть выполнена одновременно со структурной визуализацией. По результатам комплексной МРТ с учетом данным функциональной МРТ в состоянии покоя врачом гинекологом назначается соответствующая терапия.

Следующим этапом является проведение контрольной функциональной МРТ в состоянии покоя в процессе динамического наблюдения, а именно через 3 и 6 месяцев после курса медикаментозной терапии с проведением сравнительного анализа с данными первичной фМРТ. При выявлении положительной динамики рекомендуется клиническое наблюдение врачом гинекологом и психологом/психотерапевтом, с возможным проведением когнитивно-поведенческой терапии, а также динамическим проведением фМРТ не менее чем через 6 месяцев. При сохраняющихся патологических изменениях и/или отрицательной динамике рекомендуется повторное проведение комплексной медикаментозной и не медикаментозной терапии, несмотря на клиническое восстановление менструальной функции.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время отмечается тенденция к увеличению заболеваемости репродуктивной системы: более чем на 40% за последние 10 лет (Паренкова И.А. и соавт., 2020).

В структуре общей гинекологической заболеваемости среди подростков нарушения менструального цикла являются наиболее распространенными и составляют от 6 до 65% (Клинические рекомендации аменорея и олигоменорея, 2021; Сандакова Е.А., Жуковская И. Г., 2022; Дели А.Д. и соавт., 2023; Никитина И.Л. и соавт., 2024).

При этом нарушения менструального цикла в первые годы после менархе (первая менструация) могут быть первым признаком зарождающейся патологии, требующей своевременной диагностики и лечения, поскольку сам менструальный цикл считается биологическим маркером общего состояния здоровья девочек-подростков (Committee opinion. Committee on Adolescent Health Care, 2015).

Практически все авторы сходятся во мнении о том, что истинная распространенность олигоменореи среди подростков в настоящее время до конца не осознана, это обусловлено нерегулярным или поздним обращением к гинекологу, недостаточной оценкой проблемы пациентками, врачами-педиатрами и эндокринологами (Борисенко М.Ю., Уварова Е.В., 2016; Елесина И.Г., 2017; Захаренкова Т.Н. и соавт., 2017; Колода Ю.А. и соавт., 2021; Клинические рекомендации аменорея и олигоменорея, 2021; Андреева В.О. и соавт., 2022; Сандакова Е.А., Жуковская И. Г., 2022).

В диагностике олигоменореи в настоящее время применяются, как клиничко-лабораторные, так и различные по своей информативности лучевые методы исследований. По данным отечественных и иностранных авторов, прежде всего, УЗИ и МРТ (Клинические рекомендации Аменорея и олигоменорея, 2021; Klein D. et al., 2019).

По мнению большинства авторов, что подтверждено и результатами собственных исследований, основным недостатком описанных лучевых методов

является невозможность получения данных о функциональных изменениях головного мозга. При этом в литературе имеется множество публикаций, посвященных использованию одной из современных методик нейровизуализации – функциональной МРТ, основанной на режиме BOLD («blood oxygenation level dependent»). Применение данной методики позволяет определить активацию различных зон головного мозга на основании гемодинамических изменений в покое или в ответ на предъявление того или иного стимула (Буккиева Т.А. и соавт., 2019; Кремнева Е.И. и соавт., 2022; Biswal V. B., 2012).

Однако на основании данных обзора литературы в настоящее время отсутствуют научные исследования о применении функциональной МРТ покоя головного мозга в покое у девочек-подростков с нормогонадотропной нормопролактинэмической эутиреоидной олигоменореей и генез заболевания у таких пациенток остается до конца не выясненным, что не позволяет разработать оптимальную лечебную и профилактическую тактику. Именно поэтому представляется актуальным подход, основанный на комплексной диагностике изменений головного мозга.

На сегодняшний день остается нерешенным вопрос об организации комплексного подхода к МРТ, включающего применение новейших технологий в нейровизуализации и исследование функциональных связей головного мозга при данном заболевании.

Поэтому целью данной работы явилось улучшение диагностики функциональных и структурных изменений головного мозга у девочек с нормогонадотропной нормопролактинэмической эутиреоидной олигоменореей путем выполнения комплексной МРТ до и после лечения с построением коннектома головного мозга.

В соответствии с целью и задачами исследования проведено данное диссертационное исследование, основанное на проспективном анализе комплексной МРТ головного мозга, в том числе фМРТ покоя, девочек с нормогонадотропной нормопролактинэмической эутиреоидной олигоменореей, в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России с 2021 по 2024 годы.

Исследование проведено в 4 этапа.

Первый этап разработка методики комплексной МРТ головного мозга для пациенток с олигоменореей, включающей выполнение структурной и функциональной МРТ, в том числе с прицелом на гипоталамо-гипофизарную зону с динамическим внутривенным контрастным усилением (при первом МР-сканировании).

На втором и третьем этапе проводили отбор пациенток, включая сбор гинекологического анамнеза, клинических данных и проведение комплексной МРТ. В качестве контрольной группы отбирались условно здоровые девушки с регулярным менструальным циклом соответствующей возрастной группы.

Всего МРТ пациенткам с олигоменореей выполнена в 5 точках: первое сканирование МРТ, после курса лечения (через 3 и 6 месяцев, при условии восстановления менструального цикла, в фолликулярную и лютеиновую фазы менструального цикла соответственно). Пациентам из группы контроля также была выполнена комплексная МРТ головного мозга (структурная и фМРТп в фолликулярную и лютеиновую фазы менструального цикла, соответственно (фолликулярная фаза менструального цикла 1-13 день, лютеиновая фаза менструального цикла 15-28 день; уточнение фазы менструального цикла у исследуемых происходило путем опроса и проверки индивидуального календаря менструаций).

На четвертом этапе проводили анализ полученных нейрофункциональных и клинических данных, оценивали изменения функциональной коннективности при регулярном менструальном цикле и при олигоменорее до и после лечения, что позволило изучить динамику функциональной связанности головного мозга на фоне проводимого лечения.

Для объективизации полученных данных комплексной МРТ головного мозга использовали специализированные программы для статистического анализа (программный пакет CONN на базе MatLab).

Следует отметить, что среди многих отечественных и иностранных авторов данные программы также широко используются как в научной, так и клинической практике (Буккиева Т.А. и соавт., 2019; Leuthardt E., et al., 2018).

Комплексная МРТ головного мозга была выполнена 74 девочкам, из которых 39 составили контрольную группу, в основную группу вошли 35 девочек с нормогонадотропной нормопролактинемической эутиреоидной олигоменореей.

Средний возраст всех обследованных пациенток составил 16,2 лет ($\pm 1,27$), индекс массы тела 20,7 ($\pm 2,84$). Между пациентками из группы наблюдения и исследования не было обнаружено значимых различий в возрасте или индексе массы тела. Все пациентки, принимавшие участие в исследовании, получали консервативное лечение, включающее гестагены (курсом на 3 месяца) и витаминные препараты.

В ходе исследования была поставлена задача изучить структуру функциональных нарушений системы репродукции у девочек-подростков и оценить роль лучевых методов исследования центральной нервной системы в установлении причины менструальной дисфункции.

Результаты нашего исследования подтвердили литературные данные о том, что функциональные нарушения системы репродукции занимают 1 место в структуре гинекологических нарушений у девочек-подростков. Анализ нозологической структуры гинекологических заболеваний у госпитализированных в течение 2019-2022 гг. показал ее устойчивый характер с преобладанием пациенток с функциональными нарушениями репродуктивной системы. Выявлено, что традиционная краниография имеет крайне низкую информативность (2,3%) в установлении диагноза у описываемой группы пациенток и сравнительный анализ ее информативности и МРТ показал, что патологический результат исследования получен в 5 (2,3%) из 222 случаев при краниографии, и в 60 (37,9%) из 158 случаев МРТ ($\chi^2_{\text{ТКГ-МРТ}} = 29,9$ $p < 0,05$). Почти в 17 раз реже по сравнению с МРТ выявляли органическую патологию ЦНС при краниографии у девочек с функциональными нарушениями репродуктивной системы. Этот факт ставит под

сомнение целесообразность использования традиционной краниографии при обследовании этой категории пациенток.

Однако при проведении МРТ головного мозга и хиазмально-селлярной области органическая патология этой зоны была выявлена лишь у 25 (53,2%) девочек группы N92 и 35 (31,5%) группы N91 ($\chi^2_{N92-N91} = 2,2$; $p = 0,131$). То есть при МРТ не выявили каких-либо структурных изменений ЦНС у 76 (68,5%) девочек группы N91.

Для получения дополнительной информации о состоянии головного мозга у девочек с функциональными нарушениями репродукции была разработана методика комплексной МРТ, которая сочетает в себе различные импульсные последовательности для получения информации о структурных и функциональных изменениях головного мозга. В ходе комплексной МРТ головного мозга проводили исследования на томографе 1,5 Тесла с использованием головной приемно-передающей матричной катушки.

У всех пациенток были получены как T1, так и T2-ВИ в трех взаимноперпендикулярных плоскостях. Для исключения патологий гипоталламо-гипофизарной зоны выполняли тонкосрезовые программы, а также использовали методику контрастного усиления с повторным выполнением T1-ВИ. Функциональную МРТ в покое проводили на основе применения ИП BOLD без применения стимулов. С целью снижения амплитуды произвольных движений, а также для снижения уровня шума голову фиксировали специальными наушниками.

При исследовании пациенток с олигоменореей через 3 и 6 месяцев применяли несколько другой алгоритм МР-исследования, в который не входили тонкосрезовые импульсные последовательности. В этот период проводили контрольную фМРТ покоя на основе ИП BOLD и осуществляли сравнение полученных данных с ранее проведенными.

Статистическая обработка и анализ полученных результатов фМРТп проводили с помощью программного обеспечения CONN v.22a – Functional connectivity toolbox на базе SPM (Statistical Parametric Mapping) – статистическое

параметрическое картирование, которое относится к построению и оценке пространственно расширенных статистических процессов, используемых для проверки гипотез о данных функциональной визуализации и позволяет провести многокомпонентный анализ функциональной коннективности головного мозга, отображает сходства характеристик функциональной активности у анатомически не связанных зон головного мозга. Проводился двухэтапный статистический анализ полученных данных фМРТп, позволяющий определить статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Применяли 2 метода анализа функциональной коннективности: модель-зависимый (ROI-to-ROI) и модель-независимый (ICA).

Принципиальное отличие групп методов заключается в том, что для модель-зависимых методов необходимо предварительное предположение гипотезы для оценки функциональной коннективности в конкретной зоне, тогда как модель-независимые методы, такие, как метод анализа независимых компонент, позволяют оценить функциональную коннективность всего головного мозга.

Как анализ независимых компонент широко используется, особенно среди иностранных ученых (Chai X. et al., 2012; Calhoun V. et al., 2017; Nieto-Castanon A., 2022), так и анализ ROI-to-ROI (по зонам интереса), который в своих исследованиях используют другие ученые (Pletzer B. et al., 2017; Pletzer B. et al., 2019; Pletzer B. et al., 2018; Hidalgo-Lopez E. et al., 2020).

Так как анализ ROI-to-ROI позволяет проводить анализ при любом пользовательском пороговом значении p , он являлся методом выбора при работе с небольшой выборкой пациентов, в которой ожидаемый эффект может быть слишком слабым для преодоления порогового значения $p < 0,01$, который используется, например, при методах анализа, основанных на параметрической статистике.

Результаты представляли и в 3D графическом виде, что осуществляется и большинством современных ученых (Кремнева Е.И. и соавт., 2022; Nieto-Castanon A., 2022)

Следовательно, анализ полученных данных функциональной МРТ включал описание изучаемых параметров, оценку статистической значимости количественных изменений функциональной коннективности и интенсивности связанности.

Результаты анализа данных функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга у девочек с нормальным менструальным циклом: всего обследовано 39 девочек с нормально протекающим менструальным циклом в фолликулярную и лютеиновую фазы менструального цикла.

Результаты группового анализа данных фМРТп методом ROI-to-ROI в группе девочек с нормальным менструальным циклом показали статистически значимые различия между фолликулярной и лютеиновой фазами (difference fol>lut, p-FDR corrected <0,05).

Выявлено усиление функциональной коннективности в фолликулярную фазу по сравнению с лютеиновой между: лингвальной сетью (нижняя лобная извилина) слева и нижней лобной извилиной (треугольная часть) справа; средней височной извилиной (височно-затылочный отдел) слева и средней височной извилиной (передний отдел) слева; средней височной извилиной (задние отделы) справа и дорсальной сетью внимания (кора внутритеменной борозды) слева. И ослабление функциональной коннективности между: латеральной затылочной корой (верхние отделы) справа и латеральной затылочной корой (верхние отделы) слева, сетью пассивного режима работы (теменная область) слева; латеральной зрительной сетью слева и затылочным полюсом справа; латеральной зрительной сетью справа и сетью пассивного режима работы (теменная область) справа; сетью пассивного режима работы (теменная область) справа и латеральной затылочной корой (верхние отделы) слева, сетью пассивного режима работы (теменная область) слева.

Описанные паттерны усиления и ослабления функциональной коннективности отражают различия в реорганизации коннектома у девочек-подростков в фолликулярную фазу регулярного менструального цикла по сравнению с лютеиновой фазой.

Среди авторов нет единого мнения по причинам усиления и ослабления коннективности между анатомически различными зонами головного мозга в течение менструального цикла, они, скорее, носят описательный характер. Однако, традиционно многим авторами обсуждается, и подтверждается в исследованиях, влияние половых гормонов на мозг с точки зрения активационных и организационных аспектов (Toffoletto S. et al., 2014; Comasco E., Sundström-Poromaa I., 2015; Dubol M. et al., 2021; Rehbein E. et al., 2021). Доказано, что половые гормоны, которые значительно изменяются в течение репродуктивной жизни женщины, влияют на структурные и функциональные изменения в головном мозге (Weis S. et al., 2008; Weiser R. et al., 2008; Brinton R. D., 2009; Catenaccio E. et al., 2016; Taylor C. et al., 2020). Известно, что мозг представляет собой важную мишень для воздействия эстрогена и прогестерона. Оба гормона обеспечивают определенные нейроэндокринные условия, с помощью которых структура и функции мозга регулируются на протяжении всей жизни женщины. Трофические эффекты гормонов яичников проявляются на ранних стадиях развития мозга и сохраняются на протяжении всего периода взросления (Shaw P. et al., 2008). Например, выработка гонадных половых гормонов в период полового созревания регулирует обширную реорганизацию мозга (Sisk C., Foster D., 2004). Более того, эти изменения наблюдаются в ответ даже на незначительные изменения уровня эндогенных или экзогенных половых гормонов в более позднем возрасте (Toffoletto S. et al., 2014). Многие из этих воздействий происходят в областях мозга, имеющих решающее значение для различных когнитивных и эмоциональных процессов (Toffoletto S. et al., 2014). Что находит отражение в результатах нашего исследования в виде усиления и ослабления функциональной коннективности в течение нормального менструального цикла в таких областях как лингвальная сеть, отвечающая за формулирование своих мыслей в устные и письменные слова, а также за понимание и обработку мыслей других.

Нижняя лобная извилина – ключевой узел в цепях когнитивного управления, участвующая в обработке новой информации во время стрессовых ситуаций или опасных для жизни обстоятельств, в дополнение к контролю

поведения на основе обратной связи с помощью таких стратегий, как немедленное вознаграждение для облегчения текущего выживания (Luo Y. et al., 2024).

Средняя височная извилина, задействованная во многих задачах, связанных с лексическим пониманием и семантическим познанием, например, эта область важна для понимания визуальных и слуховых сообщений, и считается, что она использует контекстуальные знания для извлечения соответствующей семантической информации, необходимой для этих целей. Кроме того, эти процессы нарушаются в средней височной извилине при некоторых заболеваниях, таких как аграфия и шизофрения. Так же до сих пор изучается вопрос отношения средней височной извилины к сети режима работы по умолчанию (Briggs R. et al., 2021).

Дорсальная сеть внимания, являющаяся двухсторонней сетью, включающая в себя дорсолатеральную префронтальную кору, левую/правую задние внутри-теменные борозды, лобные поля зрения и по своей сути являющаяся «апертурой» мозга, участвующая в целенаправленном внимании, и играющая важную роль в выполнении когнитивных задач, дисфункция которой связана со снижением когнитивных способностей, включая внимание и исполнительную функцию. Латеральная затылочная кора – зрительная область среднего уровня, критически важная для распознавания объектов, изменения в стабильности которой могут быть важным фактором, лежащим в основе нейрокогнитивных дисфункций и тяжести симптомов при шизофрении (Li K. et al., 2020).

Сеть пассивного режима работы мозга, включающая в себя медиальную префронтальную кору, заднюю поясную кору, предклинье и латеральные/медиальные височные доли – «внутренний разум», структурно и функционально связанный с внутренними процессами, такими как интроспективные мысли и воображение. Является одной из 7 основных сетей мозга и участвует в визуальной обработке в сочетании с визуальной системой, семантической обработке с языковой подсетью при кодировании или переводе значения в устные или письменные слова, обработке или оценке личных эмоций или эмоций других людей с помощью лимбической системы (Raichle M. et al., 1996; Buckner R. et al., 2008; Broyd S. et al., 2009; Hamilton J. et al., 2015;).

Кроме того, гонадные гормоны влияют на развитие и пластичность мозга, например, через рост нейритов и синаптогенез (Haraguchi S. et al., 2012), ветвление дендритов (Cooke B., Woolley C., 2005) и миелинизацию (Garcia-Segura L., Melcangi R., 2006). Гормоны также могут синтезироваться непосредственно в головном мозге, в виде так называемых нейростероидов, и действовать через быстрые мембранные рецепторы (Genazzani A., 2000).

Таким образом, у людей концентрация доступных половых стероидов в головном мозге изменяется и может оказывать влияние на структуру мозга. Половые гормоны и их метаболиты также могут взаимодействовать с нейромедиаторными системами мозга, модулируя выработку глутамата, гамма-амино-масляной кислоты, ацетилхолина, норадреналина, дофамина, а также серотонина (Barth C., 2015). Эти биологические механизмы могут оказывать далеко идущее влияние на структурные и функциональные изменения мозга и приводить к поведенческим изменениям. Более того, рецепторы половых гормонов, таких как эстрадиол (альфа-рецептор эстрогена, бетта-рецептор эстрогена), прогестерон (рецептор-прогестерона А, рецептор-прогестерона В) или тестостерон (андрогенные рецепторы), высоко экспрессируются в областях, важных для обработки эмоций, например, в гипоталамусе и лимбической системе (Cunningham R. et al., 2012). Высокая экспрессия альфа-рецептора эстрогена в таких областях, как гиппокамп, указывает на его роль в памяти и пространственном распознавании (Brinton R. D., 2009; Catenaccio E. et al., 2016).

Так, с помощью методики фМРТ проводились исследования головного мозга в разные фазы менструального цикла, в которых доказывалось, что колебания уровня эндогенных половых стероидов влияют не только на структурную, но и функциональную организацию мозга (Toffoletto S. et al., 2014; Comasco E., Sundström-Poromaa I., 2015; Dubol M. et al., 2021). Отмечается, что более высокая мозговая активность наблюдалась в гиппокампе перед овуляцией и в базальных ганглиях во время лютеиновой фазы (Pletzer B. et al., 2017; Pletzer B. et al., 2018; Pletzer B. et al., 2019; Hidalgo-Lopez E. et al., 2020).

В нашем же исследовании, с помощью анализа независимых компонент (ICA), в фолликулярную фазу менструального цикла достоверно было выявлено изменение активации 3 основных рабочих сетей головного мозга, а именно сети пассивного режима работы мозга, сенсомоторной и зрительной сетей (difference $f_{ol} > lut$, порог кластера: $p < 0,05$ размер кластера с поправкой $p\text{-FDRcorrected}$; порог вокселя: $< 0,001$ $p\text{-uncorrected}$).

В СПРР определялось повышение активации в околопоясной извилине справа и слева, поясной извилине (передний и задний отдел), лобной медиальной коре и левом таламусе. Повышение активации в лобной медиальной коре согласуется с результатами анализа фМРТ у взрослых женщин по данным (Hidalgo-Lopez E. et al., 2020). Схожие данные об изменении активации СПРР под влиянием эндогенных половых гормонов получены в исследовании Petersen N. et al., 2014. Интересно отметить, что были затронуты особенно лобные области СПРР, что согласуется с результатами фМРТ-исследований, которые также выявили связанные с циклом изменения функциональных связей мозга во время менструального цикла, особенно в лобных областях (Weiser M. et al., 2008; Weis S. et al., 2019), возможно, из-за высокой плотности рецепторов эстрадиола, расположенных в этих областях, по сравнению с другими областями коры (Briggs R. et al., 2021).

Так же в СПРР определялась зона снижения активации, расположенная в коре предклинья (пункт переключения между основными рабочими сетями головного мозга, а так же зона участвующая в реализации памяти, страха, interoцепции и самопознании) (Dadario N., Sughrue M., 2023), латеральной затылочной коре (верхний отдел) справа и слева (мульти模альная сеть распознавания объектов, чувствительная к зрительным, слуховым и тактильным стимулам) (Palejwala A.N. et al., 2020) и постцентральной извилине слева (область мозга ответственная за проприоцепцию).

В сенсомоторной сети головного мозга определялась зона снижения активации (ICA18) охватывала левую теменно-затылочную область, представленную левой супрамаргинальной извилиной (ответственной за языковые навыки);

левой угловой извилиной (один из задних узлов СПРР, который имеет «богатую» функциональную связь как внутри сети, так и за её пределами, а также является важным регионом других рабочих сетей ответственных за язык, обработку чисел, семантическую память, социальное познание, самообработку и внимание (Seghier M., 2023); постцентральной извилиной, содержащей первичную соматосенсорную кору, значительную область мозга, ответственную за проприоцепцию, а также играющую важную роль на каждом этапе эмоциональной обработки, включая идентификацию эмоциональной значимости в стимуле, генерацию эмоциональных состояний и регуляцию эмоций (Kropf E. et al., 2019); верхнюю теменную долю слева, играющую ключевую роль в серии перцептивных, визуомоторных и соматосенсорных процессов (Sulpizio V. et al., 2023); левую латеральную затылочную кору – часть зрительной коры.

В зрительной сети была выявлена зона повышения активации (ICA16), расположенная в проекции правой супрамаргинальной извилины (ключевая область мозга, активирующаяся во время физиологического стресса, а также служит центром, избирательно участвующим в аффективном саморазличии (Guo Y. et al., 2023); постцентральной извилины справа (основная соматосенсорная кора, которая участвует в сенсорной проприоцепции и эмоциональной регуляции (Wang Y. et al., 2024); прецентральной извилины справа (функционально соответствует первичной моторной коре).

Таким образом, результаты исследования подтверждают, что колебания эндогенных половых гормонов влияют на активацию корковых и подкорковых областей головного мозга у девочек-подростков с регулярным менструальным циклом. В фолликулярную фазу по сравнению с лютеиновой отмечается повышение активации в области околопоясной извилины справа и слева, передних и задних отделов поясной извилины, медиальной лобной коры и таламуса слева. Понижение же активации определяется в области предклинья, латеральной затылочной коры справа и слева, постцентральной извилины справа и слева, супрамагинальной извилины справа и слева, угловой извилины слева, верхней теменной доли слева, прецентральной извилины справа.

Полученные результаты перекликаются с опубликованные данными фМРТ в покое у взрослых женщин в иностранной литературе (Collins R.S. et al., 2008; Childs P., Dlugos A., 2010; Ossewaarde L., et al., 2010; Toffoletto S. et al., 2014; Dubol M. et al., 2021).

Результаты анализа ROI-to-ROI, проведенного в рамках межгруппового сравнения данных функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга в состоянии покоя у девочек с нормальным менструальным циклом и олигоменореей до лечения показали статистически значимые различия (p -uncorrected $<0,001$, difference oligo $>$ norma).

У девочек с олигоменореей было выявлено усиление функциональной коннективности между верхней теменной долей слева и средней височной извилиной (височно-затылочная часть) справа, нижней височной извилиной (височно-затылочная часть) справа и мозжечком (III) справа. Ослабление функциональной коннективности между височной фузиформной корой (задний отдел) слева и околопоясной извилиной слева, затылочной фузиформной извилиной справа и лингвальной сетью (задняя верхняя височная извилина) слева, затылочной фузиформной извилиной справа и угловой извилиной слева, мозжечком (ножка 1) справа и супрамаргинальной извилиной (задняя область) справа, нижней лобной извилиной (покрышечная часть) слева и таламусом слева.

Как видно из полученных данных, на фоне олигоменореи происходит реорганизация коннектома головного мозга на внутри и межполушарном уровнях между зонами головного мозга, анатомически не связанными между собой, но связанных функционально. Кроме того, по сравнению с нормальным менструальным циклом, отмечается изменений функциональной коннективности в областях головного мозга, таких как правая нижняя лобная извилина, угловая извилина и мозжечок, участвующих в реализации и контроле когнитивных функций (обработка внимания и эмоций) (Zhang L. et al., 2020). Так же видно, что по сравнению с нормальным менструальным циклом, имеется усиление функциональной коннективности между верхней теменной долей слева и средней височной извилиной справа, нижней височной извилиной справа и мозжечком

(III) справа (области головного мозга, отвечающие за внимание и эмоциональное поведение).

После клинического восстановления менструального цикла в фолликулярную фазу у девочек с олигоменореей через 3 и 6 месяцев отмечается постепенное восстановление функциональных связей головного мозга, проявляющееся в отсутствии сниженной функциональной коннективности между ранее выявляемыми зонами. Однако, отмечается усиление функциональной связанности между лобно-теменной сетью (задняя теменная кора) слева и угловой извилиной слева, сетью покоя (медиальная префронтальная кора) и лобно-теменной сетью (задняя теменная кора) слева, мозжечком (зоны IV, V) справа и мозжечком (VIIb) слева ($p\text{-FDRcorrected} < 0,01$, difference oligo > norma).

В лютеиновую же фазу определяется усиление функциональной коннективности между передней мозжечковой сетью и задней мозжечковой сетью, медиальной зрительной сетью и лингвальной извилиной справа, вентральной сетью внимания (передняя поясная кора) и островковой корой слева, вентральной сетью внимания слева, гиппокампом справа и миндалевидным телом слева, клиновидной корой справа и лингвальной извилиной справа. Ослабление функциональной коннективности между супрамаргинальной извилиной (передний отдел) слева и латеральной сенсомоторной сетью справа ($p\text{-FDRcorrected} < 0,001$, difference oligo > norma).

При выполнении многофакторного дисперсионного сравнительного анализа изменений в течении нормального менструального цикла и в течение менструального цикла с олигоменореей в анамнезе (ANOVA 2x2 – 2 группы пациентов, 2 фазы менструального цикла), для выявления эффектов от олигоменореи в анамнезе на протекание менструального цикла, было выявлено, что сохраняются статистически значимые различия в функциональной коннективности головного мозга между группами пациентов, не смотря на клиническую идентичность (т.е. наличие двух фаз цикла) ($p\text{-FDRcorrected} < 0,01$, difference oligo > norma).

У девочек с олигоменореей в анамнезе отмечалось усиление функциональной коннективности между угловой извилиной слева и лобно-теменной сетью (задняя теменная кора) слева, передней мозжечковой сетью и задней мозжечковой сетью, сетью выявления значимости (передняя поясная кора) и сетью выявления значимости (островок) слева.

Выявленные изменения, вероятно, могут отражать незавершенность процесса функциональной реорганизации головного мозга на фоне клинического восстановления менструальной функции и циклического повышения уровня эндогенных половых гормонов. Однако, нельзя исключать вероятность влияния на нейровизуализационную картину и других факторов, таких как изменение факторов окружающей среды, питания, эмоционального состояния и стресса. Более глубокое уточнение механизмов реорганизации коннектома головного мозга необходимо проводить в дальнейших исследованиях на более широких выборках пациентов при длительном динамическом наблюдении.

Наличие подобных исследований в доступной нам литературе не было обнаружено, и в целом, исследования касающиеся фМРТп у девочек-подростков представлены в единичных экземплярах, более того данных о фМРТп у девочек с олигоменореей так же не были нами обнаружены. Потому результаты проведенного нами исследования являются инновационными и представляют возможность для более широкого изучения механизмов патогенеза олигоменореи и реорганизации коннектома головного мозга у подростков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе проведен анализ структуры функциональных нарушений системы репродукции у девочек-подростков и оценена роль лучевых методов исследования центральной нервной системы в установлении причины менструальной дисфункции.

Принимая низкую информативность традиционной краниографии и не высокую информативность структурной МРТ у пациенток с олигоменореей, нами разработана методика комплексной МРТ, применение которой позволяет получить одновременную информацию о структурных и функциональных изменениях головного мозга у девочек с регулярным менструальным циклом и олигоменореей.

Применение стандартных импульсных последовательностей, в том числе тонкосрезовых программ с прицелом на гипоталамо-гипофизарную область, позволяет выявить структурные изменения, в большей степени аденом гипофиза, являющихся частой причиной нарушения менструального цикла.

С применением методики функциональной МРТ головного мозга в состоянии покоя разработана МР-семиотика функциональных изменений головного мозга у девочек с нормальным менструальным циклом. При этом доказано, что у девочек с нормальным менструальным циклом нейровизуализационная семиотика функциональных изменений головного мозга различна в зависимости от его фазы, что отражает реорганизацию коннектома под действием эндогенных половых гормонов ($\text{difference } f_{01} > l_{ut}$, $p\text{-FDRcorrected} < 0,05$). Так же установлено, что чувствительными к воздействию эндогенных половых гормонов являются, преимущественно, области головного мозга ответственные за когнитивные функции и эмоции ($\text{difference } f_{01} > l_{ut}$, $p\text{-FDRcorrected} < 0,05$).

В результате проведенного научного анализа разработана МР-семиотика функциональных изменений головного мозга у девочек с олигоменореей. Так же выявлено, что на фоне олигоменореи у девочек-предростков происходит патологическая реорганизация коннектома головного мозга, характеризующаяся

как усилением, так и ослаблением функциональной коннективности между различными зонами головного мозга (difference oligo > norma, p-uncorrected <0,001).

Применение фМРТп позволило определить постепенное восстановление коннективности между ранее выявленными структурами головного мозга после проведенного лечения на фоне клинического восстановления менструальной функции. Однако, в течение менструального цикла у девочек с олигоменореей в анамнезе сохранялось усиление функциональной коннективности между угловой извилиной слева и лобно-теменной сетью (задняя теменная кора) слева, передней мозжечковой сетью и задней мозжечковой сетью, сетью выявления значимости (передняя поясная кора) и сетью выявления значимости (островок) слева (p-FDRcorrected <0,01, difference oligo > norma). Выявленные изменения, вероятно, могут отражать незавершенность процесса функциональной реорганизации головного мозга на фоне клинического восстановления менструальной функции.

Результаты диссертации подтверждают влияние эндогенных половых гормонов на крупномасштабную организацию рабочих сетей головного мозга, а также на их возможную связь с когнитивными способностями и психологическим состоянием в течение менструального цикла и при его нарушениях у девочек подростков. Кроме того, тот факт, что физиологические изменения в топологии мозга происходят в течение менструального цикла, имеет широко распространенные последствия для дальнейших исследований в нейровизуализации.

Результаты диссертационной работы могут быть применены в клинической практике врачами педиатрами, детскими гинекологами и психологами при планировании лечебных и реабилитационных мероприятий, а также врачами-нейрофизиологами в качестве дополнения и расширения фундаментальных знаний в области нейропластичности головного мозга и механизмах регуляции и нарушения менструального цикла.

Глубокое изучение данной проблемы, на основе использования функциональной МРТ покоя для выявления причинно-следственных связей и

уточнения патогенеза нарушений менструального цикла, может оказать существенное влияние на формирование индивидуального плана коррекции репродуктивных нарушений в подростковом периоде.

Таким образом, выполнение комплексной магнитно-резонансной томографии головного мозга до и после лечения у девочек с олигоменореей позволило улучшить диагностику структурных и функциональных изменений головного мозга, путем одновременного получения данных о функциональных и структурных изменениях головного мозга и построить коннектом.

ВЫВОДЫ

1. Функциональные нарушения репродуктивной системы были выявлены у 1264 (66%) девочек, из них наибольшее количество пациенток было с редкими менструациями (N91) - 519 (41%) человек. У подростков с функциональными нарушениями репродуктивной системы информативность традиционной краниографии в выявлении структурных нарушений ЦНС по сравнению с МРТ в 17 раз ниже (χ^2 ТКГ-МРТ =29,9 $p < 0,05$). У 68,5% девочек с олигоменореей проведение традиционной МРТ головного мозга не позволяет определить причину функциональных нарушений репродуктивной системы.

2. Разработанная методика комплексной магнитно-резонансной томографии головного мозга, включающая в том числе и функциональную МРТ в состоянии покоя, позволяет получить информацию о структурных и функциональных изменениях головного мозга у девочек с регулярным менструальным циклом и с олигоменореей (difference oligo > norma, p-uncorrected < 0,001).

3. У девочек с нормальным менструальным циклом нейровизуализационная семиотика изменений головного мозга зависит от его фазы, что отражает нормальную реорганизацию коннектома головного мозга под действием эндогенных половых гормонов (difference fol > lut, p-FDR corrected < 0,05). Установлено, что для регулярного менструального цикла характерно изменение активации в сети пассивного режима работы, сенсомоторной и зрительной сетях (difference fol > lut, порог кластера: $p < 0,05$ размер кластера с поправкой p-FDRcorrected; порог вокселя: < 0,001 p-uncorrected).

4. Впервые установлено, что при олигоменорее у девочек происходит реорганизация коннектома головного мозга на внутри и межполушарном уровнях. Кроме того, по сравнению с нормальным менструальным циклом, отмечается патологическое изменение функциональной коннективности в областях головного мозга, участвующих в реализации и контроле когнитивных функций, эмоционального поведения (p-uncorrected < 0,001, difference oligo > norma).

На фоне клинического восстановления менструаций у девочек с олигоменореей в анамнезе отмечается усиление функциональной коннективности между угловой извилиной слева и задней теменной корой слева, передней и задней мозжечковыми сетями, передней поясной корой и островком слева ($p\text{-FDRcorrected} < 0,01, \text{ difference oligo} > \text{norma}$). Выявленные изменения, вероятно, отражают незавершенность процесса функциональной реорганизации головного мозга на фоне клинического восстановления менструальной функции и циклического повышения уровня эндогенных половых гормонов. На основании полученных результатов исследования разработан клинический алгоритм выполнения комплексной МРТ девочкам с функциональными нарушениями репродуктивной системы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с функциональными нарушениями репродуктивной системы следует отказаться от выполнения традиционной краниографии и рекомендуется выполнять комплексную МРТ головного мозга, включая тонкосрезовые импульсные последовательности с прицелом на гипоталамо-гипофизарную зону с проведением динамического контрастного усиления.

2. Внедрение в клиническую практику комплексной МРТ головного мозга, включающей и методику функциональной МРТ в состоянии покоя, необходимо для выявления структурных изменений головного мозга и индивидуальной оценки изменений функциональной коннективности при функциональных нарушениях менструального цикла для своевременного определения оптимальной лечебной тактики.

3. При отсутствии положительной МР-динамики на фоне проводимого лечения олигоменореи рекомендовано продолжение комплексной терапии этого состояния, несмотря на клиническое улучшение течения заболевания.

4. Для достоверного специализированного статистического анализа данных функциональной МРТ целесообразно применять плагин CONN-TOOLBOX, работающий на базе MatLab.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Актуальным может являться изучение возможностей функциональной МРТ с парадигмой для оценки функциональных изменений центральной нервной системы на фоне протекания физиологического менструального цикла и олигоменореи, а также МР-морфометрии и МР-спектроскопии в оценке изменения объемных характеристик коры и метаболизма головного мозга у пациенток с регулярным и нарушенным менструальным циклом.

Дальнейшие возможности развития темы диссертационной работы могут быть направлены на разработку информационных технологий Big data и внедрением в научную и клиническую практику систем машинного обучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ гинекологической заболеваемости по обращаемости детей и подростков в аспекте повышения качества медицинской помощи / И. А. Паренкова, С. А. Короткова, Е. И. Полякова [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2020. - Т. 4. - С. 176–178.
2. Адилова, Г.Р. Современные способы контроля репродуктивного здоровья девочек-подростков / Г.Р. Адилова // Экономика и социум. - 2024. - Т. 1, № 116. - С. 715–118.
3. Актуальные вопросы гинекологии: учебно-методическое пособие / Л. И. Трубникова, Н. В. Вознесенская, В. Д. Таджиева [и др.]. – 2-е изд. – Ульяновск : УлГУ, 2019. – 409 с.
4. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков / Е.А. Богданова. - Москва: Мед. информ. агентство (МИА), 2000. - 330 с.
5. Борисенко, М.Ю. Клинико-патогенетические особенности вторичной аменореи у девочек-подростков при нормогонадотропинемии (аналитический обзор) / М.Ю. Борисенко, Е.В. Уварова, З.К. Батырова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2014. - Т. 3. - С. 23–36.
6. Борисенко, М.Ю. Современные представления об этиологии и патогенезе вторичной аменореи у девочек-подростков (аналитический обзор) / М.Ю. Борисенко, Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2016. - Т. 4. - С. 27–47.
7. Булганина, О.В. Основные факторы риска нарушений менструальной функции гипоталамического генеза в девочек-подростков / О.В. Булганина, Е.Е. Григорьева // Вестник РУДН. Медицина. Акушерство и гинекология. - 2012. - Т. 5. - С. 377–383.
8. Возможности МР-морфометрии головного мозга у детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией / М. В. Ерохин, А. И. Тацилкин, А. В. Поздняков [и др.] // Медицинская визуализация. - 2020. - Т. 1. - С. 32–39.

9. Возможности нейровизуализационных методов (УЗИ, МРТ) в оценке постгипоксических изменений головного мозга у недоношенных детей / М. М. Гребенюк, А. В. Поздняков, Т. В. Мелашенко [и др.] // Визуализация в медицине. - 2020. - Т. 1. - С. 17–24.

10. Выраженность депрессивных симптомов у подростков на фоне олиго- и аменореи с учетом эндокринных факторов / Е.П. Хащенко, Е.В. Уварова, А.В. Баранова [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2018. - Т. 14, № 4. - С. 87–96.

11. Гинекологические заболевания у детей и подростков. Вопросы организации профилактических мероприятий. Клинические рекомендации / Е.Е. Петряйкина, Е.В. Сибирская, Г.М. Тургунова, И. П. Витковская. - Москва, 2019. – 40с.

12. Демишева, С.Г. Особенности психологической реакции девочек-подростков с нарушениями менструального цикла на фоне интенсивного роста / С.Г. Демишева, В.Н. Таций, Э.Б. Яковлева // Журнал психиатрии и медицинской психологии. - 2020. - Т. 1, № 49. - С. 73–79.

13. Демишева, С.Г. Профилактика и лечения нарушений менструальной функции у девочек-подростков в период интенсивного роста: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.01.01 / Демишева С.Г. – ДНР., 2021.

14. Елесина, И.Г. Особенности нейроэндокринной регуляции менструальной функции у девушек-подростков с олигоменореей: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.01.01 / Елесина И.Г. – Волгоград, 2017. – 25с.

15. Захаренкова, Т. Н. Менструальный цикл. Нарушения менструального цикла : учебно-методическое пособие для студентов 5–6-х курсов всех факультетов медицинских вузов, врачей-интернов, клинических ординаторов, слушателей факультета повышения квалификации / Т. Н. Захаренкова, Е. Л. Лашкевич, Е. А. Эйныш. – Гомель : ГГМУ, 2017. – 48 с.

16. Иванова, Л.А. Методика ультразвуковой оценки придатков матки / Л.А. Иванова // Лучевая диагностика и терапия. - 2017. - Т. 3, № 8. - С. 42–47.

17.К вопросу о структуре олигоменореи у подростков / В.О. Андреева, Т.Л. Боташева, А.Н. Рымашевский [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2022. - Т. 18, № 3. - С. 23–33.

18. Кашкалда, Д.А. Влияние уровня эмоционального стресса на гормональный профиль и содержание витаминов А и Е у девочек-подростков с олигоменорей / Д.А. Кашкалда, Е.Э. Беляева // International forum: problems and scientific solutions. - 2021. – Т. 53. – С. 482–489.

19.Клинико-диагностические особенности пролактинсекретирующих аденом гипофиза у детей и подростков / И.Б. Журтова, Н.А. Стребкова, В.А. Петеркова [и др.] // Клиническая эндокринология. - 2012. - Т. 4. – С. 8-13.

20.Клинико-лабораторные особенности и дифференцированный подход к лечению олигоменореи у девочек-подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода / Л.Д. Белоцерковцева, Ю.И. Майер, А.З. Мурзаева, А.В. Петрова // Вестник СурГУ.Медицина. - 2013. - Т. 16. - С. 23–28.

21.Клинические рекомендации Аменорея и олигоменорея. , 2021

22.Коколина, В. Ф. Состояние здоровья девочек и девушек-подростков в современных условиях / В. Ф. Коколина, М. Ю. Митин // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2005. - Т. 3. - С. 19–23.

23.Колода, Ю.А. Найти иголку в стоге сена. Дифференциальная диагностика дисфункции яичников : Информационный бюллетень / Ю.А. Колода, О.А. Раевская, Д.В. Яцышина; под ред. В.Е. Радзинского. — М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2021. - 20 с.

24.Кротенкова, М.В. Современные технологии нейровизуализации / М.В. Кротенкова // Радиология – практика. – 2017. – №2. – С. 47-63.

25.Куприянов, Р.В. Психодиагностика стресса: практикум/сост / Р.В.Куприянов, Ю.М.Кузьмина. - Казань: КНИТУ, 2012. - 212 с.

26. Лечебно-диагностический алгоритма при абдоминальном болевом синдроме у девочек / В.И. Петлах, А.К. Коновалов, И.Н. Константинова [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. - 2012. - Т. 2, № 1. - С. 65–71.

27.Лысяк, Д.С. Сохранение репродуктивной функции у женщин с первичной олигоменореей в анамнезе / Д.С. Лысяк, Т.В. Заболотских, Т.С. Быстрицкая // Бюллетень. - 2014. - Т. 53. - С. 103–108.

28.Магнитно-резонансная томография в диагностике неопухолевых многоочаговых изменений головного мозга, имитирующих рассеянный склероз / И.А. Кротенкова, В.В. Брюхов, Р.Н. Коновалов [и др.] // Альманах клинической медицины. - 2021. - Т. 49, № 1. - С. 89–97.

29.Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике аномалий матки и влагалища: алгоритм исследования и МРТ семиотика / Л.В. Адамян, В.О. Панов, З.Н. Макиян [и др.] // Медицинская визуализация. - 2009. - Т. 6. - С. 100–113.

30.Мазаев, А.П. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике ишемического инсульта у детей / А.П. Мазаев, М.С. Молодцов // Медицинская визуализация. - 2023. - Т. 27, № 3. - С. 130–140.

31.Манушарова, Р.А. Синдром пустого турецкого седла / Р.А. Манушарова, Д.И. Черкезов // Медицинский совет. - 2012. - Т. 6. - С. 48–49.

32.Морфометрический анализ структур головного мозга / Л. М. Макаров, А. В. Поздняков, А. А. Разинова [и др.] // Визуализация в медицине. - 2021. - Т. 3, № 3. - С. 23–29.

33.Московкина, А.В. Влияние психоэмоционального стресса на уровень андрогенов крови у девочек-подростков / А.В. Московкина, О.З. Пузикова, Ю.А. Петров // Главный врач Юга России. - 2022. - Т. 1, № 82. - С. 43–46.

34.Никитина, И.Л. К вопросу о некоторых особенностях физиологии и патологии развития в пубертате / И.Л. Никитина // Гинекология. - 2020. - № 3–4. - С. 9–13.

35.Ожирение и нарушения менструального цикла у девочек-подростков: есть ли взаимное влияние? / И.Л. Никитина, А.С. Лискина, И.А. Кельмансон, П.Н. Купцова // Медицинский совет. - 2024. - Т. 18, № 1. - С. 144–151.

36.Особенности ведения пациентов с гиперпролактинемией при объемных образованиях гипоталамо-гипофизарной области на примере клинического случая

/ Т.М. Фролова, С.Ю. Воротникова, А.С. Шутова [и др.] // FOCUS Эндокринология. - 2023. - Т. 4, № 4. - С. 64–69.

37.Паньшина, М.В. Стресс и фертильность. Возможности коррекции (литературный обзор материалов тульской научной школы) / М.В. Паньшина, К.А. Хадарцева // Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал. - 2017. - Т. 1. – С. 279-286.

38.Передовые технологии нейровизуализации / М.А. Пирадов, М.М. Танашян, М.В. Кротенкова [и др.] // Клиническая неврология. - 2015. - Т. 9, № 4. - С. 11–18.

39.Подзолкова, Н. М. Симптом, синдром, диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии / Н. М. Подзолкова, О. Л. Глазкова. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 736 с.

40.Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. N 1075н.-2. «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи несовершеннолетним при олигоменорее и аменорее», 2013.

41.Психогенные стресс-зависимые факторы и механизмы формирования нарушений менструальной функции / А.Д. Дели, А.Э. Каспарова, О. Г. Литовченко [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. - 2023. - Т. 16, № 1. - №1. - С. 64–73.

42. Психологические особенности девочек-подростков с олигоменорей и вторичной аменорей и и зависимость от уровней стресс-реализующих гормонов / Т. А. Начетова, Е. Э. Беляева, Н. А. Удовикова, Д. А. Кашкалда // Dermatoendocrinol. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 59–63.

43.Радиологические методы исследования в диагностике синдрома острых тазовых болей, вызванных гинекологической патологией / Ф. Тодуа, Л. Джваршеишвили, Г. Сванидзе [и др.] // Медицинская визуализация. - 2006. - Т. 6. - С. 107–112.

44.Роль мелатонина и ингибина В в патогенезе олигоменореи у девочек-подростков / В.О. Андреева, Т.Л. Боташева, А.Н. Рымашевский [и др.] // Pediatric and Adolescent Reproductive Health. - 2020. - Т. 16, № 3. - С. 56–63.

45. Роль функциональной МРТ в картировании сенсорных обонятельных зон головного мозга у добровольцев при различной подаче одоранта / А. В. Поздняков, В. А. Новиков, М. М. Гребенюк [и др.] // Визуализация в медицине. - 2020. - Т. 2, № 1. - С. 40–47.

46. Савельева, Г. М. Гинекология : национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова [и др.]. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 1008 с.

47. Сандакова, Е.А. Нормогонадотропные расстройства менструальной функции в репродуктивном периоде: клиническая лекция / Е.А. Сандакова, И. Г. Жуковская // Пермский медицинский журнал. - 2022. - Т. 39, № 6. – С. 38-53.

48. Сбережение населения России: проблемы, задачи, пути решения. Научный доклад / Под ред. академика РАН Б.Н. Порфирьева. – М.: Артик Принт, 2022. – 168 с.

49. Симаходский, А.С. Репродуктивное здоровье подростков: проблемы сохранения / А.С. Симаходский, М.Ф. Ипполитова // Российский педиатрический журнал. - 2019. - Т. 19, № 6. - С. 373–380.

50. Стресс зависимые нарушения менструального цикла / Б.А. Волель, А.А. Рагимова, Д.И. Бурчаков [и др.] // Гинекологическая эндокринология. - 2016. - Т. 18, № 6. - С. 8–13.

51. Структура гинекологических заболеваний и реализация репродуктивной функции у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса: проспективное исследование / И.В. Жуковец, О.Я. Лещенко, А.В. Аталян, Д.П. Подошвелев // Репродуктивное здоровье девочки. - 2018. - Т. 14, № 2. - С. 40–46.

52. Уварова, Е.В. Эффективное лечение разных форм синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков / Е.В. Уварова, Е.П. Хащенко, С.О. Кюрдзиди // Медицинский советник. - 2021. - Т. 21, № 2. - С. 56–60.

53. Уварова, Е.В. Эффективность и безопасность применения растительного лекарственного препарата Циклодинон® для лечения нарушений менструального цикла у девочек-подростков: обзор опыта клинического применения / Е.В.

Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2021. - Т. 17, № 2. - С. 51–64.

54. Физическая терапия в лечении девочек-подростков с первичной олигоменореей / Г.А. Геворкян, М.В. Ипатова, Е.В. Уварова [и др.] // *Акушерство и Гинекология: новости, мнения, обучение.* - 2020. - Т. 8, № 2. - С. 67–73.

55. Функциональная МРТ покоя в неврологии и психиатрии / Е.И. Кремнева, Д.О. Сеницын, Л.А. Добрынина [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* - 2022. - Т. 122, № 2. - С. 5–14.

56. Функциональная МРТ покоя. Общие вопросы и клиническое применение. / Т.А. Буккиева, Д.С. Чегина, А.Ю. Ефимцев [и др.] // *Russian Electronic Journal of Radiology.* - 2019. - Т. 9, № 2. - С. 150–170.

57. Чеботарева, Ю. Ю. Механизмы репродуктивных нарушений при первичной олигоменорее у девушек-подростков / И.Г. Елесина, Ю.Ю. Чеботарева, В.Г. Овсянников // *Проблемы женского здоровья.* - 2015. - №3. - С. 10-16.

58. Чеботарева, Ю.Ю. Роль стрессорных факторов в генезе олигоменореи у несовершеннолетних / Ю.Ю. Чеботарева, Ю.А. Петров // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* - 2021. - Т. 17, № 4. - С. 89–98.

59. A Component Based Noise Correction Method (CompCor) for BOLD and Perfusion Based fMRI / Y. Behzadi, K. Restom, J. Liau, T.T. Liu // *Neuroimage.* - 2007. - Vol. 37, N 1. - P. 90–101.

60. A default mode of brain function / M.E. Raichle, A. M. MacLeod, A. Z. Snyder [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* - 1996. – Vol. 98, N 2. – P. 676–682.

61. A preliminary study of association between adolescent estradiol level and dorsolateral prefrontal cortex activity during emotion regulation / Y. S. Chung, A. Poppe, S. Novotny [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* - 2019. - Vol. 109. - 104398

62. Altered functional connectivity of right inferior frontal gyrus subregions in bipolar disorder: a resting state fMRI study / L. Zhang, W. Li, L. Wang // *J Affect Disord.* - 2020. - Vol. 272. - P. 58–65.

63. Anatomy and white matter connections of the lateral occipital cortex / A.H. Palejwala, K. P. O'Connor, P. Pelargos // *Surg Radiol Anat.* – 2020. – Vol. 42, N 3. – P. 315-328.
64. Anticorrelations in resting state networks without global signal regression / X.J. Chai, A.N. Castañón, D. Ongür, S. Whitfield-Gabrieli // *Neuroimage.* - 2012. - Vol. 59, N 2. - P. 1420–1428.
65. Ashburner, J. A fast diffeomorphic image registration algorithm / J. Ashburner // *Neuroimage.* - 2007. - Vol. 38, N 1. - P. 95–113.
66. Ashburner, J. Unified segmentation / J. Ashburner, K. J. Friston // *Neuroimage.* - 2005. - Vol. 26, N 3. - P. 839–851.
67. Barth, C. Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods / C. Barth, A. Villringer, J. Sacher // *Front Neurosci.* - 2015. - Vol. 9, N 37.
68. Biswal, B. B. Resting state fMRI: A personal history / B. B. Biswal // *Neuroimage.* - 2012. - Vol. 62, N 2. - P. 938–944.
69. Brinton, R. D. Estrogen-induced plasticity from cells to circuits: predictions for cognitive function / R. D. Brinton // *Trends Pharmacol Sci.* - 2009. - Vol. 30, N 4. - P. 212–222.
70. Buckner, R. L. The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease / R. L. Buckner, J. R. Andrews-Hanna, D. L. Schacter // *Ann N Y Acad Sci.* - 2008. - Vol. 1124. - P. 1–38.
71. Catenaccio, E. Estrogen- and progesterone-mediated structural neuroplasticity in women: evidence from neuroimaging / E. Catenaccio, W. Mu, M. L. Lipton // *Brain Struct Funct.* - 2016. - Vol. 221, N 8. - P. 3845–3867.
72. Cheng, J. Director Field Analysis (DFA): Exploring Local White Matter Geometric Structure in Diffusion MRI / J. Cheng, P.J. Basser // *Med Image Anal.* - 2018. - Vol. 43. - P. 112–128.
73. Childs, P. Cardiovascular, hormonal, and emotional responses to the TSST in relation to sex and menstrual cycle phase / P. Childs, A. Dlugos, H. D. Wit // *Psychophysiology.* - 2010. - Vol. 47, N 3. - P. 550–559.

74.Choudhary, A. Adolescent Clinic—Need of the Era / A. Choudhary // Biosci Biotechnol Res Commun. - 2021. - Vol. 14, N 6. - P. 41–44.

75.Collins, R. S. Changes in mood, cognitive performance and appetite in the late luteal and follicular phases of the menstrual cycle in women with and without PMDD (premenstrual dysphoric disorder) / R. S. Collins, F. R. Levin, S. M. Evans // Horm Behav. - 2008. - Vol. 54, N 1. - P. 185–193.

76.Comasco, E. Neuroimaging the Menstrual Cycle and Premenstrual Dysphoric Disorder / E. Comasco, I. Sundström-Poromaa // Curr Psychiatry Rep. - 2015. - Vol. 17, N 10. - P. 77.

77.Committee opinion. Committee on Adolescent Health Care. Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign // Obstet Gynecol. - 2015. - Vol. 126, N 6. - P. 143-146.

78.Committee opinion. Committee on Adolescent Health Care. Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign // Obstet Gynecol. - 2015. - Vol. 126, N 6. - P. 143-146.

79. Cooke, B. M. Gonadal hormone modulation of dendrites in the mammalian CNS / B. M. Cooke, C. S. Woolley // J Neurobiol. - 2005. - Vol. 64, N 1. - P. 34–46.

80. Cortical morphometry and structural connectivity relate to executive function and estradiol level in healthy adolescents / T. Stoica, L. K. Knight, F. Naaz [et al.] // Brain Behav. - 2019. – Vol. 9, N 12. - e01413.

81.Crick, F. C. What is the function of the claustrum? / F. C. Crick, C. Koch // Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. - 2005. - Vol. 360, N 1458. - P. 1271–1279.

82.Cunningham, R. L. Androgen Receptors, Sex Behavior and Aggression / R. L. Cunningham, A. R. Lumia, M. Y. McGinnis // Neuroendocrinology. - 2012. - Vol. 96. - P. 131–140.

83.Current evaluation of amenorrhea / The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // Fertil Steril. - 2008. - Vol. 90, N 5. - P. 219-225.

84.Dadario, N. B. The functional role of the precuneus / N. B. Dadario, M. E. Sughrue // Brain. - 2023. - Vol. 146, N 9. – P. 3598–3607.

85. Dale, A. M. Human Brain Mapping / A. M. Dale, R. L. Buckner. – 1997. – Vol. 5. – P. 329-340.

86. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review / S. J. Broyd, C. Demanuele, S. Debener [et al.] // *Neurosci Biobehav Rev.* - 2009. - Vol. 33, N 3. - P. 279–296.

87. Depressive Rumination, the Default-Mode Network, and the Dark Matter of Clinical Neuroscience / J. P. Hamilton, M. Farmer, P. Fogelman, I. H. Gotlib // *Biol Psychiatry.* - 2015. – Vol. 78, N 4. – P. 224–230.

88. Differential menstrual cycle regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with premenstrual syndrome and controls / C.A. Roca, P. J. Schmidt, M. Altemus [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* - 2003. – Vol. 88, N 7. – P. 3057–3063.

89. Editorial: Effects of hormonal contraceptives on the brain / B. Pletzer, E. Comasco, E. Hidalgo-Lopez [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* - 2023. – Vol. 14. – P. 1129203.

90. Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: a systematic review / S. Toffoletto, R. Lanzenberger, M. Gingnell [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* - 2014. - Vol. 50. - P. 28–52.

91. Estradiol modulates functional brain organization during the menstrual cycle: An analysis of interhemispheric inhibition / S. Weis, M. Hausmann, B. Stoffers [et al.] // *Journal of Neuroscience.* - 2008. - Vol. 28, N 50. - P. 13401–13410.

92. Estradiol Promotes Purkinje Dendritic Growth, Spinogenesis, and Synaptogenesis During Neonatal Life by Inducing the Expression of BDNF / S. Haraguchi, K. Sasahara, H. Shikimi [et al.] // *Cerebellum.* – 2012. – Vol. 11, N 2. – P. 416-417.

93. From anatomy to function: the role of the somatosensory cortex in emotional regulation / E. Kropf, S. K. Syan, L. Minuzzi, B.N. Frey // *Braz J Psychiatry.* – 2019. – Vol. 41, N 3. – P. 261-269.

94. Functional and endocrine-metabolic oligomenorrhea: Proposal of a new diagnostic assessment tool for differential diagnosis in adolescence / S. Baggio, R. Di

Paola, S. Zaffagnini [et al.] // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. - 2019. - Vol. 32, N 2. - P. 135–142.

95. Functional Connectivity in the Motor Cortex of Resting Human Brain Using Echo-Planar MRI / B. Biswal, F. Z. Yetkin, V. M. Haughton, J. S. Hyde // *Magn Reson Med*. - 1995. - Vol. 34, N 4. - P. 537–541.

96. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / C. M. Gordon, K. E. Ackerman, S. L. Berga [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. - 2017. - Vol. 102, N 5. – P. 1413–1439.

97. Functional organization of the caudal part of the human superior parietal lobule / V. Sulpizio, P. Fattori, S. Pitzalis [et al.] // *Neurosci Biobehav Rev*. - 2023. – *Neurosci Biobehav Rev*. – 2023. – Vol. 153. – P. 105357.

98. Functional reorganization of brain networks across the human menstrual cycle / L. Pritschet, T. Santander, C. M. Taylor [et al.] // *Neuroimage*. - 2020. – Vol. 220. – P. 117091.

99. Garcia-Segura, L. M. Steroids and glial cell function / L. M. Garcia-Segura, R. C. Melcangi // *Glia*. - 2006. - Vol. 54, N 6. – P. 485–498.

100. Hallquist, M. N. The nuisance of nuisance regression: Spectral misspecification in a common approach to resting-state fMRI preprocessing reintroduces noise and obscures functional connectivity / M. N. Hallquist, K. Hwang, B. Luna // *Neuroimage*. - 2013. - Vol. 82. - P. 208–225.

101. Harsh, unpredictable childhood environments are associated with inferior frontal gyrus connectivity and binge eating tendencies in late adolescents / Y. Luo, M. Xiao, X. Chen [et al.] // *Appetite*. - 2024. – Vol. 195. – P. 107210.

102. Heuvel, M. P. van den, Rich-club organization of the human connectome / M. P. van den Heuvel, O. Sporns // *Journal of Neuroscience*. - 2011. – Vol. 31, N 44. – P. 15775–15786.

103. Higher prevalence of clinical cardiovascular comorbidities in postmenopausal women with self-reported premenopausal hirsutism and/or oligo-amenorrhea / F. V. Comim, C. S. Wippel, R. M. Copês [et al.] // *Dermatoendocrinol*. - 2017. - Vol. 9, N 1. - e1356517.

104. Hippocampal structural changes across the menstrual cycle / X. Protopopescu, T. Butler, H. Pan [et al.] // *Hippocampus*. - 2008. – Vol. 18, N 10. – P. 985–988.

105. How the brain connects in response to acute stress: A review at the human brain systems level / J. van Oort, I. Tendolkar, E. J. Hermans [et al.] // *Neurosci Biobehav Rev*. - 2017. – Vol. 83. – P. 281–297.

106. Human menstrual cycle variation in subcortical functional brain connectivity: a multimodal analysis approach / E. Hidalgo-Lopez, K. Mueller, T. Harris [et al.] // *Brain Struct Funct*. - 2020. – Vol. 225, N 2. – P. 591–605.

107. Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis / C. Kirschbaum, B. M. Kudielka, J. Gaab [et al.] // *Psychosom Med*. - 1999. – Vol. 61, N 2. – P. 154–162.

108. Increased Vasopressin and Adrenocorticotropin Responses to Stress in the Midluteal Phase of the Menstrual Cycle / M. Altemus, C. Roca, E. Galliven [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. - 2001. - Vol. 86, N 6. - P. 2525–2530.

109. Klein, D. A. Amenorrhea A Systematic Approach to Diagnosis and Management / D. A. Klein, S. L. Paradise, R. M. Reeder // *Am Fam Physician*. - 2019. - Vol. 100, N 1. – P. 39–48.

110. Li, K. Context-dependent dynamic functional connectivity alteration of lateral occipital cortex in schizophrenia / K. Li, S J. Aweeney, X. P. Hu // *Schizophr Res*. - 2020. - Vol. 220. – P. 201–209.

111. Loy, R. Autoradiographic localization of estradiol-binding neurons in the rat hippocampal formation and entorhinal cortex / R. Loy, J. L. Gerlach, B. S. McEwen // *Brain Res*. – 1988. – Vol. 467, N 2. – P. 245-251.

112. McEwen, B. S. Understanding the broad influence of sex hormones and sex differences in the brain / B. S. McEwen, T. A. Milner // *J Neurosci Res*. - 2017. – Vol. 95, N 1–2. – P. 24–39.

113. Menstrual Cycle Related Disorders / S.L. Berga, A. R. Genazzani, F. Naftolin, F. Petraglia. - Cham: Springer International Publishing, 2019. - 234p.

114. Menstrual cycle variations in gray matter volume, white matter volume and functional connectivity: critical impact on parietal lobe / T.J Meeker, D. S. Veldhuijzen, M. L. Keaser [et al.] // *Front Neurosci.* - 2020. – Vol. 14. – P. 594588.

115. Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI / J.D Power, A. Mitra, T.O. Laumann [et al.] // *Neuroimage.* - 2014. - Vol. 84. – P. 320–341.

116. Modeling geometric deformations in EPI time series / JL. Andersson, C. Hutton, J. Ashburner [et al.] // *Neuroimage.* - 2001. - Vol. 13, N 5. - P. 903–919.

117. Morfini, F. Functional connectivity MRI quality control procedures in CONN / F. Morfini, S. Whitfield-Gabrieli, A. Nieto-Castañón // *Front. Neurosci.* - 2023. – Vol. 17. – P. 1092125.

118. Movement-Related Effects in fMRI Time-Series / K. J. Friston, S. Williams, R. Howard [et al.] // *Magn Reson Med.* – 1996. – Vol. 35, N 3. – P. 346-355.

119. Neural mechanisms of acute stress and trait anxiety in adolescents / R. Corr, A. Pelletier-Baldelli, S. Glier [et al.] // *Neuroimage Clin.* - 2021. - Vol. 29. - 102543.

120. Neural mechanisms underlying changes in stress-sensitivity across the menstrual cycle / L. Ossewaarde, E. J. Hermans, G. A. van Wingen [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* - 2010. – Vol. 35, N 1. – P. 47–55.

121. Neurodevelopmental Trajectories of the Human Cerebral Cortex / P. Shaw, N.J. Kabani, J. P. Lerch [et al.] // *J Neurosci.* – 2008. – Vol. 28, N 14. – P. 3586-3594.

122. Neuroimaging the menstrual cycle: A multimodal systematic review / M. Dubol, C. N. Epperson, J. Sacher [et al.] // *Front Neuroendocrinol.* - 2021. – Vol. 60. - 100878.

123. Nieto-Castanon, A. Handbook of functional connectivity Magnetic Resonance Imaging methods in CONN / A. Nieto-Castanon. - Hilbert Press Copyright, 2020.

124. Nieto-Castanon, A. Preparing fMRI Data for Statistical Analysis / A. Nieto-Castanon // *Quantitative Biology.* – 2020. – <https://doi.org/10.48550/arXiv.2210.13564>

125. Oral contraceptive pill use and menstrual cycle phase are associated with altered resting state functional connectivity / N. Petersen, L.A. Kilpatrick, A. Goharзад, L. Cahill // *Neuroimage*. - 2014. – Vol. 90. – P. 24–32.

126. Ovarian hormones reduce the negative association between worry and cognitive control: A combined neural and behavioral investigation / S. R. Russman Block, K. L. Klump, A. M. Beltz // *Psychoneuroendocrinology*. - 2024. - Vol. 161. – P. 106947.

127. Park, H. J. Structural and functional brain networks: From connections to cognition / H. J. Park, K. Friston // *Science (1979)*. - 2013. – Vol. 342, N 6158. – P. 1238411.

128. Patricio, B.-P. Normal Menstrual Cycle / B.-P. Patricio, B.-G. Sergio // *Menstrual Cycle*. - 2019.

129. Peper, J. S. Sex steroids and the organization of the human brain / J. S. Peper, P. C. M. P. Koolschijn // *Journal of Neuroscience*. - 2012. - Vol. 32, N 20. – P. 6745–6746.

130. Phelps, E. A. Emotion and cognition: Insights from studies of the human amygdala / E. A. Phelps // *Annu Rev Psychol*. - 2006. – Vol. 57. – P. 27–53.

131. Pletzer, B. Sex and menstrual cycle influences on three aspects of attention / B. Pletzer, T. A. Harris, T. Ortner // *Physiol Behav*. - 2017. – Vol. 179. – P. 384–390.

132. Pletzer, B. Subcortical structural changes along the menstrual cycle: beyond the hippocampus / B. Pletzer, T. A. Harris, E. Hidalgo-Lopez // *Sci Rep*. - 2018. – Vol. 8, N 1. – P. 16042.

133. Progesterone mediates brain functional connectivity changes during the menstrual cycle-a pilot resting state MRI study / K. Arélin, K. Mueller, C. Barth [et al.] // *Front Neurosci*. - 2015. - Vol. 9, N. 44.

134. Progesterone receptors: Form and function in brain / R.D. Brinton, R.F. Thompson, M.R. Foy [et al.] // *Front Neuroendocrinol*. - 2008. - Vol. 29, N 2. - P. 313–339.

135. Progesterone shapes medial temporal lobe volume across the human menstrual cycle / C.M. Taylor, L. Pritschet, R. K. Olsen [et al.] // *Neuroimage*. - 2020. – Vol. 220. – P. 117125.

136. Progesterone, progestagens and the central nervous system / A. R. Genazzani, M. Stomati, A. Morittu [et al.] // *Hum Reprod*. - 2000. – Vol. 15, N 1. – P. 14–27.

137. Pubertal stage and brain anatomy in girls / R. E. Blanton, R. E. Cooney, J. Joormann [et al.] // *Neuroscience*. - 2012. - Vol. 217. - P. 105–112.

138. Resting-state activity and functional connectivity of insula and postcentral gyrus related to psychological resilience in female depressed patients: A preliminary study / Y. Wang, J. Huang, H. Zheng [et al.] // *J Affect Disord*. - 2024. - Vol. 352. - P. 509–516.

139. Resting-state functional MRI: Everything that nonexperts have always wanted to know / H. Lv, Z. Wang, E. Tong [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. - 2018. – Vol. 39, N 8. – P. 1390–1399.

140. Riaz, Y. Oligomenorrhea / Y. Riaz, U. Parekh // *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL), 2023.

141. Robakis, T. K. Hormonal Influences on Behavior / T. K. Robakis, N. L. Rasgon // *Reference Module in Biomedical Sciences*. - 2014. – P. 19.

142. Sakaki, M. How reward and emotional stimuli induce different reactions across the menstrual cycle / M. Sakaki, M. Mather // *Soc Personal Psychol Compass*. - 2012. - Vol. 6, N 1. – P. 1–17.

143. Seghier, M. L. Multiple functions of the angular gyrus at high temporal resolution / M. L. Seghier // *Brain Struct Funct*. – 2023. – Vol. 228, N 1. – P. 7-46.

144. Shaping of the Female Human Brain by Sex Hormones: A Review / E. Rehbein, J. Hornung, I. S. Poromaa, B. Derntl // *Neuroendocrinology*. - 2021. – Vol. 111, N 3. – P. 183–206.

145. Sisk, C. L. The neural basis of puberty and adolescence / C. L. Sisk, D. L. Foster // *Nat Neurosci*. - 2004. - Vol. 7, N 10. – P. 1040–1047.

146. Slice-timing effects and their correction in functional MRI / R. Sladky, K. J. Friston, J. Tröstl [et al.] // *Neuroimage*. - 2011. – Vol. 58, N 2. - P. 588–594.

147. Spatial Registration and Normalization of Images / K.J. Friston, J. Ashburner, C.D. Frith [et al.] // *Human Brain Mapping*. - 1995. – Vol. 2. – P. 2965-189.

148. Stress and the brain: Emotional support mediates the association between myelination in the right supramarginal gyrus and perceived chronic stress / Y. Guo, H. Wu, D. Dong [et al.] // *Neurobiol Stress*. - 2023. - Vol. 22. – P. 100511.

149. Tersman, Z. Cardiovascular Responses to Psychological and Physiological Stressors During the Menstrual Cycle / Z. Tersman, A. Collins, P. Eneroth // *Psychosom Med*. - 1991. - Vol. 53. – P. 185–197.

150. The brain under stress—A systematic review and activation likelihood estimation meta-analysis of changes in BOLD signal associated with acute stress exposure / G. Berretz, J. Packheiser, R. Kumsta [et al.] // *Neurosci Biobehav Rev*. - 2021. - Vol. 124. - P. 89–99.

151. The cycling brain: menstrual cycle related fluctuations in hippocampal and fronto-striatal activation and connectivity during cognitive tasks / B. Pletzer, T.-A. Harris, A. Scheuringer, E. Hidalgo-Lopez // *Neuropsychopharmacology*. - 2019. – Vol. 44, N 11. – P. 1867–1875.

152. The Impact of T1 Versus EPI Spatial Normalization Templates for fMRI Data Analyses / V.D. Calhoun, T.D. Wager, A. Krishnan [et al.] // *Hum Brain Mapp*. - 2017. - Vol. 38, N 11. - P. 5331-5342.

153. The impact of the human thalamus on brain-wide information processing / J.M Shine, L. D. Lewis, D. D. Garrett, K. Hwang // *Nat Rev Neurosci*. - 2023. – Vol. 24, N 7. – P. 416–430.

154. The influence of menstrual cycle and androstadienone on female stress reactions: An fMRI study / K. C.Chung, F. Peisen, L. Kogler [et al.] // *Front Hum Neurosci*. - 2016. - Vol. 10. - P. 44.

155. The menstrual cycle alters resting-state cortical activity: a magnetoencephalography study / R. Haraguchi, H. Hoshi, S. Ichikawa [et al.] // *Front Hum Neurosci*. – 2021. – Vol. 15. – P. 652789.

156. The Menstrual Cycle Modulates Whole-Brain Turbulent Dynamics / E.D. Filippi, C. Uribe, D.S. Avila-Varela [et al.] // *Front Neurosci.* – 2021. – Vol. 15. – P. 753820.

157. The Subcallosal Cingulate Gyrus in the Context of Major Depression / C. Hamani, H. Mayberg, S. Stone [et al.] // *Biol Psychiatry.* - 2011. - Vol. 69, N 4. - P. 301–308.

158. The thalamic functional gradient and its relationship to structural basis and cognitive relevance / S. Yang, Y. Meng, J. Li [et al.] // *Neuroimage.* - 2020. - Vol. 218. - P. 116960.

159. The Unique Fiber Anatomy of Middle Temporal Gyrus Default Mode Connectivity / R.G. Briggs, O. Tanglay, N.B. Daddario [et al.] // *Operative Neurosurgery.* - 2021. - Vol. 21, N 1. - P. 8–14.

160. Weis, S. Sex differences and menstrual cycle effects in cognitive and sensory resting state networks / S. Weis, S. Hodgetts, M. Hausmann [et al.] // *Brain Cogn.* - 2019. - Vol. 131. - P. 66–73.

161. Weiser, M. J. Estrogen receptor beta in the brain: From form to function / M. J. Weiser, C. D. Foradori, R. J. Handa // *Brain Res Rev.* - 2008. - Vol. 57, N 2. - P. 309–320.

162. Where is Cingulate Cortex? A Cross-Species View / S. van Heukelum, R.B. Mars, M. Guthrie [et al.] // *Trends Neurosci.* - 2020. - Vol. 43, N 5. – P. 285–299.

163. Whitfield-Gabrieli, S. Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks / S. Whitfield-Gabrieli, A. Nieto-Castanon // *Brain Connect.* - 2012. - Vol. 2, N 3. - P. 125–141.

164. Yvonne, M. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses / M. Yvonne // *Nat Rev Neurosci.* - 2009. - Vol. 10, N 6. - P. 397–409.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Список пациентов

N	№ И/б	ФИО	Год	N	№ И/б	ФИО	Год
1	115497/A22	Авд-а В.А.	2023	38	амб.32102/23	Аре-а И.В.	2023
2	43656/A21	Афа-а С.А.	2022	39	амб.32008/23	Бос-а С.А.	2023
3	80046/A18	Вор-а А.И.	2023	40	амб.32865/23	Вер-я С.А.	2022
4	83394/A22	Гон-ь В.И.	2023	41	амб.32933/23	Гай-я А.А.	2023
5	1005889/A19	Гри-ч О.М.	2022	42	амб.33103/23	Гал-а Р.И.	2023
6	38465/A21	Гри-о А.Н.	2022	43	амб.32694/23	Гур-а Е.А.	2023
7	22050/A23	Гут-к У.С.	2022	44	амб.33007/23	Жиг-а Е.Д.	2023
8	57312/A22	Дос-я Д.Л.	2023	45	амб.32306/23	Жук-а А.А.	2023
9	13365/A23	Ель-а Д.И.	2022	46	амб.33124/23	Зам-а О.А.	2023
10	63659/A22	Ени-а А.Р.	2023	47	амб.32185/23	Исх-а Э.А.	2023
11	7056/A23	Зор-а Е.С.	2022	48	амб.32116/23	Каб-а К.В.	2023
12	116945/A21	Ива-а В.В.	2022	49	амб.31583/23	Кал-а Д.А.	2022
13	76624/A23	Ижу-а Ю.С.	2022	50	амб.32351/23	Кан-а Е.Р.	2023
14	49361/A23	Кли-а С.Д.	2023	51	амб.32581/23	Коб-а М.С.	2023
15	22460/A23	Кру-я В.С.	2023	52	амб.31729/22	Кож-а В.С.	2022
16	80756/A22	Лип-я А.А.	2022	53	амб.33053/23	Кол-а Д.Д.	2023
17	72375/A22	Лих-а К.Е.	2023	54	амб.33013/23	Кол-а Э.А.	2023
18	96629/A23	Лун-а Т.А.	2022	55	амб.32072/23	Кон-а О.И.	2023
19	21392/A23	Мал-я О.Д.	2022	56	амб.32258/23	Кра-а Е.О.	2023
20	88620/A22	Мам-а К.С.	2022	57	амб.32084/23	Лук-а В.В.	2023
21	13798/A22	Пан-к Т.А.	2023	58	амб.33082/23	Мам-а Д.М.	2023
22	9100/A23	Пер-а А.С.	2022	59	амб.33201/23	Мос-а Е.А.	2023
23	18534/A23	Поп-а С.А.	2023	60	амб.33315/23	Нов-а А.И.	2023
24	75637/A22	Пше-х А.А.	2022	61	амб.33062/23	Нос-а К.Е.	2023
25	110127/A22	Рей-р М.В.	2022	62	амб.33119/23	Пар-а А.С.	2023
26	15064/A22	Ряб-а М.И.	2023	63	амб.32785/23	Пет-н Е.А.	2022
27	24264/A22	Ряб-а А.Д.	2023	64	амб.32409/23	Пог-я В.В.	2023
28	44248/A23	Сер-я А.С.	2022	65	амб.33217/23	Реу-к Е.Д.	2023
29	5817/A23	Син-а Д.М.	2023	66	амб.33004/23	Сас-а А.М.	2023
30	87496/A22	Смо-а Р.Е.	2022	67	амб.32196/23	Сив-а А.Д.	2023
31	32408/A21	Тан-а В.П.	2022	68	амб.32484/23	Сид-а А.А.	2023

32	87543/A21	Фил-а А.И.	2023	69	амб.33089/23	Сми-а С.В.	2023
33	87903/A22	Фил-а У.И.	2023	70	амб.32938/23	Сор-о А.Д.	2023
34	77452/A19	Хор-о А.А.	2022	71	амб.32869/23	Сок-а М.А.	2023
35	4367/A22	Чер-о К.М.	2023	72	амб.33145/23	Сох-ч С.С.	2023
36	амб.32421/23	Ани-а А.С.	2023	73	амб.33037/23	Туз-а С.В.	2023
37	амб.31874/22	Ант-а Л.А.	2022	74	амб.32982/23	Фро-а Д.А.	2023

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель главного врача по лечебной работе
ГБУЗ «Детский городской многопрофильный
клинический центр высоких медицинских
технологий им. К.А. Раухфуса»

к.м.н.



Алугишвили З.З.

Акт

о внедрении результатов научной работы в клиническую практику

1. **Наименование предложения:** усовершенствованная методика комплексной магнитно-резонансной томографии головного мозга у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла
2. **Краткая аннотация:** применение усовершенствованной методики комплексной магнитно-резонансной томографии головного мозга с использованием традиционных импульсных последовательностей, тонких срезов на хиазмально-селлярную область и функциональной МРТ у девочек с нарушениями менструального цикла позволяет определить структурные и функциональные изменения в виде усиления или ослабления различных зон головного мозга на основании гемодинамических изменений в состоянии покоя.
3. **Эффект от внедрения:** в результате выполнения комплексной МРТ головного мозга с применением методики функциональной МРТ в состоянии покоя получены данные о структурных и функциональных изменениях головного мозга у девочек с нарушениями менструального цикла.
4. **Место и время использования предложения:** отделение лучевой диагностики ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса»
5. **Форма внедрения:** разработана усовершенствованная методика комплексной магнитно-резонансной томографии головного мозга у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла
6. **Название темы научно-квалификационной работы (диссертации):** «Комплексная магнитно-резонансная томография в диагностике структурных и функциональных изменений головного мозга у девочек с олигоменореей»

Автор: Штенцель Р.Э. – аспирант кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Руководитель подразделения – базы внедрения:

Заведующий отделением лучевой диагностики ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса», врач-рентгенолог



Пиневская М.В.

26.04.2024



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России)
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2,
Тел.: (812)2950646,
E-mail: spb@spbm.ru; <http://www.spbm.ru>
ОКПО 01963226, ОГРН 1037804002389
ИНН/КПП 7802010020/780201001

УТВЕРЖДАЮ:
Проректор по лечебной работе федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доцент, к.м.н. _____ Ю.В. Петренко



«14» _____ 2024 года

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

в лечебно-диагностический процесс клиники и отделения функциональной и лучевой диагностики с кабинетами компьютерной томографии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации результатов научной работы кандидатской диссертации на тему: «Комплексная магнитно-резонансная томография в диагностике структурных и функциональных изменений головного мозга у девочек с олигоменореей» аспиранта Штенцель Регины Эдуардовны

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе:

главного врача клиники ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России: д.м.н., доцента Резника В.А.;

заведующего отделением функциональной и лучевой диагностики с кабинетами компьютерной томографии клиники, врача-рентгенолога: Малекова Д.А.;

Врача-рентгенолога отделения: к.м.н. Дубицкий Д.Л.;

Врача-рентгенолога отделения: Шевченко Е.Ю.,

удостоверяем, что результаты диссертационного исследования на тему: «Комплексная магнитно-резонансная томография в диагностике структурных и функциональных изменений головного мозга у девочек с олигоменореей» аспиранта Штенцель Регины Эдуардовны кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России внедрены в лечебно-диагностический процесс отделения функциональной и лучевой диагностики с кабинетами компьютерной томографии

Заведующий отделением функциональной и лучевой диагностики с кабинетами компьютерной томографии клиники, врач-рентгенолог:

Малеков Д.А.

Врач-рентгенолог отделения:

к.м.н. Дубицкий Д.Л.

Врач-рентгенолог отделения:

Шевченко Е.Ю.

Главный врач клиники
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России:

д.м.н., доцент Резник В.А.



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России)
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2,
Тел.: (812)2950646,
E-mail: spb@gpmu.org; <http://www.gpmu.org>
ОКПО 01963226, ОГРН 1037804002389
ИНН/КПП 7802010020/780201001

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по учебной работе
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

д.м.н. профессор

В.И. Орел



.....2024 года

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в учебный процесс кафедры современных методов диагностики и радиолучевой терапии им. профессора С.А. Рейнберга федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации результатов научной работы аспиранта Штенцель Регины Эдуардовны на тему: «Комплексная магнитно-резонансная томография в диагностике структурных и функциональных изменений головного мозга у девочек с олигоменореей»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе:

- заведующей кафедрой: д.м.н., доцент Рязанов В.В.
- профессор кафедры: д.м.н. Марченко Н.В.:

удостоверяем, что результаты диссертационного исследования на тему: «Комплексная магнитно-резонансная томография в диагностике структурных и функциональных изменений головного мозга у девочек с олигоменореей» Штенцель Регины Эдуардовны аспиранта кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России внедрены на кафедре современных методов диагностики и радиолучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России в лекцию «МРТ в диагностике изменений головного мозга при нарушениях менструального цикла», а также практическое занятие «Методики комплексной МРТ головного мозга при обследовании девочек с патологией менструального цикла»

Заведующий кафедрой
д.м.н., доцент

Рязанов В.В.

Профессор кафедры
д.м.н.

Марченко Н.В.

*Копии Рязанова В.В.
и Марченко Н.В. заверены*

Зам. начальника отдела кадров	<i>Е.Г. Носова</i>	Носова Е.Г.
15.04		2024



Акт о внедрении результатов научно-квалификационной работы

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Института медицинского образования
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
Пармон Е.В.

19.04.2014г.



**АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ
В ОБРАЗОВАТЕЛЬНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ**

1. Наименование предложения: проведение лекций, практических занятий и семинаров по теме: Магнитно-резонансная томография в диагностике функциональных и структурных изменений головного мозга при нарушениях менструального цикла.

2. Краткая аннотация: выполнение комплексной МРТ позволяет выявить структурные и функциональные изменения головного мозга у пациенток с нарушением менструального цикла, что наглядно демонстрирует связь между его нарушением и изменением функциональных связей головного мозга в состоянии покоя.

3. Эффект от внедрения: получение новых данных о применении комплексной магнитно-резонансной томографии в одновременном получении функциональных и структурных изменений головного мозга при нарушениях менструального цикла до и после лечения.

4. Место и время использования предложения: кафедра лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

5. Форма внедрения: внедрение результатов в образовательную деятельность.

6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): «Комплексная магнитно-резонансная томография в диагностике структурных и функциональных изменений головного мозга у девочек с олигоменореей»

Очный аспирант кафедры лучевой диагностики
и медицинской визуализации с клиникой ИМО
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Штенцель Р.Э.

Руководитель базы внедрения:

Профессор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с
клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
Д.м.н., профессор

Фокин В.А.

*Сомашванко
Делан Сергеевич Фокин*



Кераскич Г.А.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель Генерального директора по научной работе
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

19/04/2014г

АКТ
О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ
НАУЧНОЙ РАБОТЫ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

1. Наименование предложения: Разработка методики комплексной магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациенток с нарушениями менструального цикла
2. Краткая аннотация: Предоставление оптимизированной методики МРТ-протокола головного мозга при обследовании девочек с нарушениями менструального цикла, включающей использование традиционных импульсных последовательностей и функциональной МРТ покоя, методики, основанной на режиме BOLD («blood oxygenation level dependent»). Ее применение позволяет определить активацию различных зон головного мозга на основании гемодинамических изменений, возникающих в ответ на предъявление того или иного стимула или в покое.
3. Эффект от внедрения: Данные, полученные в результате настоящего исследования, позволяют получить одновременную информацию о структурных и функциональных изменениях головного мозга при нарушениях менструального цикла с построением кониетомы головного мозга до и после лечения.
4. Место и время использования предложения: Отделение магнитно-резонансной томографии Перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.
5. Форма внедрения: Разработана методика МРТ-протокола головного мозга у девочек с нарушениями менструального цикла.
6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): «Комплексная магнитно-резонансная томография в диагностике структурных и функциональных изменений головного мозга у девочек с олигоменореей»

Автор: Штенцель Р.Э. – очный аспирант
кафедры лучевой диагностики и медицинской
визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России

Руководитель подразделения – базы внедрения:
Заведующий отделением магнитно-резонансной
томографии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, врач-рентгенолог Рыжков А.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства" 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культура, д.4

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г.Соколова Федерального медико-биологического агентства»

В.П. Горелов

«25» 04 2024 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в лечебную работу результатов диссертационной работы

Штенцель Регины Эдуардовны

«Комплексная магнитно-резонансная томография в диагностике структурных и функциональных изменений головного мозга у девочек с олигоменореей»

1. Наименование научно-исследовательской работы: «Комплексная магнитно-резонансная томография в диагностике структурных и функциональных изменений головного мозга у девочек с олигоменореей».

2. Научный руководитель: д.м.н., проф. Труфанов Геннадий Евгеньевич, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела лучевой диагностики, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Исполнитель: Штенцель Регина Эдуардовна

3. Источники информации:

Штенцель Р.Э., Кохрендзе Н.А., Труфанов Г.Е., Кириллова Е.А., Шериев С.Р. «Нарушения менструального цикла у девочек-подростков: структура и роль лучевых методов исследования центральной нервной системы // репродуктивное здоровье детей и подростков. 2023, №1 (98);

Dekan, D. Evaluation of functional connectivity patterns of the brain in adolescent girls with oligomenorrhea using resting-state functional MRI / Shtentsel, R., Mashchenko, I., Kozlova, P. et al. // Abstracts of the 7th Congress of the European Society of Radiology's – online database for electronic scientific exhibits. – 2023;

Турчинская И.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике функциональных изменений головного мозга у девочек-подростков с нормальным менструальным циклом / Турчинская И.А., Штенцель Р.Э., Труфанов А.Г. // Международный научно-исследовательский журнал. – 2024. –№ 3 (141).

4. Результаты внедрены в практику работы врачей рентгеновского отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Северо-западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства» с 2024 года.

5. Эффективность внедрения: выполнение комплексной методики МРТ головного мозга девочкам с нарушениями менструального цикла, позволяет выявить как структурные, так и функциональные нарушения головного мозга. Выполнение данной методики позволяет оптимизировать диагностический процесс и маршрутизацию данной пациенток с нарушениями менструального цикла.

6. Оценка внедрения: результаты исследования заслуживают положительной оценки и могут быть использованы в практике работы врача-рентгенолога, врача-гинеколога/эндокринолога в лечебных учреждениях лечебно-профилактического профиля.

Заместитель главного врача по диагностическим службам, врач-рентгенолог, к.м.н., доцент В.С. Декан

СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова
Заместитель главного врача по диагностическим службам
В.С. Декан

Заведующий рентгеновским отделением, к.м.н., врач-рентгенолог А.С. Грищенко

Заведующий рентгеновским отделением
врач-рентгенолог КБ №122
ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА
А.С. Грищенко

«25» 04 2024 г.

