

УДК 618.176

<https://doi.org/10.52420/umj.25.4.175><https://elibrary.ru/FPSXQB>

Основы патофизиологии гипогонадотропной аменореи: обзор литературы

Инна Вадимовна Лаврентьева^{1✉}, Ольга Валентиновна Прохорова¹,
Наталья Маратовна Милыева¹, Татьяна Анатольевна Обоскалова¹

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ lavr6607@bk.ru

Аннотация

Введение. Гипогонадотропная аменорея (ГА) является распространенной причиной отсутствия менструации у девочек-подростков и молодых женщин. В ее основе лежит нарушение нейроэндокринно-метаболического механизма, регулирующего репродуктивный цикл в женском организме, в связи со сложным сочетанным действием различных социальных, экологических, алиментарных и психологических факторов. Точные механизмы, лежащие в основе патофизиологии ГА и являющиеся базой для формирования долгосрочных последствий этой патологии, сложны, и их изучение продолжается.

Цель работы. Проведение научного анализа отечественных и зарубежных публикаций, посвященных проблеме гипогонадотропной аменореи, на примере функциональной гипоталамической аменореи для обобщения современного понимания ее патофизиологических механизмов и обсуждения клинической значимости и потенциального практического применения этих открытий.

Материалы и методы. Был проведен поиск и анализ научных публикаций в открытых электронных базах данных: PubMed, eLibrary.ru за период с 2015 по 2025 гг.

Результаты и обсуждение. Гипогонадотропная аменорея представляет собой сложную нейроэндокринную патологию с рядом серьезных последствий для здоровья женского организма, затрагивающих не только состояние репродуктивной системы, но и здоровье костно-мышечной, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, а также метаболизма организма подростка в целом.

Заключение. Глубокое понимание и анализ патогенетических механизмов развития и клинко-биологических последствий гипогонадотропной аменореи на примере функциональной гипоталамической аменореи имеет решающее значение для практикующего врача-гинеколога в аспекте предотвращения долгосрочных последствий гипогонадотропии для соматического и репродуктивного здоровья.

Ключевые слова: аменорея, гипогонадотропная, функциональная гипоталамическая аменорея, менструальный цикл, подростки

Конфликт интересов. Т. А. Обоскалова — член редакционной коллегии «Уральского медицинского журнала»; не принимала участие в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. Остальные авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Основы патофизиологии гипогонадотропной аменореи: обзор литературы / И. В. Лаврентьева, О. В. Прохорова, Н. М. Милыева, Т. А. Обоскалова // Уральский медицинский журнал. 2026. Т. 25, № 4. С. 175–191. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.4.175>. EDN: <https://elibrary.ru/FPSXQB>.

Pathophysiology Fundamentals Of Hypogonadotropic Amenorrhea: A Literature Review

Inna V. Lavrentieva^{1✉}, Olga V. Prokhorova¹, Natalia M. Milyaeva¹, Tatyana A. Oboskalova¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ lavr6607@bk.ru

Abstract

Background. Hypogonadotropic amenorrhea (HA) is a common cause of menstrual absence in adolescent girls and young women. It is based on a violation of the neuroendocrine-metabolic mechanism that regulates the reproductive cycle in the female body, due to the complex combined action of various social, environmental, nutritional and psychological factors. The exact mechanisms underlying the pathophysiology of GA are complex, and their study is ongoing.

The aim of the study. Conducting a scientific analysis of domestic and foreign publications devoted to the problem of hypogonadotropic amenorrhea, using the example of functional hypothalamic amenorrhea to summarize the current understanding of its pathophysiological mechanisms and discuss the clinical significance and potential practical application of these findings.

Materials and methods. A search and analysis of scientific publications in open electronic databases was carried out PubMed, eLibrary for the period from 2015 to 2025.

Results and discussion. Hypogonadotropic amenorrhea is a complex neuroendocrine pathology with a number of serious consequences for the health of the female body, affecting not only the state of the reproductive system, but also the health of the musculoskeletal, cardiovascular and central nervous systems, as well as the metabolism of the adolescent body as a whole.

Conclusion. Deep understanding and analysis of the pathogenetic mechanisms of development and the clinical and biological consequences of hypogonadotropic amenorrhea using the example of functional hypothalamic amenorrhea is crucial for a practicing gynecologist in terms of preventing long-term consequences for somatic and reproductive health.

Keywords: amenorrhea, hypogonadotropic, functional hypothalamic amenorrhea, menstrual cycle, adolescents

Conflict of interest. T. A. Oboskalova is a member of the editorial board of the Ural Medical Journal; she did not participate in the review and examination of the material, nor in the decision to publish it. The other authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

For citation: Lavrentieva IV, Prokhorova OV, Milyaeva NM, Oboskalova TA. Pathophysiology Fundamentals of Hypogonadotropic Amenorrhea: a Literature Review. *Ural Medical Journal*. 2026;25(4):175–191. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.25.4.175>. EDN: <https://elibrary.ru/FPSXQB>.

© Лаврентьева И. В., Прохорова О. В., Милыева Н. М., Обоскалова Т. А., 2026

© Lavrentieva IV, Prokhorova OV, Milyaeva NM, Oboskalova TA., 2026

Список сокращений

ГА — гипогонадотропная аменорея
ГГЯ — гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось
ГнРГ — гипоталамический гонадотропин-рилизинг гормон
ИМТ — индекс массы тела
ЛГ — лютеинизирующий гормон
НМЦ — нарушение менструального цикла
РПП — расстройства пищевого поведения
ФГА — функциональная гипоталамическая аменорея
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
KISS1 — кисспептин 1 (англ. kisspeptin 1)

Введение

Нарушения менструального цикла представляют собой распространенный вариант патологии репродуктивной системы в подростковом возрасте, особенно в первые 2–3 года

после менархе. Большинство случаев аменореи у такой категории пациенток вызваны дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси (ГГЯ), которая является основным регулятором синтеза женских половых гормонов — эстрогена и прогестерона. Функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА) представляет собой наиболее характерную форму гипогонадотропной аменореи (ГА) у подростков, составляя у этой когорты пациенток более трети случаев вторичной аменореи. Это состояние возникает в результате нарушений пульсирующей секреции гонадотропин-высвобождающего гормона на уровне гипоталамуса, что, в свою очередь, нарушает секрецию гонадотропинов. Причинами ФГА являются психосоциальный стресс, расстройства пищевого поведения (РПП) и/или чрезмерные физические нагрузки. Однако, часто у пациенток отмечается сочетание нескольких этиологических факторов с возможной ролью генетической или эпигенетической предрасположенности. Существование органических причин гипогонадотропной аменореи — синдром Калмана, опухоли в гипоталамо-гипофизарной области и др. — создает необходимость проведения комплексного обследования пациенток с этим диагнозом. Особое значение имеет психологический статус девочек с ГА, что обуславливает особый подход к консультированию юных пациенток и их законных представителей. В то же время, перспектива реализации репродуктивной функции такими пациентками находится в прямой зависимости от их образа жизни — пищевого поведения, уровня физических нагрузок, режима труда и отдыха, что не всегда поддается коррекции.

В настоящей статье обобщается современное понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе ГА на примере ФГА, что позволит разработать эффективные стратегии профилактики, ранней диагностики и лечения этого состояния у подростков.

Цель — проведение научного анализа отечественных и зарубежных публикаций, посвященных проблеме гипогонадотропной аменореи, на примере функциональной гипоталамической аменореи для обобщения современного понимания ее патогенетических механизмов и обсуждения клинической значимости и потенциального практического применения этих открытий.

Материалы и методы

Поиск и систематический анализ научных публикаций проводился в декабре 2025 г. в электронных базах данных PubMed, eLibrary.ru за период с 2015 по 2025 гг. и адаптировался для каждой базы данных по мере необходимости. Стратегия поиска включала медицинские предметные рубрики и ключевые слова для следующих областей интереса: 1) аменорея/гипогонадотропная аменорея/функциональная гипоталамическая аменорея; 2) психология/психическое здоровье; 3) костная ткань/остеопения; 4) сосуды/эндотелий сосудов.

Критерии включения были следующими: диагноз ГА на основе действующих критериев; исследования, опубликованные в рецензируемых изданиях; исследования, использующие аналитический дизайн (т.е., наблюдательное исследование с контрольной или сравнительной группой); исследования, посвященные патогенетическим, метаболическим и психологическим аспектам, с использованием стандартизированных и валидированных инструментов клинической и лабораторной диагностики и медицинской статистики. Критериями исключения были: интервенционные исследования; неэмпирические исследования (например, описания клинических случаев, комментарии, обзоры, тезисы докладов на конференциях или письма); исследования, не затрагивающие патогенетические, метаболические и психологические аспекты ГА; отсутствие доступа к полному тексту публикации.

Результаты и обсуждение

Нормальное функционирование ГГЯ оси играет ключевую роль в регуляции работы репродуктивной системы женщины и всего ее организма в целом. Гонадотропины, а именно лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), секретируются гонадотрофами (или базофильными клетками второго типа) — клетками аденогипофиза в результате пульсирующей стимуляции гипоталамическим гонадотропин-рилизинг гормоном (ГнРГ).

Известно, что активность гипоталамических нейронов ГнРГ, число которых составляет несколько сотен, синхронизирована для запуска коротких эпизодов секреции ГнРГ, длящихся несколько минут и происходящих один раз каждые 1–8 часов в течение цикла. Быстрые импульсы ГнРГ (более одного импульса в час) способствуют секреции ЛГ, тогда как более медленные импульсы способствуют секреции ФСГ. Во время овуляторных циклов увеличение частоты импульсов выброса ГнРГ в фолликулярной фазе ведет к синтезу ЛГ до пиковых значений, тогда как после овуляции уровень половых стероидов вызывает замедление импульсной секреции ГнРГ, способствуя синтезу ФСГ. Таким образом, изменение частоты стимуляции гонадотропинов ГнРГ является одним из механизмов, участвующих в их дифференциальной секреции во время овуляторных циклов. Сниженная секреция ГнРГ приводит к уровням ЛГ и ФСГ, недостаточным для поддержания полноценного фолликулогенеза и нормальной овуляторной функции яичников, что закономерно влечет за собой возникновение дефицита эстрогенов [1].

ФГА является наиболее распространенной причиной первичной и вторичной аменореи у девочек-подростков, как физиологический субстрат отсутствия менструации практически в каждом третьем случае и приводя к формированию клинически значимого дефицита эстрогенов и его последствиям у молодых женщин в репродуктивном периоде [2]. Клинически ФГА проявляется отсутствием менструаций в течение 6 месяцев при ранее нерегулярном менструальном цикле или отсутствием менструаций в течение 3 месяцев при ранее регулярном менструальном цикле в сочетании с низким или нормальным уровнем гонадотропинов и симптомами гипоестрогении при отсутствии органических причин. Согласно результатам различных исследований, среди девочек-подростков распространенность ФГА составляет приблизительно 15–48 % от всех диагнозов вторичной аменореи, однако следует учитывать, что этот показатель в ряде случаев может быть несколько занижен из-за сложности дифференциальной диагностики различных вариантов патологии ГГЯ оси в период полового созревания [3, 4].

Патофизиологические основы ФГА

ФГА возникает в результате подавления гипоталамического контроля репродуктивной оси, что приводит к прекращению менструаций при отсутствии органической причины. В этом процессе принимают участие физические, психологические и метаболические стрессоры, действие которых вызывает нарушение пульсирующей секреции ГнРГ гипоталамуса и, следовательно, ухудшает функцию ГГЯ оси [5]. В контроле функционирования ГГЯ оси участвует целый ряд различных нейромедиаторов, действующих в центральной нервной системе, главным среди них является кисспептин [6].

Гипоталамический нейропептид кисспептин, кодируемый геном кисспептин 1 (англ. kisspeptin 1, *KISS1*) у человека и секретирующийся преимущественно в преоптической области и в дугообразном ядре гипоталамуса, является ключевым компонентом генерации импульсов ГнРГ, строго регулируя его пульсирующую секрецию, и, как следствие, ниже-

жащую репродуктивную ось в женском организме, включая синтез ЛГ. Такие биологические эффекты осуществляются с участием популяции нейронов KNDy¹ [7]. Еще в 2003 г. основополагающие результаты двух исследований показали, что инактивирующие варианты гена рецептора кистепептина приводят к врожденному гипогонадотропному гипогонадизму и нарушению работы ГГЯ оси [8, 9]. Позже было обнаружено, что эти экспрессирующие кистепептин нейроны в инфундибулярном ядре (дугообразном ядре у животных) совместно экспрессируют нейрокинин В и регулируют функцию нейронов ГнРГ, таким образом, вероятно, представляя собой генератор импульсов ГнРГ [10, 11].

Известно, что кистепептин — единственный элемент нейрогормональной системы, ответственный за взаимодействие между репродуктивной системой и энергетическим состоянием организма, что играет критически значимую роль при формировании у пациентки ГА. Эта гипотеза подтверждается исследованиями А. Волфе и др. (англ. A. Wolfe et al.) 2021 г., показавшими, что ограничение калорийности из-за снижения потребления пищи, например, при ФГА, приводит к снижению экспрессии кистепептина в гипоталамусе. В результате этих изменений происходит утрата способности нейронов к активной пульсирующей секреции ГнРГ и последующему выбросу ЛГ [12–14]. В исследовании, проведенном учеными Центра подростковой медицины (Афины, Греция), было выявлено, что у подростков с нервной анорексией и аменореей наблюдается отрицательная корреляция между концентрацией кистепептина в сыворотке крови и индексом массы тела (ИМТ) [15]. При этом уровни кистепептина в сыворотке крови положительно коррелировали с массой тела, ИМТ и жировой массой в организме здоровых молодых девушек.

Возникающая при ФГА гипоестрогения оказывает глубокое влияние на многие системы организма, включая сердечно-сосудистую, опорно-двигательную, психологическую и репродуктивную. ФГА часто сопровождается адаптивными изменениями, такими как функциональный гипоталамический гипотиреоз и гипоталамическая гиперкортизолемиа в ответ на состояние дефицита энергии и психоэмоциональный стресс [16, 17]. Кроме того, пациентки, испытывающие длительные периоды ГА, продолжающиеся несколько месяцев или лет, сообщают о более высоких показателях сексуальной дисфункции, депрессии и тревожности по сравнению с молодыми женщинами с нормальным менструальным циклом [18].

Звенья патогенеза ФГА включают в себя не только гипоестрогению, но и снижение уровня лептина и инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке крови пациенток. Вырабатываемый жировой тканью гормон лептин был идентифицирован как один из таких критически важных факторов, передающих информацию о доступности энергии на периферии центральной гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, чтобы обеспечить достаточное количество энергии для удовлетворения высоких энергетических потребностей млекопитающих в процессе размножения [19]. Лептин представляет собой ключевой гормон энергетического гомеостаза и нейроэндокринной функции, играет вспомогательную роль в инициации полового созревания и имеет решающее значение в патогенезе репродуктивной дисфункции при ряде заболеваний, связанных с энергетическим дисбалансом [20]. Будучи гормоном, вырабатываемым адипоцитами, лептин функционирует как афферентный сигнал в петле отрицательной обратной связи, поддерживающей гомеостатический контроль массы жировой ткани. Уровень лептина снижается во время голодания и вызывает в организме адаптивные реакции, суммарный эффект которых заключается в снижении расхода энергии, что ведет к прекращению менструации, формированию резистентности

¹ KNDy — нейроны системы кистепептина, нейрокинаина В и динарфина (англ. kisspeptin, neurokinin B, and dynorphin).

к инсулину, нейроэндокринной и иммунной дисфункции. Важно отметить, что влияние лептина на высвобождение ГнРГ гипоталамусом не является прямым, поскольку нейроны, секретирующие ГнРГ, не экспрессируют рецепторы для этого адипокина. Центральная роль лептина в репродукции, по-видимому, опосредуется другими пептидами, включая касспептин [21, 22].

Основными факторами, предрасполагающими к ФГА, являются негативные энергетические состояния с потерей веса, например, при нервной анорексии, или без потери веса (но с низким содержанием жира в организме), например, у тренирующихся спортсменов, а также клинически выраженный психологический стресс [22, 23].

Психосоциальный стресс и функциональная гипоталамическая аменорея

ФГА часто проявляется в подростковом возрасте, чувствительном этапе развития, когда гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось и гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось еще находятся в стадии созревания. Воздействие стресса на ранних стадиях подросткового возраста может повысить уязвимость к репродуктивной функции за счет подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [23, 24]. Исследования характеристик психоэмоционального статуса подростков с ФГА показали, что степень подавления функции яичников прямо пропорциональна тяжести психологической уязвимости к стрессорам, при этом такие пациентки проявляют особую восприимчивость к обычным жизненным событиям, имеют ограничительные РПП, депрессивные черты и психосоматические расстройства [25, 26]. В клиническом руководстве Европейского общества эндокринологии и Американского общества репродуктивной медицины по диагностике и лечению ФГА (2017) утверждается, что различные виды стрессовых воздействий или любые жизненные события, которые женщины воспринимают как травматические и/или стрессовые переживания, могут спровоцировать заболевание. В этом контексте было определено, что ФГА является вариантом своеобразного соматического расстройства, вызванного стрессом [27]. Другие исследования последних десятилетий также связывают социальные и психологические события, такие как потеря беременности, разлука с семьей в детстве и трудности в межличностных отношениях, с вторичной аменореей. Эти данные свидетельствуют о том, что стресс, вызванный неблагоприятными жизненными событиями, может негативно влиять на репродуктивную функцию [28, 29].

Характеристики психоэмоционального статуса пациенток с ФГА включают в себя высокий уровень перфекционизма, т. е. беспокойство по поводу потенциальных ошибок и завышенные требования к личным стандартам внешности и поведения, а также высокую потребность в социальном одобрении в сочетании с большей озабоченностью суждениями и оценками окружающих. Также у таких пациенток возможно наличие признаков гиперактивации функции вегетативной нервной системы в состоянии покоя, избыточная психо-вегетативная реакция на стрессорные триггеры и симптомы психологического дистресса (тревога и соматические жалобы, депрессивное и раздражительное настроение, обсессивно-компульсивные черты). Было достоверно показано, что уровень стресса, о котором сообщают сами респонденты, коррелирует с нейроэндокринными изменениями, такими как гиперкортизолемиа и вегетативная дисфункция [30].

Расстройства пищевого поведения и ФГА

Хорошо известно, что репродуктивная функция у женщин регулируется состоянием энергетических запасов организма, а дисбаланс энергетического гомеостаза, варьирую-

щийся от кахексии до патологического ожирения, часто связан с различной степенью нарушения репродуктивной функции. В 1974 г. Фриш и Мак Артур (Центр демографических исследований Гарвардского университета) дали научное обоснование тезису о том, что для овуляции и регулярного менструального цикла у женщин необходим минимальный уровень жировой ткани в организме [31]. Их исследования показали, что процент жировой ткани в организме должен достигать «критического порога» в 17 % для наступления менархе, и что вторичная аменорея может возникнуть, если процент жировой ткани в организме падает ниже 22 %. Однако последующие научные работы опровергли эту гипотезу, показав, что у спортсменок с низким содержанием жировой ткани в организме часто отмечается регулярный менструальный цикл [32].

Крайняя степень недостатка жиров в организме молодой девушки сопровождается все чаще встречающимися в современном социуме РПП, представляющие собой системные и длительные изменения поведения, связанные с повышенной психологической и соматической заболеваемостью, которые не только ухудшают физическое здоровье, но и изменяют психосоциальное функционирование пациенток. Ключевую роль в возникновении и поддержании РПП играют нарушенное отношение к весу и форме собственного тела, а также к еде. За последние 20 лет число пациенток с различными вариантами РПП увеличилось более чем в два раза, это связано не только с изменением характеристик привычной пищевой среды в обществе, но и изменением социально приветствуемых и даже навязываемых современным социумом стандартов женской красоты. Было выделено несколько факторов, которые отражают психический статус девушек с нарушением менструальной функции на фоне дефицита массы тела: негативная оценка тела, застенчивость, избегание, перфекционизм, социальная тревога. Кроме того, негативная оценка собственного тела сочетается с чувством некомпетентности; недоверие к окружающим идет вместе с желанием быть идеальной, а также с низкой эффективностью в поступках. Высокий уровень тревожности сочетается с обвинениями в свой адрес, а перфекционизм направлен не только на себя, но и на окружающих. Эти девушки испытывают постоянное чувство тревоги, связанной с ситуациями обучения и самовыражения. В большей степени, нарушения пищевого поведения у девушек с НМЦ связаны с негативным отношением к своему телу. Помимо этого, нарушения пищевого поведения связаны с тревогой в отношениях с родителями и склонностью к вегетативному реагированию, а также с ожиданием негативной оценки от окружающих в случае несоответствия их ожиданиям [33–37].

В настоящее время в мировых диагностических системах признаны шесть основных расстройств питания: нервная анорексия (тяжелое психическое РПП, которое проявляется сознательным и жестким ограничением в еде), нервная булимия (РПП, при котором приступы сильного переедания сменяются попытками избавиться от съеденной пищи), компульсивное переедание (повторяющиеся приступы переедания без сопутствующего компенсаторного поведения), избегающе-ограничительное расстройство приема пищи (наличие ограничительного режима питания без сопутствующей дисморфофобии), пикацизм (употребление в пищу неорганических объектов) и руминация (спонтанная регургитация съеденной недавно или накануне пищей, пережевывание ее и повторное проглатывание или сплевывание) [38].

Поведение девушек-подростков и молодых женщин, придерживающихся низкокалорийной диеты, в ряде случаев, представляет собой легкую форму РПП. Соблюдение диеты у этой категории пациенток в большинстве случаев является временным и обратимым со-

стоянием, не имеющим долгосрочных последствий. Однако в ряде случаев у молодых девушек, соблюдающих диету, развиваются симптомы и поведение, характерные для РПП [39].

В основе ограничительного пищевого поведения у пациенток с ФГА лежат страх потери контроля над своим весом, игнорирование советов по набору веса или сопротивление набору веса. К симптомам, заслуживающим пристального внимания врачей в этом случае, относятся прием пищи втайне от других людей, озабоченность процессом еды, ее формой, внешним видом или весом, желание иметь совершенно пустой желудок. Также эти пациентки характеризуются чрезмерной озабоченностью весом и формой тела или явным искажением образа собственного тела. Низкая самооценка и перфекционизм как базовые характеристики личности пациенток такой категории могут играть доминирующую роль в развитии и поддержании у них дисфункционального пищевого поведения [40].

Нарушение менструальной функции может наблюдаться как у подростков, так и у взрослых женщин, страдающих РПП [41, 42]. При этом риск нарушений менструального цикла увеличивается с уменьшением калорийности рациона и продолжительности дефицита энергии. Клинико-социальная значимость этой проблемы обусловлена также тем, что только каждый четвертый подросток с РПП получает соответствующее лечение [43, 44]. При этом было показано, что пациентки с РПП, начавшими до наступления менструации, подвержены особому риску длительной аменореи, несмотря на проводимую реабилитацию веса, а достижение и поддержание целевого веса в диапазоне от 15-го до 20-го перцентиля ИМТ имеет доказанное благоприятное воздействие для возобновления менструаций в течение 12 месяцев [45, 46]. Именно по этой причине врачу любой специальности, занимающийся оценкой той или иной системы организма подростка, необходимо регулярно интересоваться их пищевыми привычками как частью общей оценки состояния здоровья.

Чрезмерные физические нагрузки и ФГА

Известно, что у молодых женщин, занимающихся различными видами спорта, особенно на профессиональном уровне, частота нарушений менструального цикла выше, чем у остальных девушек и женщин в целом [47, 48]. Высокие физические нагрузки и недостаточное восстановление, а также длительное недостаточное питание и психологический стресс являются потенциальными факторами, вызывающими дисбаланс в нейроэндокринном процессе, связанном с ГГЯ осью. При этом в целом ряде случаев интенсивные тренировки и отрицательный энергетический баланс, например у профессиональных гимнасток, задерживают наступление полового созревания, воздействуя на ГГЯ ось и приводя к более позднему началу периода полового созревания [49].

Распространенность ФГА у спортсменок варьируется в зависимости от вида деятельности, продолжительности и интенсивности, при этом наибольшая распространенность отмечается в так называемых «эстетических» видах спорта, а также видах состязаний, связанных с выносливостью и выступлениями в разных весовых категориях. В этом случае наиболее уязвимой группой девушек являются профессиональные спортсменки, танцовщицы, балерины, которые находятся под давлением необходимости соблюдать жесткую диету и поддерживать низкий вес тела [50]. Такая ситуация может привести к эпизодам компульсивного переедания с одной стороны, и множеству действий, направленных на предотвращение переедания у молодых женщин, вынужденных поддерживать вес ниже среднего, с другой стороны. Симптомы РПП у спортсменок и балерин поддерживаются сложным взаимодействием между социокультурным давлением на личность девушки, диктующим необходимость придерживаться низкого веса. В тоже время, им свойственна тревожность по поводу име-

ющихся спортивных достижений и негативной самооценкой будущих профессиональных успехов.

В 1992 г. Американский колледж спортивной медицины впервые ввел термин «триада спортсменок» — феномен, обозначающий совокупность трех клинических состояний: нарушение менструального цикла (НМЦ), низкую доступность энергии (с РПП или без него) и снижение минеральной плотности костной ткани. Научный подход был пересмотрен и несколько обновлен в 2007 г. и в настоящее время включает спектр дисфункций, связанных с недостаточным потреблением энергии из пищи, что приводит к энергетическому дефициту, ГА и остеопении [51, 52]. Современная медицинская наука рассматривает ФГА у пациенток с повышенными физическими нагрузками в контексте существования целой плеяды патофизиологических состояний, таких как повышенный риск травм опорно-двигательного аппарата, стрессовые переломы, аномальный липидный профиль, эндотелиальная дисфункция, потенциальная необратимая потеря костной массы, депрессия, тревожность, низкая самооценка и даже повышенная смертность [53]. На фоне повышенных физических нагрузок в рамках гипогонадотропного состояния организма подростка возможно формирование различных вариантов гипоменструального синдрома, например, более короткие и менее регулярные месячные циклы, а также более короткие и чаще безболезненные менструальные кровотечения по сравнению с контрольной группой [54].

Проведенный в 2022 г. исследователями из Университета Масарика (Чешская Республика) систематический обзор публикаций по распространенности нарушений менструального цикла у спортсменок различных видов спорта в базах данных Web of Science и PubMed подтвердил данные литературы о более высокой распространенности нарушений менструального цикла в гимнастике и дисциплинах, требующих выносливости [55]. Было выяснено, что суммарная распространенность нарушений менструального цикла среди обследованных пациенток варьировалась от 0 % до 61 %. При объединении данных по дисциплинам наибольший удельный вес первичной аменореи был обнаружен при занятиях художественной гимнастикой (25 %), футболом (20 %) и плаванием (19 %); вторичной аменореи — в велоспорте (56 %), триатлоне (40 %) и художественной гимнастике (31 %). Распространенность олигоменореи оказалась максимальной при занятиях боксом (55 %), художественной (44 %) и спортивной гимнастикой (32 %). Таким образом, представленные данные литературы указывают на риск развития НМЦ у девушек, занимающихся спортивными дисциплинами, требующими выносливости или особой физической эстетики.

Генетические аспекты ФГА

Современная медицинская наука рассматривает ФГА как многофакторное заболевание, возникающее в результате сочетания генетической предрасположенности, действия факторов окружающей среды и эпигенетических изменений, влияющих на организм пациентки [56]. В этом контексте ведущей является гипотеза о существовании индивидуальной изменчивости реакции на стрессовые воздействия и последующем подавлении ГГЯ оси при ФГА. В журнале *Lancet* было опубликовано исследование, проведенное еще в 1978 г., которое продемонстрировало формирование разных вариантов гипоменструального синдрома у спортсменок и пациенток, не занимавшихся спортом, при воздействии абсолютно идентичных физических нагрузок [57]. В результате было выдвинуто предположение о том, что адаптации репродуктивной оси к стрессовым условиям может способствовать изменчивость генов, контролирующая развитие и/или функцию нейронов ГнРГ. У женщин с ФГА были обнаружены редкие варианты генов, кодирующих белки, необходимые для развития, дифференци-

ровки и миграции нейронов, секретирующих ГнРГ, а также для секреции и действия ГнРГ, и связанных с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом, что предполагает влияние возникшей мутации на повышение восприимчивости женщин к стрессовым факторам.

Состояние костной ткани и ФГА

Темпы и динамика остеогенеза в подростковом возрасте имеют решающее значение для здоровья костно-мышечной системы в целом, так как до 90 % пиковой костной массы организма достигается к концу полового созревания [58]. Подростковый возраст представляет собой период интенсивного костного метаболизма, когда уровни остеосинтеза и резорбции костной ткани достигают физиологического пика. В раннем подростковом возрасте эстрадиол стимулирует продольный рост костей, повышая активность остеобластов и способствуя апоптозу остеокластов. По мере повышения уровня эстрадиола в позднем подростковом возрасте его роль смещается в сторону содействия закрытию эпифизарной пластинки. Также эстрадиол действует непосредственно на хондроциты зоны роста, ускоряя их созревание и увеличивая экспрессию рецептора эстрогена- α , что приводит к прекращению образования хряща в зоне роста [59]. Эти метаболические процессы на протяжении всего периода полового созревания сложно регулируются не только балансом гонадных гормонов, но и гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 [60].

Одним из наиболее важных и потенциально долгосрочных негативных последствий ФГА является нарушение костного гомеостаза. Известно, что нормальный уровень эстрогенов имеет решающее значение для нормального накопления костной массы в подростковом возрасте, а возникшая и длительно существующая гипоестрогения в этот период может привести к дефициту достижения пиковой костной массы с долгосрочными последствиями для здоровья скелета [61]. Дефицит эстрогена ускоряет резорбцию костной ткани, нарушая функцию остеобластов и устраняя ингибирующее действие эстрогена на остеокласты, создавая дисбаланс в ремоделировании костной ткани, который способствует чистой потере костной массы, вызывая остеопению и повышая риск переломов [62]. Помимо дефицита эстрогена, ФГА связана с целым каскадом дополнительных нейроэндокринных и метаболических изменений в организме девушки, некоторые из которых являются адаптивными, но при этом при совокупном действии значимо нарушают костный гомеостаз [63].

Особую проблему представляют девушки, занимающиеся физической нагрузкой и спортом. Низкая доступность энергии — несоответствие между потреблением энергии пищи и энергией, необходимой для покрытия затрат на физические упражнения, что приводит к неоптимальной энергии для других физиологических функций в организме, включая поддержание гормонального здоровья. В свою очередь, дефицит эстрогенов снижает адаптацию к тренировкам. Низкая доступность энергии может быть адаптируемой, т.е. краткосрочной и сопровождается доброкачественным или даже благотворным воздействием на здоровье и производительность физических нагрузок, или проблематичной, т.е. длительной и/или тяжелой и сопровождается негативными последствиями для здоровья. Некоторые виды спорта, такие как художественная гимнастика, фигурное катание, обязывают спортсменов держать массу тела на определенном уровне. В индивидуальном плане, такое ограничение веса может быть в рамках нормы, но для большинства девушек такой дефицит энергии приводит к замедлению гормональных процессов. В результате была сформирована триада спортсмена: дефицит энергии питания, дефицит плотности костной ткани, повышенный травматизм. В результате многих наблюдений за менструальным циклом у спортсменов, были сделаны выводы, что нарушение менструальной функции в виде оли-

гоменореи и аменореи можно считать маркером снижения спортивных показателей и повышения травматизма в результате снижения минеральной плотности костной ткани [64].

Метаболизм, и как следствие, функциональное состояние костной ткани находятся в тесных и многофакторных связях с обменом жировой ткани. Региональные жировые депо, такие как подкожный, висцеральный и костномозговой жир, участвуют в регуляции костной массы при крайних состояниях питания, таких как ожирение и выраженный дефицит массы тела. Жировая ткань является источником синтеза ряда гормонов, цитокинов и воспалительных факторов, которые модулируют множество биологических функций и имеют специфические различия в экспрессии генов [65, 66]. Белки, потенциально защищающие организм от возникновения и развития остеопороза, такие как адипонектин, имеют более низкий уровень экспрессии в висцеральной жировой ткани, чем в подкожной жировой ткани. Лептин, гормон, регулирующий насыщение, который вырабатывается адипоцитами, способствует дифференцировке остеобластов и влияет на резорбцию костной ткани, также предположительно менее распространен в висцеральной ткани. Аналогично, известно, что экспрессия ароматазы, которая превращает андроген в эстроген и приводит к снижению активности остеокластов, ниже в висцеральных адипоцитах [67].

Низкая масса тела и недавняя потеря веса являются хорошо известными факторами риска остеопороза и переломов, при этом большинство современных исследований выявили положительную связь между массой тела или ИМТ и костной массой. Эстрогены обладают антирезорбтивным действием на структуры костной ткани, а также стимулируют дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в направлении активации остеобластогенеза и снижения активности адипогенеза. Гипоэстрогения, лежащая в основе патогенеза ФГА, закономерно ведет к снижению минеральной плотности костной ткани, включая уменьшение площади и толщины кортикального слоя трубчатых костей у данной категории пациенток [68, 69]. В конечном итоге это приводит к двукратному увеличению риска переломов у женщин с ФГА по сравнению со здоровыми женщинами с нормальным менструальным циклом [70].

Гипоталамическая аменорея и эндотелиальная дисфункция

Одним из последствий ФГА для здоровья женщин является эндотелиальная дисфункция, которая является доклиническим маркером сердечно-сосудистых заболеваний [71]. Известно, что функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и уровень эстрогенной насыщенности женского организма находятся в тесной взаимосвязи. Благоприятное воздействие эстрогенов на структуру и функцию сосудов опосредуется стимулируемой ими быстрой активацией эндотелиальной синтазы оксида азота, приводящей к выработке атеропротекторного, способствующего ангиогенезу и вазодилатации вещества — оксида азота [72, 73]. Мощные антиатерогенные свойства эстрогенов реализуются за счет так называемых «липидных» и «нелипидных» механизмов. Эстрогены вызывают благоприятные изменения уровня сывороточных липидов и липопротеинов, частично за счет повышения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности и снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и липопротеина. Нелипидные механизмы действия эстрогенов включают в себя снижение инсулинорезистентности, уровня фибриногена в сыворотке, фактора VII и ингибитора активатора плазминогена-1. Более того, эстрогены поддерживают целостность эндотелиальных клеток, снижают экспрессию молекул адгезии, понижают системное артериальное давление, способствуют вазодилатации, уменьшают агрегацию тромбоцитов, ингибируют пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов, обладают мощными ан-

тиоксидантными и антагонистическими свойствами в отношении кальция, подавляют адренергические реакции и снижают реактивность тромбоцитов и моноцитов. Кроме того, сама по себе работа сердечно-сосудистой системы претерпевала определенные изменения. Так, например, уровень как систолического, так и диастолического давления женщин с вторичной аменореей был ниже возрастной нормы. Показатели сердечного ритма сдвигались в сторону стойкой брадикардии, которая сопровождалась симптомами вегетативных нарушений: тошнота, головокружение, потемнение в глазах, шум в ушах и др. [74, 75].

Большинство исследований свидетельствует о постепенном ухудшении функции эндотелия, повышении уровня липопротеинов низкой и очень низкой плотности, снижении уровня циркулирующих нитратов и нитритов, а также активации процессов перекисного окисления липидов у спортсменок с ФГА, при этом данные процессы находятся в прямой зависимости от длительности существования нарушения менструального цикла [76, 77]. При изучении ряда других публикаций следует сделать вывод о том, что связь между ФГА и долгосрочным сердечно-сосудистым здоровьем неоднозначна, но существуют эпидемиологические данные и исследования на приматах, подтверждающие гипотезу о том, что даже незначительные нарушения овуляции у молодых женщин могут ускорить развитие ишемической болезни сердца [78].

Заключение

Многофакторность развития ГА обуславливает необходимость пристального внимания к становлению менструального цикла у подростков. Так как причиной ГА может быть и органические изменения структуры регулирующих центров головного мозга, то диагностика должна включать инструментальные методы обследования. Выявление структурных изменений головного мозга объясняет необходимость длительной заместительной терапии эстрогенами.

Своевременное назначение заместительной гормональной терапии имеет первостепенное значение для предотвращения неблагоприятных последствий для плотности костной ткани, профиля сердечно-сосудистого риска, психологического благополучия и фертильности. Углубленное понимание патологической основы ФГА не только позволит реализовать междисциплинарный путь диагностического поиска к ведению таких молодых женщин, но и поможет в реализации адекватного и своевременного лечения и может привести к разработке новых терапевтических подходов.

Понимание нейробиологических механизмов, лежащих в основе ФГА, требует интеграции молекулярных, клеточных и нейронных подходов в практику врачей акушеров-гинекологов, что в перспективе закономерно приведет к преодолению существующего разрыва между результатами фундаментальных исследований и их клиническим применением.

Список источников/References

1. Shufelt CL, Torbati T, Dutra E. Hypothalamic amenorrhea and the long-term health consequences. *Reproductive Medicine*. 2017;35(3):256–262. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603581>.
2. Kerns J, Itriyeva K, Fisher M. Etiology and management of amenorrhea in adolescent and young adult women. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 2022;52(5):101184. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2022.101184>.
3. Saadedine M, Kapoor E, Shufelt C. Functional hypothalamic amenorrhea: Recognition and management of a challenging diagnosis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2023;98(9):13761385. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2023.05.027>.

4. Roberts RE, Farahani L, Webber L, Jayasena C. Current understanding of hypothalamic amenorrhoea. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2020;11:1–12. DOI: <https://doi.org/10.1177/2042018820945854>.
5. Bangalore KK, Fuqua JS, Witchel SF. Hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2024;53(2):279–292. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2024.01.008>.
6. Xie Q, Kang Y, Zhang C, Xie Y, Wang C, Liu J, et al. The role of kisspeptin in the control of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and reproduction. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;28:13:925206. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.925206>.
7. Joy KP, Chaube R. Kisspeptin control of hypothalamus-pituitary-ovarian functions. *Vitamins and Hormones*. 2025;127:153–206. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2024.06.005>.
8. De Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the Kiss1-derived peptide receptor GPR54. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100:10972–10976. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1834399100>.
9. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS, Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *The New England Journal of Medicine*. 2003;349:1614–1627. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa035322>.
10. Koysombat K, Tsoutsouki J, Patel AH, Comninou AN, Dhillon WS, Abbara A. Kisspeptin and neurokinin B: Roles in reproductive health. *Physiological Reviews*. 2025;105 (2):707–764. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2024>.
11. Velmurugan H, Mannava AS, Thangaraju P, Neelambaran K. Kisspeptin and its current clinical status-a systematic review. *Current Medicinal Chemistry*. 2025;32(7):1313–1322. DOI: <https://doi.org/10.2174/0109298673251224230919093656>.
12. Wolfe A, Hussain MA. The emerging role for kisspeptin in metabolism in mammals. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:184. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00184>.
13. Patel AH, Koysombat K, Pierret A, Young M, Comninou AN, Dhillon WS, et al. Kisspeptin in functional hypothalamic amenorrhea: Pathophysiology and therapeutic potential. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2024;1540(1):21–46. DOI: <https://doi.org/10.1111/nyas.15220>.
14. Tereshchenko IV. Kisspeptin in norm and pathology. *Obstetrics and Gynecology*. 2024;2:37–43. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2023.173>.
15. Bacopoulou F, Lambrou GI, Rodanaki ME, Stergioti E, Efthymiou V, Deligeoroglou E, et al. Serum kisspeptin concentrations are negatively correlated with body mass index in adolescents with anorexia nervosa and amenorrhea. *Hormones*. 2017;16:33–41. DOI: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1717>.
16. Gibson SME, Fleming N, Zuidwijk C, Dumont T. Where have the periods gone? The evaluation and management of functional hypothalamic amenorrhea. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2020;12(Sup.11):18–27. DOI: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0178>.
17. Męczekalski B, Niwczyk O, Battipaglia C, Troia L, Kostrzak A, Bala G, et al. Neuroendocrine disturbances in women with functional hypothalamic amenorrhea: An update and future directions. *Endocrine*. 2024;84(3):769–785. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03619-w>.
18. Baskaran C, Kumar P, Plessow F, Nimmala S, Ackerman KE, Eddy KT, et al. Depressive and anxiety symptoms, and neural correlates of reward and punishment anticipation in female athletes with amenorrhea. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;18(14):976050. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.976050>.
19. Rodríguez-Vázquez E, Aranda-Torrecillas Á, López-Sancho M, Castellano JM, Tena-Sempere M. Emerging roles of lipid and metabolic sensing in the neuroendocrine control of body weight and reproduction. *Frontiers in Endocrinology*. 2024;(15):1454874. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1454874>.
20. Morrison AE, Fleming S, Levy MJ. A review of the pathophysiology of functional hypothalamic amenorrhoea in women subject to psychological stress, disordered eating, excessive exercise or a combination of these factors. *Clinical Endocrinology*. 2021;95(2):229–238. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.14399>.
21. Męczekalski B, Niwczyk O, Bala G, Szeliga A. Stress, kisspeptin, and functional hypothalamic amenorrhea. *Current Opinion in Pharmacology*. 2022;67:102288. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102288>.
22. Wu J, Jacobson-Dickman E. The impact of nutrition, exercise, and pharmacotherapy on menstrual health in adolescents with overweight and obesity. *Nutrition*. 2026;(143):113021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2025.113021>.
23. Green MR, McCormick CM. Sex and stress steroids in adolescence: Gonadal regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *General and Comparative Endocrinology*. 2016;234:110–116. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2016.02.004>.
24. Negri S, Gordis EB, Susman EJ. Associations between HPA axis reactivity and PTSD and depressive symptoms: Importance of maltreatment type and puberty. *Development and Psychopathology*. 2023;35(1):130–141. DOI: <https://doi.org/10.1017/S095457942100050X>.

25. Lania A, Gianotti L, Gagliardi I, Bondanelli M, Vena W, Ambrosio MR. Functional hypothalamic and drug-induced amenorrhea: An overview. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2019;42(9):1001–1010. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01013-w>.
26. Bonazza F, Politi G, Leone D, Vegni E, Borghi L. Psychological factors in functional hypothalamic amenorrhea: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:981491. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.981491>.
27. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: An endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;102(5):1413–1439. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00131>.
28. Ryterska K, Kordek A, Załęska P. Has menstruation disappeared? Functional hypothalamic amenorrhea—what is this story about? *Nutrients*. 2021;13(8):2827. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13082827>.
29. Amoroso AP, Fiorini S, Lopes Neri LC, Guglielmetti M, Tagliabue A, Nappi RE, et al. Functional hypothalamic amenorrhea and dietary intervention: A systematic review to guide further research in amenorrheic women without overt eating disorder. *Nutrition Research*. 2025;140:102–115. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2025.06.008>.
30. Pruneti C, Guidotti S. Cognition, Behavior, Sexuality, and autonomic responses of women with hypothalamic amenorrhea. *Brain Sciences*. 2022;12(11):1448. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci12111448>.
31. Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: Fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science*. 1974;185:949–951. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.185.4155.949>.
32. Sanborn CF, Albrecht BH, Wagner WW. Athletic amenorrhea: Lack of association with body fat. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1987;19:207–212. DOI: <https://doi.org/10.1249/00005768-198706000-00004>.
33. Himel R, Keefe D. Evaluation and treatment of patients with hypothalamic hypogonadism. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2025;80(7):427–431. DOI: <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000001404>.
34. Pichikov AA, Volkova SV, Popov YuV, Yakovleva YuA. Risk factors for eating disorders in adolescent girls with menstrual cycle dysregulation. *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2020;4:50–64. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-4-50-642>.
35. Zhukovets IV, Leshchenko OYa, Atalyan AV. Risk factors for menstrual cycle disorders in girls with hypothalamic dysfunction. *Issues of Practical Pediatrics*. 2017;12(1):13–18. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2017-1-13-18>.
36. Robatto AP, Cunha CM, Moreira LAC. Diagnosis and treatment of eating disorders in children and adolescents. *Jornal de Pediatria*. 2024;100(1): S88–S96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2023.12.001>.
37. Liu X, Liu L, Yu H, Yang X, Liu Z, Yu Z, et al. Global, regional, and national burdens of eating disorders from 1990 to 2021 and projection to 2035. *Frontiers in Nutrition*. 2025;(12):1595390. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1595390>.
38. Yu Z, Muehleman V. Eating disorders and metabolic diseases. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20(3):2446. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph20032446>.
39. Chew KK, Temples HS. Adolescent eating disorders: Early identification and management in primary care. *Journal of Pediatric Health Care*. 2022;36(6):618–627. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2022.06.004>.
40. Huhmann K. Menses requires energy: A review of how disordered eating, excessive exercise, and high stress lead to menstrual irregularities. *Clinical Therapeutics*. 2020;42(3):401–407. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.01.016>.
41. Keski-Rahkonen A, Mustelin L. Epidemiology of eating disorders in Europe: Prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors. *Current Opinion in Psychiatry*. 2016;29(6):340–345. DOI: <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000278>.
42. Søbey M, Clausen L, Richelsen B, Gribsholt SB. Patterns of medical diagnoses before and after a diagnosis of anorexia nervosa: A Danish nationwide cohort study. *International Journal of Eating Disorders*. 2025;58(3):624–634. DOI: <https://doi.org/10.1002/eat.24340>.
43. Silverii GA, Benvenuti F, Morandin G, Ricca V, Monami M, Mannucci E, et al. Eating psychopathology in ballet dancers: A meta-analysis of observational studies. *Eating and Weight Disorders*. 2021;27(2):405–414. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40519-021-01213-5>.
44. Saldanha N, Fisher M. Menstrual disorders in adolescents and young adults with eating disorders. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 2022;52(8):101240. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2022.101240>.
45. Lu Y, Chen Y, Zhao Y, Wang Y, Chen H, Zhang F, et al. Analysis of the effects of eating and emotions on reproductive axis function in patients with functional hypothalamic amenorrhea. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*. 2024;45(1):2375718. DOI: <https://doi.org/10.1080/0167482X.2024.2375718>.
46. Watson C. The care of patients with secondary hypothalamic amenorrhoea. *British Journal of Nursing*. 2023;32(5):240–244. DOI: <https://doi.org/10.12968/bjon.2023.32.5.240>.

47. Taim BC, Ó Catháin C, Renard M, Elliott-Sale KJ, Madigan S, Ní Chéilleachair N. The prevalence of menstrual cycle disorders and menstrual cycle-related symptoms in female athletes: A systematic literature review. *Sports Medicine*. 2023;53(10):1963–1984. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40279-023-01871-8>.
48. Ackerman K.E., Misra M. Amenorrhoea in adolescent female athletes. *The Lancet Child and Adolescent Health*. 2018;2:677–688. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30145-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30145-7).
49. Czajkowska M., Plinta R., Rutkowska M., Brzęk A., Skrzypulec-Plinta V., Drosdzol-Cop A. Menstrual cycle disorders in professional female rhythmic gymnasts. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16:1470. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph16081470>.
50. Meyer D, Geifes M, Hauner H. Effect of a nutrition intervention on eating behaviours and body composition among elite adolescent ballet students. *BMJ Nutrition, Prevention and Health*. 2025;8(1):e001154. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjnp-2024-001154>.
51. Daily JP, Stumbo JR. Female athlete triad. *Primary Care*. 2018;45:615–624. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.07.004>.
52. Mountjoy M, Sundgot-Borgen J, Burke L, Ackerman K, Blauwet C, Constantini N, et al. IOC consensus statement on relative energy deficiency in sport (RED-S): 2018 update. *British Journal of Sports Medicine*. 2018;52:687–697. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-099193>.
53. Witkoś J, Hartman-Petrycka M. The female athlete triad-the impact of running and type of diet on the regularity of the menstrual cycle assessed for recreational runners. *Peer Journal*. 2022;2(10):e12903. DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.12903>.
54. Amoroso I, Fonzo M, Barro A, Scardina C, Titton F, Bertinello C, et al. Determinants of menstrual dysfunction in the female athlete triad: A cross-sectional study in Italian athletes. *Psychology of Sport and Exercise*. 2024;73:102653. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychsport.2024.102653>.
55. Gimunová M, Paulínyová A, Bernáčíková M, Paludo AC. The prevalence of menstrual cycle disorders in female athletes from different sports disciplines: A rapid review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(21):14243. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph192114243>.
56. Saadedine M, Berga SL, Faubion SS, Shufelt CL. The silent pandemic of stress: Impact on menstrual cycle and ovulation. *Stress*. 2025;28(1):2457767. DOI: <https://doi.org/10.1080/10253890.2025.2457767>.
57. Feicht CB, Johnson TS, Martin BJ, Sparkes KE, Wagner WW. Secondary amenorrhoea in athletes. *Lancet*. 1978;2(8100):1145–1146. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)92294-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)92294-8).
58. Rodrick E, Kindler JM. Bone mass accrual in children. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2024;31(1):53–59. DOI: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000849>.
59. Schini M, Vilaca T, Gossiel F, Salam S, Eastell R. Bone turnover markers: Basic biology to clinical applications. *Endocrine Reviews*. 2023;44(3):417–473. DOI: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac031>.
60. Emmanuelle NE, Marie-Cécile V, Florence T, Jean-François A, Françoise L, Coralie F, et al. Critical role of estrogens on bone homeostasis in both male and female: From physiology to medical implications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(4):1568. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22041568>.
61. Wong L, Leibner L, Vicioso C, Shah B, Ranade SC. Functional hypothalamic amenorrhea in adolescent athletes impairs bone accrual and increases fracture risk. *Frontiers in Endocrinology*. 2025;(16):1709695. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1709695>.
62. Indirli R, Lanzi V, Mantovani G, Arosio M, Ferrante E. Bone health in functional hypothalamic amenorrhea: What the endocrinologist needs to know. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;11(13):946695. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.946695>.
63. Davies HO. A local audit evaluating bone health in patients with functional hypothalamic amenorrhoea secondary to an eating disorder and a review of the application of hormone therapy in this clinical setting. *Post Reproductive Health*. 2024;30(3):182–189. DOI: <https://doi.org/10.1177/20533691241261749>.
64. Ihalainen JK, Mikkonen RS, Ackerman KE, Heikura IA, Mjosund K, Valtonen M, et al. Beyond menstrual dysfunction: Does altered endocrine function caused by problematic low energy availability impair health and sports performance in female athletes? *Sports Medicine*. 2024;54(9):2267–2289. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40279-024-02065-6>.
65. Zheng Y, Li J, Li Y, Wang J, Suo C, Jiang Y, et al. Plasma proteomic profiles reveal proteins and three characteristic patterns associated with osteoporosis: A prospective cohort study. *Journal of Advanced Research*. 2025;75:491–503. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.10.019>.
66. Donner DG, Elliott GE, Beck BR, Forwood MR, Du Toit EF. The effects of visceral obesity and androgens on bone. *Osteoporosis International*. 2016;27(3):1073–1082. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3345-1>.
67. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, et al. Leptin and obesity: Role and clinical implication. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;18(12):585887. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>.

68. Singhal V, Reyes KC, Pfister B, Ackerman K, Slattery M, Cooper K, et al. Bone accrual in oligo-amenorrheic athletes, eumenorrheic athletes and non-athletes. *Bone*. 2019;120:305–313. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.05.010>.
69. Pedreira CC, Maya J, Misra M. Functional hypothalamic amenorrhea: Impact on bone and neuropsychiatric outcomes. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;22(13):953180. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.953180>.
70. Behary P, Comninou AN. Bone perspectives in functional hypothalamic amenorrhea: An update and future avenues. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;20(13):923791. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.923791>.
71. Shufelt CL, Saadedine M, Cook-Wiens G, Pisarska M D, Manson JE, Berga SL, et al. Functional hypothalamic amenorrhea and preclinical cardiovascular disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2023;109(1):e51–e57. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad498>.
72. Marjollet J, Buscato M, Davezac M, Vessieres E, Gosset A, Adlanmerini M, et al. Estrogen receptors and vascular aging. *Medical Sciences*. 2024;40(10):729–736. DOI: <https://doi.org/10.1051/medsci/2024115>.
73. Pourbagher-Shahri AM, Farkhondeh T, Talebi M, Kopustinskiene DM, Samarghandian S, Bernatoniene J. An overview of NO signaling pathways in aging. *Molecules*. 2021;26(15):4533. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26154533>.
74. Gersh F, O'Keefe JH, Elagizi A, Lavie CJ, Laukkanen JA. Estrogen and cardiovascular disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2024;84:60–67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2024.01.015>.
75. Guajardo-Correa E, Silva-Agüero JF, Calle X, Chiong M, Henríquez M, García-Rivas G, et al. Estrogen signaling as a bridge between the nucleus and mitochondria in cardiovascular diseases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022;10:968373. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.968373>.
76. Grosman-Rimon L, Wright E, Freedman D, Kachel E, Hui S, Epstein I, et al. Can improvement in hormonal and energy balance reverse cardiovascular risk factors in athletes with amenorrhea? *American Journal of Physiology heart and Circulatory Physiology*. 2019;317(3):H487–H495. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00242.2019>.
77. Tegg NL, Myburgh C, O'Donnell E, Kennedy M, Norris CM. Impact of secondary amenorrhea on cardiovascular disease risk in physically active women: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2024;13(6):e033154. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.033154>.
78. Klejc K, Safwan N, Stouffer K, Berga S, Hurtado Andrade MD, Faubion SS, et al. Psychosocial stress in women with functional hypothalamic amenorrhea and potential implications for cardiovascular disease risk. *Stress*. 2025;28(1):2589533. DOI: <https://doi.org/10.1080/10253890.2025.2589533>.

Информация об авторах

Инна Вадимовна Лаврентьева ✉ — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: lavr6607@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7666-0076>

Ольга Валентиновна Прохорова — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: prokhorova-ov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9051-4528>

Наталья Маратовна Милыева — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: soneta64@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1190-0552>

Татьяна Анатольевна Обоскалова — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: oboskalova-tat@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0711-7896>

Information about the authors

Inna V. Lavrentieva ✉ — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Medical Genetics, Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: lavr6607@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7666-0076>

Olga V. Prokhorova — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Medical Genetics, Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: prokhorova-ov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9051-4528>

Natalia M. Milyaeva — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Medical Genetics, Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: soneta64@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1190-0552>

Tatyana A. Oboskalova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Medical Genetics, Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: oboskalova-tat@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0711-7896>

Рукопись получена: 26 февраля 2026. Одобрена после рецензирования: 8 июня 2026. Принята к публикации: 31 июля 2026.

Received: 26 February 2026. Revised: 8 June 2026. Accepted: 31 July 2026.