

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 577.1:618.1

БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРВИЧНОЙ ДИСМЕННОРЕИ

Патронова Е.К., Корнякова В.В.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск,

e-mail: bbk_2007@inbox.ru

Первичная дисменорея широко распространена среди женского населения и имеет большую медицинскую, социальную и экономическую значимость. Целью данного обзора литературы является анализ роли различных физиологически активных веществ в развитии первичной дисменореи, а также безопасности и эффективности некоторых видов фармакотерапии этого симптомокомплекса. В качестве материалов исследования послужили научные статьи, опубликованные за последние 10 лет. Поиск источников для данного обзора осуществляли с использованием платформы eLIBRARY.RU, баз данных PubMed, Scopus и Web of Science. В ходе обзора установлено, что первичная дисменорея является гормонозависимой патологией и представляет собой симптомокомплекс, возникающий незадолго до начала менструации, при отсутствии заболеваний органов малого таза. Главное ее проявление – это боль внизу живота. При выраженных болях женщины становятся временно нетрудоспособными, вынуждены пропускать занятия в учебных учреждениях, брать дополнительные дни отдыха на работе. В России, по данным клинических исследований последнего десятилетия, частота встречаемости первичной дисменореи колеблется от 43 до 90%. Этиология и патогенез первичной дисменореи сложны и обусловлены различными, в том числе биохимическими, нарушениями. По современным представлениям, в основе патогенеза лежит гиперпродукция простагландинов в эндо- и миометрии, возникающая вследствие колебаний в крови женских половых гормонов – эстрогенов и прогестерона. В заключении обобщены биохимические аспекты патогенеза первичной дисменореи, обоснована необходимость разработки стандартизированных тестов оценки менструальной боли, дана характеристика лекарственных препаратов, применяемых при первичной дисменорее.

Ключевые слова: первичная дисменорея, патогенез, простагландины, гиперпродукция, фармакотерапия, профилактика

THE BIOCHEMICAL ASPECTS OF PRIMARY DYSMENORRHEA

Patronova E.K., Kornyakova V.V.

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,

Omsk, e-mail: bbk_2007@inbox.ru

Primary dysmenorrhea is a highly prevalent condition among women, with significant medical, social, and economic implications. The aim of this literature review is to analyze the role of various physiologically active substances in the development of primary dysmenorrhea, as well as the safety and efficacy of certain pharmacotherapeutic approaches for managing this symptom complex. The research materials included scientific articles published over the past 10 years, sourced from platforms such as eLIBRARY.RU, PubMed, Scopus, and Web of Science. The review highlights that primary dysmenorrhea is a hormone-dependent condition characterized by a symptom complex that emerges shortly before menstruation in the absence of pelvic organ pathology. Its primary manifestation is lower abdominal pain, which can be severe enough to temporarily incapacitate women, leading to missed educational or work commitments and the need for additional days off. In Russia, clinical studies from the past decade report a prevalence of primary dysmenorrhea ranging from 43 to 90%. The etiology and pathogenesis of primary dysmenorrhea are complex and involve various biochemical disturbances. Current evidence suggests that the condition is driven by the overproduction of prostaglandins in the endometrium and myometrium, triggered by fluctuations in estrogen and progesterone levels. In conclusion, the review summarizes the biochemical aspects of primary dysmenorrhea pathogenesis, emphasizes the need for standardized tools to assess menstrual pain, and provides an overview of pharmacological treatments used for this condition.

Keywords: primary dysmenorrhea, pathogenesis, prostaglandins, hyperproduction, pharmacotherapy, prevention

Введение

Актуальность проблемы первичной дисменореи (ПД) на сегодняшний день определяется ее распространенностью среди женщин репродуктивного возраста, недостаточной изученностью патогенетических аспектов; несмотря на многочисленные достижения в области фундаментальных наук, клинической медицины и практического здравоохранения, ПД до сих пор остается значимой проблемой современной медицины, поскольку способствует ухудшению

качества жизни пациенток [1]. ПД приводит к временному снижению трудоспособности, ограничениям физической нагрузки и повседневной деятельности женщин, что, в свою очередь, приводит к экономическим потерям, что обуславливает и социально-экономическую значимость данной патологии [2].

По данным различных литературных источников, первичная дисменорея является одной из самых распространенных гинекологических патологий и встречается

у 43–90% женщин в детородном возрасте в России и не менее 50% женщин в США [3, 4]. Широкий диапазон показателей обусловлен отсутствием стандартизированных тестов оценки менструальной боли и субъективным мнением врачей при оценке болевых ощущений пациенток [5].

Период развития ПД имеет прямую пропорциональную зависимость от репродуктивного возраста и достигает своего максимума на пятом году (по некоторым данным, спустя 1–3 года) после менархе, когда увеличивается количество овуляторных циклов [6, 7]. Согласно данным зарубежных авторов, количество пропусков уроков в школах достигает от 10 до 20%, а количество нетрудоспособных дней в среднем составляет 1,3 в год, что приводит к потере около 600 млн трудовых часов каждый год [8].

Цель исследования – обзор и анализ современных представлений о биохимических аспектах первичной дисменореи и возможностях фармакотерапии.

Материалы и методы исследования

Поиск источников для написания литературного обзора осуществляли на платформе научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU, использовали библиографические базы PubMed, Scopus, и Web of Science. При отборе публикаций приоритет отдавали высокоцитируемым источникам.

Результаты исследования и их обсуждение

По определению большинства отечественных и зарубежных авторов, первичная дисменорея – это симптомокомплекс, возникающий за день или в первые дни начала овариально-менструального цикла, при отсутствии у женщины органической патологии органов малого таза. Диагноз ПД чаще ставят путем исключения. Основным клиническим признаком ПД, как было указано выше, является боль внизу живота, которая может иррадиировать в спину, прямую кишку или во внутреннюю поверхность бедра [9, 10].

Патогенез ПД: роль простагландинов

Важную роль в развитии первичной дисменореи, согласно современным представлениям, играет гиперпродукция преимущественно в эндо- и миометрии простагландинов – гормоноподобных биологически активных веществ [11, 12]. По химической природе простагландины являются окисленными производными арахидоновой и некоторых других ненасыщенных жирных кислот, содержащихся в фосфолипидных клеточных мембран. Арахидоно-

вая кислота высвобождается из мембраны при участии фермента фосфолипазы A_2 . Реакцию образования простагландинов из арахидоновой кислоты катализируют ферменты циклооксигеназы (ЦОГ). Ключевую роль в патогенезе ПД имеют E_2 и $F_{2\alpha}$ простагландины [13, 14]. Последние не являются медиаторами боли, они лишь сенсибилизируют ноцицептивные рецепторы, на которые воздействуют гистамин, брадикинин и серотонин [15, 16].

Простагландины E_2 и $F_{2\alpha}$ имеют одинаковую молекулярную массу и схожее строение, но обладают противоположным эффектом, за исключением общего для них усиления сократительной деятельности гладкой мускулатуры, в частности миометрия. Простагландин E_2 (от *ester* – эфир, с помощью которого был извлечен) обладает сосудорасширяющим действием, улучшает микроциркуляцию в тканях, способствует расщеплению коллагена за счет активизации протеолитических ферментов, что приводит к размягчению и расширению шейки матки. Простагландин $F_{2\alpha}$ (назван так за растворимость в фосфатном буфере), в свою очередь, обладает лютеолитическим действием – участвует в инволюции желтого тела, вызывает спазм кровеносных сосудов, провоцируя развитие ишемии функционального слоя эндометрия и дальнейшего отторжения от базального слоя [17].

Стимулируют продукцию простагландинов биологически активные вещества (брадикинин, ангиотензин, катехоламины), а также механическое повреждение клеток, ишемия; а ингибируют выработку прогестерона, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и глюкокортикоиды [18].

Особенности действия НПВС

НПВС в настоящее время активно применяются при ПД, обладая эффективностью в 70–80% случаев. Они снижают синтез простагландинов, блокируя выработку ЦОГ [9, 18].

Основные виды ЦОГ, вырабатываемые в организме человека:

1. ЦОГ-1. Ее синтез происходит перманентно. Она участвует в выработке защитной слизи желудка, регуляции тонуса гладкой мускулатуры внутренних органов, функционировании почек.

2. ЦОГ-2. Ее синтез происходит при воспалительной реакции. Участвует в выработке простагландинов [19].

Основной объем побочных эффектов (гастропатии, язвообразование, желудочно-кишечные геморрагии, нефротоксическое действие), связанных с приемом НПВС, возникает из-за неселективного ингибирования

ЦОГ (вместе с ЦОГ-2 полезной организму ЦОГ-1), свойственного подавляющему большинству препаратов данной группы [20, 21].

Согласно исследованию, проводимому ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, в котором оценивалась эффективность и безопасность применения НПВС при ПД, наилучшими показателями обладает нимесулид, являющийся селективным ингибитором ЦОГ-2 и потому являющийся наиболее безопасным препаратом антипростагландинового ряда [11, 12].

Порочный круг патогенеза ПД

К гиперпродукции простагландинов в конце лютеиновой фазы овариально-менструального цикла приводит целый комплекс факторов. Прежде всего, происходит инволюция желтого тела под действием простагландинов $F_{2\alpha}$. Железистые клетки атрофируются, резко снижается уровень концентрации прогестерона в крови.

В ответ на низкое содержание половых гормонов происходит высвобождение из лизосом и активация ферментов фосфолипазы A_2 и ЦОГ-2, что в свою очередь приводит к высвобождению из билипидного слоя мембран клеток эндометрия арахидоновой кислоты и выработки еще большего количества простагландинов (преимущественно $F_{2\alpha}$), вызывающих спазм спиралевидных артерий функционального слоя эндометрия. Из-за чрезмерной выработки простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$ происходит гипертонус гладкой мускулатуры матки, что приводит к повышению внутриматочного давления и способствует возникновению ишемии миометрия [14, 22].

Нарушение кровообращения в эндо- и миометрии провоцирует еще более активное образование простагландинов. Вместе с тем происходит накопление анаэробных метаболитов в клетках, высвобождение ионов Na^+ , K^+ и Ca^{2+} через ионные каналы, усиливается секреция брадикинина, гистамина и серотонина, воздействующих на болевые нервные окончания (ноцицепторы), что приводит к клиническим проявлениям первичной дисменореи, прежде всего ощущению боли. При менструации также повышается проницаемость клеточных мембран, что приводит к выходу вышеописанных физиологически активных веществ во внеклеточное пространство, откуда они разносятся с током крови по всему организму.

Таким образом, помимо развивающейся боли в области таза, появляются такие сопутствующие симптомы, как головная боль, усиление моторики пищеварительного тракта (в виде диареи, тошноты, рвоты),

субфебрилитет, боли в области сердца и тахикардия [23, 24].

Дополнительные факторы в патогенезе ПД

В ряде случаев применение препаратов антипростагландинового ряда при первичной дисменорее оказывается неэффективным. В современной литературе это явление объясняется участием в патогенезе ПД помимо простагландинов других биологически активных веществ: вазопрессина (антидиуретического гормона – АДГ), лейкотриенов, эстрогенов и витамина D.

Роль лейкотриенов

Лейкотриены, как и простагландины, относятся к группе эйкозаноидов, образуются из арахидоновой кислоты при участии фермента 5-липоксигеназы. По липоксигеназному пути метаболизма арахидоновой кислоты сначала образуется лейкотриен A_4 , отличающийся крайней нестабильностью. Затем под действием гидролазы нейтрофилов и моноцитов периферической крови происходит его превращение в лейкотриен B_4 , либо происходит конъюгация и образование лейкотриена C_4 . Дальнейшее превращение лейкотриенов в D_4 и E_4 происходит при участии ферментов, находящихся в тканях и циркулирующих в крови, [gamma]-глутамилтранспептидазой и дипептидазой соответственно. Основными местами синтеза лейкотриенов в организме женщины являются эндо- и миометрий, а также легкие, кожа. Также в эндометрии и гладкой мускулатуре матки находится большое количество лейкотриеновых рецепторов [25].

Лейкотриены C_4 , D_4 и E_4 называются цистеиниловыми, так как содержат цистеин. Они играют значимую роль в патогенезе ПД, вызывая вазоконстрикцию и спазм гладкой мускулатуры матки. Их участие подтверждается экспериментальными данными, согласно которым болевой синдром ПД снижался более чем в 2 раза при приеме монтелукаста – селективного ингибитора синтеза лейкотриена D_4 , при отсутствии эффекта от НПВС [22]. Несмотря на большой опыт применения таких препаратов за рубежом, в отечественной гинекологической практике они не распространены.

Роль вазопрессина

Антидиуретический гормон представляет собой пептид, включающий 9 аминокислот. Синтез АДГ происходит в гипоталамусе в виде прогормона – проАДГ. Далее в процессе транспортировки в нейрогипофиз происходит его гидролиз на зрелый гормон и белок нейрофизин.

По результатам проведенных исследований, у женщин с дисменореей концентрация вазопрессина во время менструации повышена. Его гиперпродукция связана с длительным хроническим стрессом, распространенным среди женщин в настоящее время (в среднем в 42–43 % случаев) [26]. При стрессе снижается уровень $[\gamma]$ -аминомасляной кислоты (ГАМК), которая является ингибитором вазопрессина. Вследствие повышенной выработки АДГ в организме женщины происходит задержка жидкости до 500–700 мл за счет увеличения ее реабсорбции в почках. Из-за застоя жидкости в органах малого таза происходит ухудшение оксигенации тканей, развиваются гипоксия и ишемия, которые запускают дальнейшую гиперпродукцию простагландинов [2, 27].

Роль витамина D (кальциферола)

К группе витамина D относятся 6 стероидов, но ключевую роль в человеческом организме играют 2 из них: витамин D₃ (холекальциферол) и витамин D₂ (эргокальциферол). Являясь кристаллами без цвета и запаха, они обладают термостабильностью, гидрофобностью, растворимостью в жирах, близки по химической структуре и имеют сходные этапы метаболизма. Витамин D₃ образуется в эпидермисе при ультрафиолетовом излучении из 7-дегидрохолестерола. Витамин D₂ (эргокальциферол) поступает в организм извне с пищей [28].

По данным некоторых литературных источников, витамин D регулирует высвобождение арахидоновой кислоты и ингибирует ЦОГ-2, тем самым препятствует синтезу простагландинов, преимущественно E₂. Проведенные исследования показали, что прием витамина D существенно снижает болевые ощущения при ПД [28].

Роль эстрогенов

Согласно гормональной теории ПД, циклооксигеназный путь превращения арахидоновой кислоты в простагландины регулируется половыми гормонами: эстрогеном в фолликулярной фазе цикла и прогестероном в секреторной. Так, по мнению некоторых авторов, овуляция является ключевым фактором, индуцирующим развитие дисменореи [29]. Эта теория подкрепляется данными о периоде возникновения ПД у девочек-подростков – спустя 1–3 года после наступления менархе, когда увеличивается число овуляторных циклов [4, 30]. Нельзя рассматривать эту теорию как самостоятельную, так как нередко ПД развивается при относительно низком уровне эстроге-

нов и высоком уровне прогестерона, а также при нормальных концентрациях этих гормонов [31, 32].

Однако существует ряд исследований, раскрывающих стимулирующее влияние эстрогенов на фосфолипазу A₂ и ЦОГ-2, сократительную деятельность миометрия [1, 6]. Прогестерон обладает противоположным действием: снижает сократительную активность гладкой мускулатуры матки, а также активирует фермент 15-гидроксипростагландиндегидрогеназу, который превращает простагландины в неактивные метаболиты [33].

Таким образом, при гиперпродукции эстрогенов (относительной эстрогении) и недостаточном количестве прогестерона может развиваться дисменорея. При таком механизме развития дисменореи эффективной оказывается гормональная терапия – прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК), подавляющих овуляцию [33]. Ановуляция обеспечивает снижение гормональных колебаний и секреции простагландинов [34, 35].

Краткая характеристика КОК

КОК – препараты, содержащие синтетические аналоги половых гормонов. В настоящее время существует несколько поколений КОК, однако с целью лечения дисменореи применяются препараты последнего, четвертого поколения. К ним относятся гибридные гестагены, ярким представителем которых является дроспиренон, являющийся производным 17 α -спиролактона и, по сравнению с другими гестагенами, обладающий фармакодинамическими свойствами натурального прогестерона. Дроспиренон в цикле лечения повышает уровень прогестерона, а также, снижая активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, способствует выведению избытка воды и электролитов из организма, играющих роль в патогенезе ПД [32, 36].

Заключение

Из приведенного выше следует, что наибольшее значение в патогенезе первичной дисменореи имеют тканевые гормоны простагландины, гиперпродукция которых вызывается резкими колебаниями половых гормонов, возникающими в предменструальном периоде. Синтез простагландинов также регулируется холекальциферолом и зависит от степени ишемии слизистой и мышечной оболочек матки. Развитию ишемии способствуют биологически активные вещества: лейкотриены и вазопрессин.

Высокая распространенность ПД среди женщин и значительное снижение качества

жизни при данной патологии обуславливают ее медицинскую и социально-экономическую значимость. Особое внимание следует уделить диагностике ПД, учитывая широкий диапазон получаемых статистических данных о распространенности патологии. Ощущается необходимость разработки оценочных тестов менструальной боли и сопутствующих симптомов.

Важным вопросом в настоящее время остается проводимая при ПД фармакотерапия, ее обоснованность, безопасность и эффективность. По данным, представленным в данном обзоре литературы, в 70–80% случаев эффективны препараты антипростагландинового ряда – НПВС, однако большинство из них, в связи с неселективным угнетением выработки ЦОГ, обладают широким спектром нежелательных эффектов, а также в ряде случаев не устраняют симптомы болезни.

Большой эффективностью в отношении купирования симптомов ПД обладают оральные контрацептивы, подавляющие овуляцию и гормональные колебания, впрочем, имеющие ряд серьезных побочных эффектов. За рубежом в лечении первичной дисменореи также успешно применяются антилейкотриеновые препараты, не распространенные, к сожалению, в отечественной гинекологической практике. Поэтому каждой женщине, страдающей ПД, необходим индивидуальный план лечения, назначенный на основе дополнительных исследований. Отдельное внимание следует уделять первичной профилактике ПД у девочек-подростков, заключающейся, прежде всего, в проведении санитарно-просветительской работы в школах и вторичной профилактике ПД у женщин.

Список литературы

1. Геворгян А.П., Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Арслanian К.Н. Первичная дисменорея девочек-подростков как предиктор развития недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Проблемы репродукции. 2017. № 3. С. 77–85. DOI: 10.17116/repro201723377-85.
2. Алексеева И.В., Абрамова А.Ю., Перцов С.С. Ноцицептивная чувствительность в условиях стрессорных воздействий // Российский журнал боли. 2022. № 3 (20). С. 42–51. DOI: 10.17116/pain20222003142.
3. Олина А.А., Метелева Т.А. Дисменорея. Как улучшить качество жизни? // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. 2021. № 4 (1). С. 46–52. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-46-52.
4. Исенова С.Ш., Сапаралиева А.М., Абдыкалыкова Б.И. Современный взгляд на эпидемиологию, медико-социальную значимость, причины и механизм развития дисменореи (обзор литературы) // Вестник КазНМУ. 2020. № 2. С. 18–23.
5. Acheampong K., Baffour-Awuah D., Ganu D., Appiah S., Pan X., Kamina A., Liu A. Prevalence and predictors of dysmenorrhea, its effect, and coping mechanisms among adolescents in Shai Osudoku District, Ghana // Obstetrics Gynecology. 2019. № 19 (1). P. 126–133. DOI: 10.1155/2019/5834159.
6. Сибирская Е.В., Филатова М.А., Рапопорт К.С. Современный взгляд на этиологию и патогенез первичной дисменореи // Эффективная фармакотерапия. 2023. № 19 (37). С. 54–57. DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-37-54-57.
7. Чеботарева Ю.Ю., Петров Ю.А. Патогенетическое обоснование применения комбинированного препарата с анальгетическим действием для купирования болевого синдрома при первичной дисменорее // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. 2022. № 5 (2). С. 146–152. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-146-152.
8. Armour M., Parry K., Manohar N., Holmes K., Ferfolja T., Curry C., MacMillan F., Smith C. The prevalence and academic impact of dysmenorrhea in 21,573 young women: a systematic review and meta-analysis // Womens Health (Larchmt). 2019. № 28 (8). P. 1161–1171. DOI: 10.1089/jwh.2018.7615.
9. Дикке Г.Б. Первичная дисменорея. Динамика научных взглядов и восприятие женщинами // Фарматека. 2022. № 6 (29). С. 10–21. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.6.10-21.
10. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залеская С.А. Первичная дисменорея: стратегия и тактика лечения // Гинекология. 2018. № 20 (1). С. 31–34. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.31-34.
11. Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р., Мгерян А.Н. Дисменорея с позиций доказательной медицины // Consilium medicum. 2014. № 6 (16). С. 83–87.
12. Буралкина Н.А., Каткова А.С., Киселева И.А. Дисменорея: патогенетическое обоснование фармакотерапии // Медицинский совет. 2018. № 7. С. 23–26. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-7-23-26.
13. Ferries-Rowe E., Corey E., Archer J.S. Primary dysmenorrhea: diagnosis and therapy // Obstetrics Gynecology. 2020. № 136 (5). P. 1047–1058. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004096.
14. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Чушков Ю.И., Николец А.Д., Бабуринов Д.В. Современные представления об этиопатогенезе, клинике и терапии дисменореи // Медицинский совет. 2017. № 9. С. 112–115. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-2-112-115.
15. Буралкина Н.А., Батырова З.К., Кумыкова З.Х. Возможности терапии первичной дисменореи у молодых женщин. Клинический случай // Гинекология. 2021. № 3 (23). С. 267–269. DOI: 10.26442/20795696.2021.3.200933.
16. Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н. Простагландины и антипростагландины в патогенезе возникновения и лечении первичной дисменореи // Гинекология. 2017. № 4 (19). С. 4–9.
17. Duman N.B., Yildirim F., Vural G. Risk factors for primary dysmenorrhea and the effect of complementary and alternative treatment methods: sample from Corum, Turkey // International Journal of Health Sciences. 2022. № 16 (3). P. 35–43.
18. Буралкина Н.А., Борисенко М.Ю., Латыпова Н.Х. Патогенетический подход к лечению пациенток с первичной дисменореей // Акушерство и гинекология. 2016. № 8. С. 112–115. DOI: 10.18565/aig.2016.8.112-115.
19. Nie W., Xu P., Hao C., Chen Y., Yin Y., Wang L. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics for primary dysmenorrhea: A network meta-analysis // Medicine (Baltimore). 2020. № 99. P. 81–88. DOI: 10.1097/MD.00000000000019881.
20. Дядык А.И., Куглер Т.Е. Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов // Consilium medicum. 2017. № 19 (12). С. 94–99. DOI: 10.26442/2075-1753_19.12.94-99.
21. Feng X., Wang X. Comparison of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with primary dysmenorrhea: a network meta-analysis // Molecular Pain. 2018. № 14. P. 134–140. DOI: 10.1177/1744806918770320.
22. Fujiwara H., Konno R., Netsu S., Odagiri S., Taneichi A., Takamizawa S., Ohwada M., Suzuki M. Efficacy of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of dysmenorrhea: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study // The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2010. № 148 (2). P. 195–198. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2009.10.030.

23. Кузнецова И.В. Роль воспаления в происхождении дисменореи и возможность ее терапии с помощью нестероидных противовоспалительных средств // Эффективная фармакотерапия. 2019. № 13 (15). С. 18–24. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-13-18-24.
24. Lundström V., Gréen K. Endogenous levels of prostaglandin F2alpha and its main metabolites in plasma and endometrium of normal and dysmenorrheic women // *Obstetrics Gynecology*. 2018. № 130 (6). P. 640–646. DOI: 10.1016/0002-9378(78)90320-4.
25. Пересадка О.А. Концепция дисменореи и современные лечебные подходы: опыт применения спазмалгона // *Репродуктивное здоровье*. 2016. № 6 (45). С. 403–410. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-146-152.
26. Мамедов М.Н., Сушкова Л.Т., Исаков Р.В., Куценко В.А., Драпкина О.М. Оценка уровня хронического стресса во взрослой популяции Владимирской области // *Российский кардиологический журнал*. 2023. № 28 (11). С. 125–130. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5643.
27. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Титова Ю.А. Вазопрессин: неклассические эффекты и роль в патогенезе ассоциированных с возрастом заболеваний // *Эффективная фармакотерапия*. 2015. № 26. С. 38–50.
28. Moini A., Ebrahimi T., Shirzad N., Hosseini R., Radfar M., Bandarian F., Jafari-Adli S., Qorbani M., Hemmatabadi M. The effect of vitamin D on primary dysmenorrhea with vitamin D deficiency: a randomized double-blind controlled clinical trial // *Gynecological Endocrinology*. 2016. № 2 (6). P. 502–505. DOI: 10.3109/09513590.2015.1136617.
29. Akman A.O., Bozdogan G., Pehlivan Türk-Kizilkan M., Akgul S., Derman O., Kanbur N. Menstrual cycle pain is independent of ovulation in adolescents with primary dysmenorrhea // *Pediatric and adolescent gynecology*. 2021. № 34 (5). P. 635–642. DOI: 10.1016/j.jpag.2021.04.001.
30. Seidman L.C., Brennan K.M., Rapkin A.J., Payne L.A. Rates of anovulation in adolescents and young adults with moderate to severe primary dysmenorrhea and those without primary dysmenorrhea // *Pediatric and adolescent gynecology*. 2018. № 31 (2). P. 94–101. DOI: 10.1016/j.jpag.2017.09.014.
31. Лебедев В.А., Пашков В.М., Игнатко И.В., Кузьмина Т.Е. Выбор метода терапии первичной дисменореи // *Трудный пациент*. 2020. № 1–2 (18). С. 6–11. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10001.
32. Momoeda M., Kondo M., Elliesen J., Yasuda M., Yamamoto S., Harada T. Efficacy and safety of a flexible extended regimen of ethinylestradiol/drospirenone for the treatment of dysmenorrhea: a multicenter, randomized, open-label, active-controlled study // *Womens Health*. 2017. № 9. P. 295–305. DOI: 10.2147/IJWH.S134576.
33. Schroll J.B., Black A.Y., Farquhar C., Chen I. Combined oral contraceptive pill for primary dysmenorrhea // *Cochrane Library*. 2023. № 7. P. 13–23. DOI: 10.1002/14651858.CD002120.pub4.
34. Унанян А.Л., Никонец А.Д., Аминова Л.Н., Алимов В.А., Чушков Ю.В., Шукина А.В., Кудрина Е.А., Бабурин Д.В. Неконтрацептивные эффекты комбинированных оральных контрацептивов: преимущества и риски применения // *Гинекология*. 2017. № 19 (2). С. 69–74.
35. Grandi G., Napolitano A., Xholli A., Tirelli A., Carlo C., Cagnacci A. Effect of oral contraceptives containing estradiol and norgestrel acetate or ethinyl-estradiol and chlormadinone acetate on primary dysmenorrhea // *Gynecological Endocrinology*. 2015. № 31 (10). P. 774–778. DOI: 10.3109/09513590.2015.1063118.
36. Адамян Л.В., Ярмолинская М.И. Стратегия «5 П» современной контрацепции // *Проблемы репродукции*. 2024. № 1 (30). С. 122–134. DOI: 10.17116/repro202430011122.