

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

На правах рукописи

ЛИСКИНА

Анастасия Сергеевна

ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ, ГОРМОНАЛЬНЫХ И
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПЕРИОД ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ У ДЕВОЧЕК
С ОЖИРЕНИЕМ

3.1.21. Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Никитина Ирина Леоровна

доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург - 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РЕГУЛЯЦИИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ ДЕВОЧЕК.....	14
1.1 Физиология женской репродуктивной системы	14
1.2 Роль лиганд-рецепторной системы кисспептина KISS/KISS1R в регуляции женской репродуктивной системы	24
1.3 Метаболический и эпигенетический контроль полового созревания	28
1.4 Статус питания и современное понятие об ожирении у девочек-подростков	33
1.5 Варианты нарушений менструального цикла у девочек-подростков	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП, РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО И ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ.....	50
3.1 Клиническая характеристика и оценка полового созревания у девочек-подростков с ожирением	50
3.2 Характеристика гормональных и метаболических параметров в группах девочек-подростков с ожирением.....	59
3.3 Роль кисспептина в нейрогормональной регуляции менструальной функции у девочек-подростков с ожирением.....	72
ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ МАССЫ ТЕЛА НА МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ	75

4.1 Взаимосвязь динамики массы тела и динамики нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением на фоне немедикаментозных методов коррекции	75
4.2 Создание пациент-ориентированного алгоритма амбулаторного наблюдения девочек-подростков с ожирением	84
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102
ВЫВОДЫ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	105
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Формирование женского репродуктивного здоровья имеет большое значение не только в медицинском, но и в социальном аспектах, так как именно этот параметр является определяющим в развитии популяции с точки зрения демографических перспектив. Важнейшим этапом в данном процессе является созревание и дифференцировка репродуктивной системы в период пубертата, когда организм ребенка переходит из состояния «ювенальной паузы» в фазу активного полового развития, в основе которого лежит последовательная функциональная активация иерархически взаимосвязанных между собой отделов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГГГ-ось). В период пубертата, наряду с ростом половых стероидов, отмечается возрастание и изменение соотношения ряда других гормонов–соматотропного гормона, инсулина, пролактина, адипокинов жировой ткани и ряда других, что лежит в основе таких клинко-биохимических феноменов, как физиологические инсулинорезистентность, гиперандрогенемия, повышение лептина, «скачок роста» и другие, расцениваемые, как функционально обусловленные именно в данный период. При этом как функциональные изменения в этом периоде могут носить супрафизиологический, пограничный, характер, так и дебют патологий, имеющих сходные проявления, может маскироваться и вносить сложности в диагностику, затрудняя дифференциацию индивидуальных особенностей пубертатного периода с манифестацией ряда заболеваний, связанных с нарушением репродукции впоследствии [40; 55; 122; 143; 210].

Завершающим этапом полового развития для лиц женского пола является установление регулярного овуляторного менструального цикла (МЦ). У большинства подростков старт менархе происходит примерно через два года после начала полового развития, становясь овуляторным в течение следующего

года. Однако есть данные, свидетельствующие о существенных отклонениях от приведенных сроков, не сопровождаясь при этом впоследствии патологией репродуктивной системы [47; 65; 95]. В то же время характерной особенностью современного периода с точки зрения тенденций в статусе питания подростков и молодых взрослых является проблема роста избытка веса и ожирения [2; 9; 94; 202]. Очевидно, что изменения чувствительности к ряду гормонов, связанные с избытком жировой ткани, ведут к повышению их количества и взаимодействия, что может потенцировать физиологические количественные гормональные изменения, характерные для пубертатного периода, в целом обуславливая развитие патологии с высоким риском манифестации именно в данном возрастном периоде [28; 86; 187].

Поэтому механизмы функционального созревания половой системы в пубертате и особенно регулярной менструальной функции, продолжают оставаться предметом активного исследовательского интереса с точки зрения поиска критериев для дифференциации индивидуальных особенностей физиологического варианта от манифеста патологии.

Степень разработанности темы исследования

В последние годы существенно, по определению ряда авторов, «революционно», изменилась концепция регуляции старта пубертата. Сформирована новая концепция старта пубертата, в основу которой легли результаты большого количества исследований в области молекулярно-генетической, эпигенетической и нейроэндокринной регуляции гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ)-секретирующей функции гипоталамуса. Активно изучается как регуляторная роль ряда пептидных мессенджеров центральной нервной системы (ЦНС), среди которых основное место занимает лиганд-рецепторная система кисспептина KISS/KISS1R, так и состояние периферического сигналинга, посредством которого информация передается на половые железы, непосредственно продуцирующие гормоны и биологически активные субстанции,

влияющие на созревание репродуктивной системы в анатомическом и функциональном аспектах [28; 39; 122; 199; 201; 210]. В настоящее время получено много доказательств негативного влияния избытка жировой ткани на метаболизм, приводящих к целому спектру вторичной коморбидности, способной повлиять как на качество, так и на продолжительность жизни [13; 25; 30]. Известно, что метаболический статус и сигналинг биологически активных веществ и локальных гормонов жировой ткани являются значимыми факторами, влияющими на процессы старта и прогрессии пубертата [16; 78; 147; 152; 202].

Учитывая, что основная конечная цель пубертатного периода-формирование полноценной репродуктивной системы с функцией фертильности, представляет исследовательский интерес и высокую актуальность изучение характера и механизмов влияния метаболических, гормональных, регуляторных факторов при избытке жировой ткани на процессы полового развития, особенно на установление МЦ у девочек-подростков, в аспекте роли динамических (изменение веса) и статических (тяжесть ожирения) характеристик, установления значимости конкретных функциональных расстройств в дифференциации с вероятностью дебюта первичной патологии репродуктивной системы, что и явилось целью проведенного нами исследования.

Цель исследования

Изучение нейромедиаторных, гормональных и метаболических показателей при нарушении полового развития девочек-подростков с ожирением для обоснования алгоритма персонифицированного наблюдения на амбулаторном этапе.

Задачи исследования

1. Дать клиническую характеристику девочек-подростков с ожирением и нарушением менструального цикла.
2. Оценить и сопоставить метаболический и гормональный статус у девочек-

подростков с ожирением и нарушением менструального цикла.

3. Исследовать уровень киспептина плазмы крови и сопоставить с другими гормональными и метаболическими параметрами.

4. Оценить влияние снижения веса на нормализацию менструального цикла у девочек-подростков с ожирением.

5. Разработать пациент-ориентированную программу диспансерного наблюдения девочек-подростков с ожирением и нарушением менструального цикла.

Научная новизна

1. Впервые выявлены изменения функциональной активности лиганд-рецепторной системы киспептина KISS/KISS1R, ассоциированные с нарушениями менструального цикла у девочек-подростков с ожирением. Установлено, что уровень киспептина плазмы крови значимо повышается при нарушении менструальной функции у девочек-подростков с разной степенью ожирения. Значение киспептина плазмы крови выше 53,56 пг/мл (специфичность 87,5 %, чувствительность 55%, $p=0,001$) может быть использовано в качестве нового диагностического маркера для прогнозирования риска нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением. Впервые установлены положительные корреляции умеренной силы между уровнем киспептина и уровнем общего тестостерона, индексом свободных андрогенов, 17(OH) прогестероном, размерами яичников и количеством в них фолликулов, а также отрицательные корреляции между уровнем киспептина и уровнем глобулина, связывающего половые гормоны.

2. Получены новые данные, что при сопоставимо высокой частоте инсулинорезистентности у девочек-подростков с ожирением, нарушения углеводного и липидного обмена, представленные нарушением толерантности к углеводам и гипертриглицеридемией, встречаются чаще при сочетании ожирения и нарушений менструального цикла. Впервые показано, что группа девочек с ожирением и нарушениями менструального цикла характеризуется более

высокими значениями лютеинизирующего гормона, антимюллерова гормона, общего тестостерона, а также индекса свободных андрогенов, при более низких значениях уровня эстрогена по сравнению с девочками с аналогичным по степени тяжести ожирением без нарушений менструального цикла.

3. Впервые установлено, что нарушения менструального цикла, представленные вторичной аменореей, либо олигоменореей, с сопоставимой частотой встречались при разной степени ожирения и не зависели от его тяжести. Получены новые данные о позитивном влиянии динамики массы тела на спонтанную нормализацию менструального цикла, независимо от исходного характера нарушений менструального цикла. Впервые разработаны методы количественного прогнозирования риска нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением в зависимости от динамики веса.

4. Получены новые данные о патогенетических механизмах формирования нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением. Установлено несколько независимых друг от друга патогенетических направлений, приводящих к формированию нарушений менструального цикла. Первое направление обусловлено прямым воздействием kissпептина на гонадотропные гормоны, при этом повышение уровня лютеинизирующего гормона прямо ассоциировано с повышением уровня тестостерона, который, в свою очередь, явился значимым предиктором формирования нарушений менструального цикла. Другая независимая патогенетическая цепь формирования нарушений менструального цикла была представлена повышением уровня лептина в ассоциации с увеличением жировой массы и уровнем тестостерона.

Теоретическая и практическая значимость

Установлено, что немедикаментозные методы терапии, направленные на снижение массы тела, могут явиться самостоятельным фактором, влияющим на восстановление менструального цикла независимо от исходного характера нарушений менструального цикла. Впервые разработаны методы количественного

прогнозирования риска нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением в зависимости от динамики веса.

Уровень кисспептина плазмы крови выше 53,56 пг/мл рекомендовано использовать в качестве нового диагностического критерия для прогнозирования риска нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением. Практическому здравоохранению предложены дополненные алгоритмы амбулаторного наблюдения девочек-подростков с ожирением и нарушениями менструального цикла. Пациенткам с ожирением и нарушениями менструального цикла, а также пациенткам с высоким риском нарушения менструальной функции, рекомендованы персонифицированные схемы диспансерного наблюдения с включением программ по немедикаментозным методам снижения массы тела, обоснована необходимость увеличения кратности амбулаторных приемов, направленных на скрининг нарушений углеводного и липидного обмена для своевременного их выявления и назначения терапии, включение в план диспансерного наблюдения таких узких специалистов как детский эндокринолог, подростковый гинеколог.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования явились принципы и правила доказательной медицины. Исследование проводилось в два этапа. Первая часть исследования проведена в дизайне ретроспективного когортного обсервационного исследования. В целях получения необходимой научной информации использовались клинические, лабораторные и инструментальные методы, а также статистическая обработка полученных данных. Исследование выполнено на клинической базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (генеральный директор академик РАН Е.В. Шляхто) в период 2020-2023 гг. Объектом исследования были 80 девочек-подростков в возрасте 11-17 лет с установленным экзогенно-конституциональным ожирением согласно критериям

Всемирной Организации Здравоохранения и федеральным рекомендациям Российской Федерации, разделенные на две группы в зависимости от наличия или отсутствия нарушений менструального цикла, не имеющие эндокринных и тяжелых соматических заболеваний и обследованных через 12 и более месяцев после старта менструального цикла. Предметом исследования являлись анамнестические и клинические особенности данных групп девочек-подростков, информация о частоте и регулярности менструального цикла, а также результаты лабораторного и инструментального обследований.

На втором этапе было выполнено проспективное интервенционное исследование наблюдаемых 80 девочек-подростков с экзогенно-конституциональным ожирением. Интервенция представляла собой немедикаментозную терапию в течение года, с оценкой эффективности данной терапии с точки зрения ее влияния на динамику массы тела и регулярность менструального цикла.

Все участники исследования подписывали информированное согласие. Проверка гипотез осуществлялась с использованием общепринятых методов статистического анализа. Выводы по результатам работы были сделаны на основании наличия или отсутствия достоверных различий и корреляций.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Половое созревание девочек с алиментарным ожирением характеризуется физиологическими по возрасту стартом пубертата и менархе с последующим развитием у части из них вторичных нарушений менструального цикла по типу олигоменореи и вторичной аменореи. Данные нарушения ассоциированы с динамическими характеристиками ожирения, могут развиваться и претерпеть обратное развитие при повышении или снижении массы тела и не зависят от статических характеристик ожирения, то есть степени тяжести. При увеличении индекса массы тела шансы возникновения нарушений менструального цикла возрастают в 1,7 раз на каждую единицу индекса массы тела, прибавленную за 1

год, во столько же раз снижаясь при соответствующем снижении индекса массы тела.

2. Особенности метаболического статуса девочек-подростков с ожирением характеризуются сопоставимо высоким количеством пациенток с инсулинорезистентностью и гиперлептинемией, но значимо более частой представленностью нарушения толерантности к углеводам и гипертриглицеридемии в группе девочек, имеющих нарушения менструального цикла.

3. Нейроэндокринная регуляция гонадной оси у девочек-подростков с ожирением и нарушением менструального цикла представлена повышением уровня ксипептина и лютеинизирующего гормона. Ксипептин имеет положительные корреляции умеренной силы с уровнем андрогенов, размерами яичников и количеством в них фолликулов, а также отрицательные корреляции с уровнем глобулина, связывающего половые гормоны. Уровень ксипептина плазмы крови выше 53,56 пг/мл является диагностическим критерием отклонений от физиологического сценария полового развития для данного пола.

Степень достоверности и апробации результатов исследования

Степень достоверности результатов работы определяется размером выборки, применением современных методов клинического, лабораторного и инструментального исследований, а также статистической обработкой данных.

Результаты исследования были представлены на 7 научно-практических конференциях: Третий Всероссийский педиатрический форум студентов и молодых ученых с международным участием (Москва, 2022, устный доклад); V Инновационный Петербургский Медицинский Форум ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, 2022, устный доклад); Научно-практическая конференция с международным участием «Инновации в эндокринологии-2023» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»

Минздрава России (Санкт-Петербург, 2023, устный доклад); VI Инновационный Петербургский Медицинский Форум ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, 2023 год, устный доклад); Научно-практическая конференция молодых ученых с межрегиональным участием и привлечением профильных кафедр медицинских вузов Минздрава России «Актуальные вопросы педиатрической практики и детских инфекций» (Москва, 2023, устный доклад); XIII Российский конгресс с международным участием «Метаболический синдром: междисциплинарные аспекты» (Санкт-Петербург, 2023, устный доклад); XXI-ежегодная городская научно-практическая конференция с международным участием, Педиатрия и неонатология двух столиц «Современные проблемы педиатрии» (Санкт-Петербург, 2023, устный доклад).

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации и правилами надлежащей клинической практики (ICH Good Clinical Practice). Протокол исследования, форма информированного согласия версия 01 от 23.09.2021 г. были одобрены Этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России 03 ноября 2021 года (выписка № 1011-21). До включения в исследование у всех пациентов (их родителей) было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты диссертации внедрены в работу СПб ГБУЗ «Детская поликлиника № 30», отделения медицинской реабилитации для детей с соматическими заболеваниями детского лечебно-реабилитационного комплекса Клиники материнства и детства и в учебный процесс Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Участие автора в диссертационном исследовании выражалось в проведении обзора литературы по теме работы, планировании дизайна исследования, наборе и обследовании участников исследования, подготовке биоматериала для лабораторных этапов работы, разработке компьютерной базы данных, анализе и обобщении полученных результатов, а также подготовке статей, устных докладов на конференциях и конгрессах. После окончания исследования автор участвовал в математической и статистической обработке полученных результатов.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, из них 2 статьи в журналах, индексируемых в базе Scopus.

Объем и структура

Диссертация состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав результатов собственного исследования и заключений по ним, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 34 отечественных и 182 зарубежных источников. Работа изложена на 129 страницах машинописного текста, иллюстрирована 7 таблицами и 42 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РЕГУЛЯЦИИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ ДЕВОЧЕК

1.1 Физиология женской репродуктивной системы

Становление репродуктивной функции является одним из самых важных и сложных процессов в развитии организма [183]. Термин «половое созревание» использовался на протяжении веков и его определение со временем претерпело существенные изменения [165]. Большинство определений признают, что половое созревание-переход от детства к взрослой жизни, с завершением появления вторичных половых признаков и способности к воспроизведению, которая считается окончанием этого периода [71]. Формирование и дифференцировка пола представляет собой серию последующих динамичных процессов, регулируемых на различных уровнях, от генетического до биохимического, которые приводят к развитию индифферентных гонад, внутренних и наружных гениталий по мужскому или женскому пути [21]. Дифференцировка гонад в яичники или яички является важной частью полового развития, поскольку функционирующие гонады и вырабатываемые ими гормоны влияют на развитие половых органов человека, а также формирование вторичных половых признаков [38; 72; 117].

Большая часть структуры женского и мужского репродуктивного тракта развивается пренатально, но значительное дальнейшее структурное и функциональное развитие происходит постнатально под контролем эндокринной системы. В конце первой недели эмбрионального развития начинается формирование первичных половых клеток (гоноцитов), для человека характерно наличие индифферентной или бипотенциальной гонады, способной развиться как в семенник, так и в яичник. [92; 121; 180]. Бипотенциальные гонады развиваются примерно с 4 недели беременности, когда половые валики появляются как утолщения промежуточной мезодермы. На 5-6 неделе беременности гоноциты мигрируют в область зачатков гонад или половых валиков, где происходит их

митотическое деление, так формируется первичная гонада. Здесь первичные половые клетки подвергаются воздействию сигналов от соматических клеток-предшественников, которые направляют первичные половые клетки либо на мужскую, либо на женскую дифференцировку [108; 125; 157]. У плодов женского пола после достижения первичной гонады первичные половые клетки повторно делятся митотически, образуя оогонии, затем они дифференцируются в первичные ооциты, которые подвергаются первому мейотическому делению и останавливаются в профазе I до наступления половой зрелости [181].

Основной функциональной единицей в яичнике является фолликул, который состоит из соматических клеток и развивающейся яйцеклетки. Существует два основных типа соматических клеток в фолликуле яичника: это тековые и гранулезные клетки [150; 207; 215]. Формирование фолликулов в яичниках происходит вокруг ооцитов на стадии диплотены профазы мейоза I. Ингибирование мейотического деления на этой стадии позволяет яйцеклетке пройти через фазу роста, во время которой в цитоплазме накапливаются белки и мРНК, необходимые для правильного хода созревания и начальных стадий эмбрионального развития. Первичные фолликулы представляет собой блокированные на стадии диплотены ооциты, окруженные уплощенным слоем гранулезных клеток. Количество первичных фолликулов достигает максимума примерно в 6-7 миллионов на 24 неделе беременности, при этом большинство фолликулов яичников человека подвергаются апоптозу и к моменту рождения у плода имеется 1 млн. фолликулов, а к периоду менархе около 250 тысяч. Первичные фолликулы составляют резерв фолликулов в состоянии покоя яичников, из этого резерва фолликулы будут рекрутироваться в растущий пул пока не будут подвержены стимуляции гонадотропинами при наступлении половой зрелости [101; 153; 164].

В начале полового созревания гонадотропные гормоны начинают индуцировать созревание первичного фолликула, позволяя завершить мейоз I, образуя вторичный фолликул. Переход от первичного к вторичному фолликулу характеризуется морфологическими изменениями в гранулезных клетках, которые

превращаются из уплощенных в кубовидные и начинают вырабатывать эстроген посредством стимуляции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Действие ФСГ первоначально способствует началу синтеза эстрогена, однако выработка эстрогена требует сложной двунаправленной связи между яйцеклеткой и соматическими клеткам [95]. Во время дальнейшего развития до вторичного фолликула ооцит продолжает расти, гранулезные клетки пролиферируют и дополнительный слой тека-клеток образуется за пределами базальной мембраны, которая окружает фолликул. Тека-клетки стимулируются лютеинизирующим гормоном (ЛГ) для синтеза андрогенов, которые диффундируют в гранулезные клетки в качестве предшественников эстрогена [58]. В период пубертата, уже под влиянием стимуляции ЛГ и ФСГ, небольшое количество первичных яйцеклеток созревает ежемесячно и завершает первое мейотическое деление с образованием вторичного фолликула. Затем фолликул образует заполненную жидкостью полость, окружающую яйцеклетку, известную как антрал, на этой стадии фолликул называется антральным или фолликулом Граафа. Вторичный фолликул вступает во второе мейотическое деление, но эта фаза не будет завершена, если этот фолликул не будет оплодотворен [45; 126].

Усовершенствование молекулярных и генетических методов диагностики еще больше расширили наше понимание о развитии репродуктивной системы [92; 191]. Если эмбрион имеет мужской набор хромосом (46 XY), бипотенциальная гонада дифференцируется в яички под влиянием гена SRY. Экспрессия гена SRY способствует формированию клеток Сертоли, которые секретируют антимюллеров гормон (АМГ), ответственный за регрессию Мюллеровых протоков. У плода женского пола с XX хромосомами гонады изначально индифферентны и остаются таковыми дольше, чем при развитии мужских гонад. Как аутосомные гены, так и гены на X-хромосоме способствуют формированию яичников. Специфические для яичников факторы транскрипции индуцируют дифференцировку яичников, к ним относятся FOXL2, WNT4, RSPO1 путь бета-катенина [53; 156; 191]. Только недавно дифференцировка яичника была идентифицирована как активный и сложный процесс. Было установлено, что

отсутствие активного гена SRY приведет не к дифференцировке яичников по принципу автономной тенденции к феминизации, а к переменному дисгенезу гонад [116; 120; 159].

На 4 неделе беременности также происходит формирование предшественников внутренних половых органов. В организмах обоих полов изначально закладываются оба предшественника-мезонефрические или Вольфовы протоки, которые впоследствии образуют часть мужской репродуктивной системы, и парамезонефрические или Мюллеровы протоки, образующие часть женской репродуктивной системы [72; 191]. Примерно через 6-7 недель после оплодотворения парамезонефрические протоки развиваются рядом с мезонефрическими протоками. Протоки Вольфа происходят из промежуточной мезодермы и формируют придаток яичка, семявыносящий проток и семенной пузырь, являясь источниками развития внутренних мужских половых органов. При половой дифференцировке по женской линии Мюллеровы протоки играют важную роль в развитии женских внутренних половых органов и образуют фаллопиевы трубы, матку и верхнюю часть влагалища [158; 190]. У плода мужского пола под влиянием АМГ, выделяемого клетками Сертоли, происходит регрессия Мюллеровых протоков [15; 137]. Формирование Мюллерова протока у плодов женского пола включает три фазы: утолщение, инвагинация и удлинение. Парамезонефрические протоки сначала развиваются в виде целомической эпителиальной щели на поверхности гонадных гребней через 5-6 недель после оплодотворения. В конечном счете, целомические инвагинации образуют нижнечелюстные отверстия фаллопиевых труб в брюшной полости. Парные Мюллеровы протоки растут каудально, достигая уrogenитального синуса, если Мюллеровы протоки не сливаются с уrogenитальным синусом может возникнуть агенезия нижнего отдела влагалища. Мюллеровы протоки образуют фаллопиевы трубы на их краниальных концах и сливаются вдоль средней линии, образуя матку и верхнюю часть влагалища на их хвостовых концах [51; 151; 214].

Развитие наружных половых органов у женщин регулируется отсутствием андрогенов и присутствием материнских эстрогенов внутриутробно. На 5-й

неделе беременности мезенхимальные клетки мигрируют в промежность образуя генитальный бугорок. В отсутствие тестостерона генитальный бугорок увеличивается, образуя клитор. Хвостовой конец сросшихся Мюллеровых протоков образует маточно-вагинальный зачаток, который контактирует с задней частью урогенитального синуса. Этот процесс приводит к образованию синусового бугорка, который вызывает парные энтодермальные выросты с образованием синовагинальных луковиц, которые соединяют урогенитальный синус и маточно-вагинальное начало. Синовагинальные луковицы сливаются, образуя прочную вагинальную пластинку, которая позже образует открытый просвет с образованием нижних двух третей вагинального канала. Девственная плева образуется во время маточно-вагинального развития в виде подкладки, которая отделяет канал влагалища от урогенитального синуса. Эпителий влагалища происходит из энтодермы, в то время как мышечные стенки влагалища происходят из мезенхимы. Дифференцировка женских наружных половых органов начинается на 11 неделе и завершается через 20 недель после оплодотворения [69; 82; 172].

Гормональная регуляция полового развития контролируется ГГГ-осью. ГнРГ вырабатывается в преоптической области гипоталамуса и пульсирующим образом высвобождается из аксонных окончаний в срединном возвышении, стимулируя секрецию ЛГ и ФСГ из гипофиза. Активация ГГГ-оси претерпевает три фазы активации и реактивации в течение жизни. Первая фаза происходит во время внутриутробного периода, вторая в раннем постнатальном периоде, третий период является этапом активации полового созревания [184]. Во время эмбриогенеза нейроны, продуцирующие ГнРГ, развиваются из эпителия медиальной обонятельной ямки и перемещаются в гипоталамус плода путем миграции по нервным волокнам. Одновременно гипофиз развивается и начинает синтезировать как ЛГ, так и ФСГ, начиная с 9 недели беременности. Уровни гонадотропинов достигают максимума в середине беременности, а затем снижаются к моменту рождения. Эта закономерность вызвана постепенным увеличением выработки плацентарных эстрогенов к концу беременности, что

подавляет активность ГГГ-оси плода. В первые несколько дней после рождения снижение уровня циркулирующих стероидов, вырабатываемых плацентой, приводит к прогрессирующему отсутствию отрицательной обратной связи с генератором импульсов ГнРГ у новорожденных. Таким образом, активность оси ГГГ-оси возобновляется, и уровни гонадотропина начинают повышаться между 6 и 10 днями после рождения [118]. У новорожденных мальчиков уровень ЛГ в сыворотке достигает пубертатного диапазона к 1-недельному возрасту, пик обнаруживается между 2-й и 10-й неделями жизни. У новорожденных женского пола нет пика ЛГ, однако значения ФСГ выше и достигают максимума между 1 неделей и 3 месяцами жизни. Впоследствии у мальчиков значения ФСГ постепенно снижаются до препубертатного диапазона в течение 4 месяцев, тогда как у девочек эти значения остаются повышенными до 3-4 летнего возраста. Этот период активности ГГГ-оси на ранних стадиях жизни называется «минипубертатным периодом». Пренатальная и постнатальная активация ГГГ-оси у мальчиков связана с ростом полового члена, яичек и опусканием яичек, и поэтому считается важной для развития мужских гениталий. Процесс «минипубертата» у девочек менее изучен. Известно, что повышенные концентрации гонадотропинов у плодов женского пола приводит к созреванию фолликулов яичников и увеличению концентрации эстрадиола [148]. В течение первых дней после родов уровень эстрадиола быстро падает у обоих полов, но начиная со 2-й недели эстрадиол у девочек увеличивается и остается высоким до 6-го месяца жизни. В возрасте 3 месяцев высокие уровни ФСГ стимулируют пролиферацию гранулезных клеток, выработку АМГ и индуцируют развитие фолликулов [40; 202].

Вслед за этим периодом наблюдается активное ингибирование секреции ГнРГ, которое сохраняется на протяжении всего детства до наступления пубертатного возраста. Регуляция ГГГ-оси сложна и включает в себя множество биологических и экологических факторов. Многие детали этого сложного взаимодействия еще предстоит выяснить, чтобы понять механизмы, лежащие в основе первой постнатальной активации ГГГ-оси, а также механизмы,

отключающие ГГГ-оси, что приводит к гормональному покою, наблюдаемому между минипубертатным периодом и половым созреванием [54; 135].

Начало полового созревания напрямую связано с активацией ГГГ-оси, что приводит к развитию вторичных половых признаков и достижению репродуктивной способности. Пульсирующий выброс ГнРГ стимулирует секрецию гонадотропинов гипофиза в виде ЛГ и ФСГ в кровоток, которые, воздействуя на гонады, способствуют гаметогенезу и выработке половых стероидов. Половое созревание считается физиологическим, если его начало происходит в декретированные сроки: 9-14 лет для мальчиков и 8-13 лет для девочек. Начало полового созревания в возрасте меньшем этих пределов рассматривается как преждевременное половое созревание, а в возрасте за пределами этих значений - задержкой полового созревания [3; 7]. Существуют широкие индивидуальные различия во времени начала и продолжительности полового созревания, которые могут быть частично объяснены гормональными, генетическими и экологическими изменениям, но большинство деталей продолжают активно изучаться [46]. Возраст начала полового созревания со временем заметно изменился, особенно у девочек, и механизмы, лежащие в основе этой вековой тенденции, довольно сложны и многофакторны [76; 212]. Возраст начала развития молочных желез заметно снизился за последние два десятилетия. До 1980-х годов как в американских, так и в европейских исследованиях сообщалось, что средний возраст появления телархе был равен 11 годам. Данные метаанализа, основанные на 30 исследованиях, показывают значительную тенденцию к снижению возраста появления телархе, отмечается его снижение на 3 месяца за период с 1977 по 2013 годы [166].

Завершающим этапом процесса полового созревания девочек является старт первого менструального кровотечения, которое является важнейшим этапом развития женской репродуктивной системы [32]. Исторические данные исследований, проведенных в Европе и США, показали снижение возраста манифеста менархе примерно с 17 до 13 лет от начала XIX к середине XX века. По существующим литературным данным за последние 25 лет средний возраст

старта МЦ снизился на 4-5 месяцев и равен 12,5 годам [4; 139; 200]. МЦ представляет собой точно скоординированный процесс, характеризующийся циклическим каскадом изменений уровня гонадотропинов и овариальных стероидов, контролируемый гипоталамо-гипофизарно-яичниковым механизмом обратной связи. Существует два различных режима секреции ГнРГ/ЛГ у женщин: пульсирующий и импульсный. Пульсирующая секреция ГнРГ/ЛГ, которая более преобладает на протяжении всего МЦ, способствует созреванию фолликулов яичников и выработке половых гормонов в яичнике. В результате пульсирующего выброса ГнРГ из гипоталамуса происходит стимуляция секреции ЛГ и ФСГ передней долей гипофиза, которые воздействуют непосредственно на клетки яичников, что приводит к выработке андрогенов яичников и эстрадиола. Овариальные стероиды, являющиеся основными посредниками взаимодействия яичников и гипоталамо-гипофизарной системы, демонстрируют различные паттерны секреции в течение МЦ и, таким образом, характеризуют фазы цикла.

Состоящий из трех фаз (фолликулярной, овуляторной и лютеиновой), нормальный МЦ приводит к образованию зрелого фолликула и высвобождению яйцеклетки в течение каждого цикла, при этом менструации происходят в отсутствие оплодотворения [104; 132]. Фолликулярная фаза МЦ возникает тогда, когда антральный фолликул развивается в преовуляторный фолликул при подготовке к овуляции. Фолликулярная фаза начинается в первый день, который является началом менструации, и продолжается до 14 дня типичного 28-дневного цикла [59; 129; 132]. На этой стадии антральный фолликул зависит от ФСГ и начинает конкурировать с другими развивающимися фолликулами. Фолликул, который доминирует в этом процессе, называется «доминантным фолликулом», а все остальные станут атретическими. Антральные или «доминантные» фолликулы выделяют эстроген и ингибин, которые оказывают отрицательную обратную связь на ФСГ, тем самым «отключая» соседние антральные фолликулы. Известно, что эстрадиол является основным секреторным продуктом фолликула во время фолликулярной фазы цикла и основным лигандом, связывающимся с рецепторами и вызывающим регуляцию ГГГ-оси с отрицательной обратной связью [59; 60; 79;

216]. Помимо стероидов, яичники также производят нестероидные вещества, такие как ингибин. По определению, ингибин представляет собой вещество яичников, которое ингибирует секрецию ФСГ [100; 127; 174]. Овуляция происходит примерно на 14-й день типичного 28-дневного цикла. Уровни эстрогена повышаются в результате увеличения выработки эстрогена гормонально активными гранулезными клетками внутри фолликула. Когда уровень эстрогена достигает критической точки и остается на этом уровне в течение двух дней, эстроген переходит от модулятора отрицательной обратной связи ГнРГ к модулятору положительной обратной связи в гипоталамусе. Эта точка перехода приводит к увеличению частоты секреции ГнРГ в передней доле гипофиза, что ведет к всплеску уровня ЛГ. Всплеск ЛГ увеличивает внутрифолликулярные протеолитические ферменты, ослабляя стенку яичника и позволяя зрелому фолликулу выйти в просвет маточной трубы [74; 129; 130]. Всплеск ЛГ вызывает лютеинизацию текальных и гранулезных клеток, образующих желтое тело, которое отвечает за уровни синтеза прогестерона. Как только фолликул высвобождается, он захватывается фимбриями фаллопиевых труб. Яйцеклетка остается в метафазе II мейоза II, пока не произойдет оплодотворение [67; 131; 193]. Лютеиновая фаза длится с 14 по 28 день нормального МЦ. После овуляции под влиянием ЛГ и ФСГ происходит формирование желтого тела, выделяется прогестерон и некоторое количество эстрогена, что делает эндометрий более восприимчивым к имплантации. Если оплодотворение не происходит, уровни прогестерона и эстрогена падают, желтое тело подвергается лютеолизу, образуя белое тело. Эти падающие уровни гормонов стимулируют ФСГ к началу набора фолликулов для следующего цикла [87; 96; 132; 167]. Кульминацией каждого цикла, в отсутствие оплодотворения, является менструальное кровотечение, первый день которого считается началом МЦ. Продолжительность МЦ определяется от первого дня одной до первого дня следующей менструации и имеет частоту в норме от 21 до 35 дней, длится от 7 до 9 дней, с кровопотерей от 5 до 80 миллилитров. Все, что выходит за эти параметры, является нарушением менструального цикла (НМЦ) [5]. Правильное становление овуляторного МЦ в

процессе полового созревания девочки-подростка является одним из самых важных событий, поскольку определяет способность к репродукции и поддержанию вида.

Таким образом, в настоящее время хорошо изученными являются механизмы регуляторной активности отделов ГГГ-оси, контролирующих различные стадии полового развития. Во время пубертатного развития секреция ГнРГ трансформируется из низкоуровневого нерегулярного паттерна в паттерн регулярной, пульсирующей секреции. Появление пульсирующей секреции ГнРГ имеет решающее значение для стимуляции секреции гонадотропина, который, в свою очередь, стимулирует стероидогенез и гаметогенез. Понятно, что активация нейронов ГнРГ является критическим шагом в начале полового созревания, однако механизм, с помощью которого нейроны ГнРГ активируются из состояния покоя, еще предстоит полностью выяснить. Многие нейротрансмиттеры и нейропептиды участвуют в активации нейронов ГнРГ в период полового созревания, однако в течение последнего десятилетия открытие роли нейропептида кисспептина в регуляции полового созревания и фертильности стало предметом внимания многих нейроэндокринных исследователей [64].

1.2 Роль лиганд-рецепторной системы кисспептина KISS/KISS1R в регуляции женской репродуктивной системы

Кисспептины представляют собой семейство нейропептидов, кодируемых геном KISS1, первоначально идентифицированные в 1996 году как супрессоры метастазирования при злокачественной меланоме человека. У людей ген KISS1 расположен на длинном (q) плече хромосомы 1 в q32, он кодирует секретируемый полипептид, состоящий из 145 аминокислот и известный как пептид-предшественник. Этот пептид-предшественник впоследствии расщепляется под воздействием протеолиза с образованием серии пептидов или молекул кисспептина, длина которых варьируется от 10 до 54 аминокислот. Основным пептидным продуктом является кисспептин-54, в основном секретируемый плацентой и называемый метастинном. Затем кисспептин-54 расщепляется на более мелкие фрагменты длиной 14, 13, 10 и 8 аминокислот. Все фрагменты расщепления (кисспептин-54, кисспептин-14, кисспептин-13, кисспептин-10, кисспептин-8) обладают биологической активностью и являются эндогенными лигандами для рецептора кисспептина (KISS1R) [112].

KISS1R был открыт в 2001 году, представляет собой мембранный рецептор семейства родопсинов, связанный посредством семи трансмембранных доменов с G-белком, и состоит из 398 аминокислот. При взаимодействии лиганд-рецептор происходит активация фосфолипазы C и гидролиз фосфатидилинозитол 4,5-бисфосфата, что приводит к накоплению сигнальных молекул инозитол фосфата, внутриклеточному высвобождению кальция и фосфорилированию различных митоген-активируемых киназ (включая ERK1/2 и p38) для опосредованного действия кисспептина.

Значимым открытием явилась широко распространенная экспрессия гена кисспептина в различных органах и тканях млекопитающих и позвоночных. Максимальный уровень мРНК KISS1R отмечался в плаценте, но также был определен в поджелудочной железе, почках, печени, гипофизе, спинном мозге и

различных областях головного мозга, включая гипоталамус. Экспрессирующие кинин и его рецептор нейроны человека обнаружены в двух гипоталамических областях, включая передне-вентральное перивентрикулярное ядро (AVPV) и дугообразное ядро (ARC) [64].

Начиная с 2003 года кинин и его лиганды вызвали огромный интерес среди клиницистов и ученых, изучающих репродуктивную систему и ее модуляцию различными факторами [66; 109; 194; 199]. Значимая роль системы KISS1/KISS1R в пубертатном развитии была первоначально обнаружена двумя независимыми группами из США и Франции, которые идентифицировали инактивирующие мутации в гене KISS1R при обследовании двух семей с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом. Это открытие положило начало изучению роли системы KISS1/KISS1R в качестве важного регулятора контроля репродукции и пубертатного развития [36; 168; 189; 195; 196]. Эти первоначальные результаты вскоре были подтверждены множеством клинических исследований на крысах, мышах, обезьянах, овцах и людях. Так, у мышей с нокаутом KISS1R, а также у мышей, лишенных функционального гена KISS1, половое созревание не наступало, отмечалось снижение уровня половых стероидов и уменьшение размера гонад, а лечение, предполагающее экзогенное введение кинина, вызывало стимуляцию секреции гонадотропинов у грызунов, приматов и других. Данные исследования также демонстрируют блокирующее действие антагонистов ГнРГ на стимулирующее влияние кинина в высвобождении гонадотропинов, это указывает на то, что индуцированная кинином секреция гонадотропинов опосредуется действием ГнРГ. Данные исследования подтверждают, что система KISS1/KISS1R играет фундаментальную функцию в регуляции секреции гонадотропинов и наступлении половой зрелости, что подтверждается большим количеством клинических и, в основном, экспериментальных данных на животных.

Нормальная функция женской репродуктивной системы зависит от координации оси гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, поэтому исследования, связанные с кинином, как основным регулятором

пульсирующей и импульсной секреции ГнРГ, продолжают представлять значительный исследовательский интерес. Пульсирующая секреция ГнРГ и гонадотропинов, которая индуцируется отрицательной обратной связью половых стероидов, необходима для созревания яичников и циклической функции в период полового созревания и взрослой жизни. Импульсный режим высвобождения ГнРГ и последующий всплеск ЛГ индуцируются положительной обратной связью сывороточных половых стероидов во время перiovуляторной стадии, которая необходима для запуска овуляции у самок млекопитающих [68; 102].

Генерация преовуляторного всплеска критически зависит от переключения с преобладающей отрицательной обратной связи на положительную обратную связь эстрогена. Высокие концентрации циркулирующего эстрадиола, получаемого из доминантных фолликулов яичников, индуцируют стимулирующие сигналы к нейронам ГнРГ для увеличения, а не подавления секреции ГнРГ. Первые доказательства предполагаемой роли нейронов кисспептина в положительной обратной связи с эстрогеном были получены в исследованиях на грызунах, которые продемонстрировали, что экспрессия кисспептина в переднеventральном перивентрикулярном ядре (AVPV) была снижена после овариэктомии и увеличена после введения эстрогена. Уровни мРНК кисспептина в области AVPV повышались во время преовуляторного всплеска у самок крыс [88; 160].

У людей нет функциональных свидетельств анатомической области кисспептиновых нейронов, которые обеспечивают положительную обратную связь с эстрогеном, вызывая всплеск ГнРГ/ЛГ. Хотя ГнРГ играет фундаментальную роль в женской репродуктивной системе, основной рецептор эстрогена α , опосредующий процессы как отрицательной, так и положительной обратной связи с половыми стероидами в гипоталамусе, не обнаружен в нейронах ГнРГ. И механизмы, лежащие в основе отрицательных и положительных эффектов обратной связи половых стероидов, остаются предметом активного исследования последних лет.

Dhillon W.S. и соавторы в 2007 году исследовали эффекты внутривенного введения кисспептина у здоровых женщин и обнаружили, что повышение уровня

KISS1 в плазме крови значительно увеличивает уровни циркулирующих ЛГ, ФСГ и тестостерона. В последующем, та же исследовательская группа изучала эффекты подкожной болюсной инъекции различных доз кисспептина у здоровых женщин и продемонстрировала, что KISS1 индуцировал дозозависимое (в дозах от 0,2 до 6,4 нмоль/кг) увеличение высвобождения ЛГ во всех фазах МЦ, с наибольшим эффектом в преовуляторной фазе и наименьшим в фолликулярной фазе цикла. Способность кисспептина стимулировать секрецию гонадотропина у здоровых женщин дополнительно подтверждена в более поздних исследованиях [42]. Различные гипоталамические факторы влияют на секрецию ГнРГ, как возбуждающие, так и тормозящие транссинаптические нейрональные сигналы модулируют функцию генератора импульсов ГнРГ. Среди них система KNDу является непосредственно ведущей и, по-видимому, наиболее важной системой, участвующей в тонкой настройке секреции ГнРГ.

Кисспептин является частью сложной гипоталамической нейропептидной сети, которая в совокупности работает для модуляции высвобождения ГнРГ. Нейроны в дугообразном ядре совместно с кисспептином экспрессируют и другие нейропептиды: нейрокинин В (НКВ) и динорфин, вместе составляющие систему KNDу [142; 185; 186]. НКВ и динорфин аутоинаптически координируются с нейроактивностью других нейронов KNDу и, таким образом, регулируют пульсирующую секрецию кисспептина. Большинство исследований показывают, что модель KNDу предполагает, что стимулирующая роль нейрокинаина В и ингибирующая роль динорфина имеют решающее значение для координации секреции кисспептина и последующего регулирования пульсирующего высвобождения ГнРГ [64; 149]. Значимость нейромодуляторов кисспептина, НКВ и динорфина была окончательно подтверждена, когда селективная абляция любого из них у крыс значительно снижала секрецию ЛГ. Кроме того, открытие НКВ и динорфина в качестве взаимно стимулирующих и ингибирующих сигналов для тонкой настройки колебаний кисспептина дополнительно прояснило функцию системы KNDу в регуляции ГнРГ. Роль KNDу у людей подчеркивается наблюдениями, что мутации, приводящие к потере функции в генах, кодирующих

кисспептин (KISS1), рецептор кисспептина (KISS1R), NKВ (TAC3) или рецептор NKВ (TACR3), связаны с задержкой полового созревания и гипогонадизмом. Доказанным является тот факт, что экспрессия рецепторов кисспептина обнаруживается только на нейронах ГнРГ, а не на нейронах KNDy, поэтому кисспептин играет роль в коммуникации между нейронами KNDy и ГнРГ [85; 208]. Кроме того, очень высокая степень (>95%) колокализации этой клеточной популяции как с рецептором эстрогена- α , так и с прогестероном предполагает, что они являются основными мишенями для действия гонадных стероидных гормонов в гипоталамусе [64; 113; 115].

Известно, что гипоталамус также является центром, участвующим в контроле потребления пищи, интегрируя внешние и внутренние факторы, вырабатывая нейропептиды, стимулирующие или ингибирующие аппетит. У позвоночных питание и размножение являются взаимосвязанными процессами, поскольку наличие достаточных запасов энергии имеет решающее значение для достижения успешного старта и продвижения полового развития. Исследования последнего десятилетия показали, что избыток энергии может приводить к ускорению наступления половой зрелости, а тяжелые степени ожирения - к ингибированию репродуктивной оси и гипогонадизму. Поэтому в последнее время широко обсуждается новая роль нейронов кисспептина в качестве связующего звена между метаболизмом и репродукцией.

Влияние метаболического состояния на нейроны кисспептина может критически влиять на половое созревание и фертильность, однако механизмы и факторы, лежащие в основе этой регуляции, от ранних стадий развития до зрелости, до конца ясны и продолжают изучаться [6; 30; 140].

1.3 Метаболический и эпигенетический контроль полового созревания

Среди различных предполагаемых модификаторов давно признано, что состояние энергетических резервов организма является ключевым фактором, определяющим наступление половой зрелости у млекопитающих, включая людей [93]. Известно, что старт полового созревания и его дальнейшее прогрессирование

чувствительно к размеру энергетических запасов и метаболическому состоянию организма. Состояние питания остается важным показателем для наступления половой зрелости и менархе. Действительно, состояния отрицательного энергетического баланса, такие как нервная анорексия или чрезмерные физические нагрузки, часто приводят к функциональной гипоталамической аменорее. Связь между накоплением критической массы тела и наступлением менархе была впервые предложена Frisch R. и коллегами еще в начале 1970-х годов [56; 87]. Признание этой взаимосвязи положило начало поиску гормональных сигналов и нейроэндокринных механизмов, участвующих в этом явлении. За последние два десятилетия был достигнут значительный прогресс в выяснении нейрогормональных путей, ответственных за метаболический контроль наступления половой зрелости и гонадотропной функции. Прорывом в этой области стала идентификация жирового гормона лептина, как важного нейроэндокринного интегратора, ответственного за взаимосвязь состояния энергетических запасов организма и различных гормональных функций, включая репродукцию.

Открытый в 1994 году, лептин был первым адипоцитоклином, сигнализирующим о состоянии запасов энергии в организме центральной нервной системе для регулирования аппетита и расхода энергии [171; 173; 204]. Секретируемый адипоцитами жировой ткани, лептин представляет собой пептидный гормон массой 16 кДа, состоящий из 167 аминокислот и кодируемый геном рецептора лептина (LEPR), расположенном на хромосоме 1p31. В литературе описаны убедительные доказательства того, что лептин участвует в репродуктивных функциях, таких как регуляция функции яичников, созревание яйцеклеток, развитие эмбриона, а также имплантации и плацентации [46]. Предположение о том, что лептин является важным модификатором оси ГнРГ, привело к исследованию основных механизмов действия этого гормона на разных уровнях репродуктивной системы. Первостепенная значимость лептина в репродуктивном контроле иллюстрируется влиянием недостаточности лептина и его рецептора, о чем сообщается у людей с низким уровнем лептина или его

отсутствием, а также на моделях грызунов, таких как мыши ob/ob, мыши db/db и крысы Цукера fa/fa. Во всех этих случаях дефектная передача сигналов лептином связана с задержкой или отсутствием полового созревания и снижением фертильности. Но несмотря на наличие положительного эффекта лептина на ось ГнРГ, предстояло выяснить, является ли оно стимулирующим или просто разрешающим для процесса полового созревания. Вопрос о том, воздействует ли лептин непосредственно на нейроны ГнРГ или передается через промежуточные нейронные пути, был предметом дальнейшего активного изучения.

Природа нейрональных афферентов, передающих эффекты лептина на нейроны ГнРГ, еще не полностью выяснена, однако, без всякого сомнения, большая часть исследований была сосредоточена на характеристике предполагаемой роли нейронов кисспептина в передаче эффектов лептина на нейроны ГнРГ. Исследования на грызунах показали, что популяция нейронов KISS1 является прямой мишенью действия лептина для модуляции репродуктивной системы. В более поздних исследованиях показано, что избирательное удаление LEPR из клеток KISS1 не влияло на нормальное наступление половой зрелости и фертильность, что ставит под сомнение преобладающее действие лептина на нейроны KISS1 и является предметом дальнейших дискуссий [204]. Данные литературы свидетельствуют, что соответствующие уровни лептина необходимы для нормального пубертатного развития, однако, лептин не может вызвать половое созревание сам по себе и локализация его действия до конца не изучена [119].

В дополнение к лептину, обсуждалась роль и других гормонов, способных передавать информацию об энергетическом статусе организма в гипоталамические центры. Одним из таких гормонов является инсулин. По совокупности проведенных исследований можно сделать вывод, что действие инсулина на нейроны кисспептина не является ни необходимым, ни достаточным для активации репродуктивной оси [70; 89] [83; 140]. Ряд дополнительных периферических гормонов, секретируемых в желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе и жировой ткани, также были предложены в качестве

предполагаемых регуляторов гонадотропной оси. К ним относится секретируемый из слизистой оболочки желудка гормон грелин, роль которого, как функционального антагониста лептина, с точки зрения контроля потребления пищи, применяется также к регуляции полового созревания [140] [133]. Данные многочисленных исследований иллюстрируют сложный механизм действия грелина на ось ГнРГ с преобладающими ингибирующими эффектами на секрецию гонадотропинов, индуцированную ГнРГ, и прямое стимулирующее действие на базальную секрецию ЛГ и ФСГ. Исследования на людях очень редки, и все они показали, что инфузия грелина частично ингибировала спонтанную пульсирующую секрецию ЛГ [90; 93; 188; 189].

Снижение среднего возраста наступления менархе между серединой IXX и серединой XX веков частично объясняется улучшением питания [40]. Эпигенетика была предложена в качестве молекулярного механизма, который опосредует взаимодействие между экологическими факторами и генетикой путем адаптации генома к воздействию окружающей среды. Исследования последних десятилетий были сосредоточены на двух молекулярных механизмах, которые опосредуют эпигенетические явления: метилирование ДНК и модификация гистонов [106].

Метилирование ДНК происходит преимущественно в цитозин-гуаниновых (CpG) участках, называемых CpG-островками, под действием метилтрансфераз, что приводит к подавлению или активации генов в зависимости от метилированной области. Исследования, проведенные двумя группами исследователей (Candler T. и Loh M.) в 2019 году, показали наличие взаимосвязи между ожирением и сахарным диабетом с изменениями в метилировании ДНК [80; 81]. Модификации гистонов состоят из изменений хроматина, которые изменяют доступность ДНК для полимераз и последующего обеспечения транскрипции, репликации или репарации ДНК. Наиболее распространенной модификацией является ацетилирование, представляющее собой обратимый процесс, при котором остатки аргинина или лизина ацетируются на хвостах гистонов. Этот процесс очень чувствителен к энергетическому состоянию

организма, а также способен регулировать активность промотора *KISS1* у грызунов. Модификация гистонов также может происходить посредством метилирования и регулирование метилированного статуса определенных участков может существенно влиять на экспрессию гена. Многочисленные исследования показали, что лизинспецифическая деметилаза 1 (*LSD1*) является важнейшим звеном в эпигенетической регуляции ожирения и старения, необходимым для дифференцировки и функционирования адипоцитов [75]. У мышей с нулевым уровнем *LSD1* наблюдается преждевременное половое созревание и повышенный уровень гонадотропинов. Поскольку *LSD1* экспрессируется в нейронах кисспептина, можно сделать вывод, что *LSD1* способствует метаболической регуляции экспрессии *KISS1* и, следовательно, энергетической регуляции наступления половой зрелости и фертильности [35].

В дополнение к метилированию ДНК и модификации гистонов, некодирующие РНК стали новыми эпигенетическими механизмами, имеющими значение для регуляции синтеза белка посредством регулирования уровней РНК. В частности, микро-РНК (*miRNAs*) состоят из последовательностей РНК, которые связывают комплементарные мРНК, подавляя транскрипт и нацеливая его на деградацию, что приводит к снижению или отсутствию трансляции транскрипта. Ряд этих мРНК служат посредниками метаболического состояния организма для дальнейшей регуляции активности оси ГнРГ.

Таким образом, убедительные данные множества исследований свидетельствуют, что нейроны кисспептина способны непосредственно воспринимать информацию о состоянии питания организма и адаптироваться к нему, вызывая транскрипционные и трансляционные модификации в ответ на уровни циркулирующих метаболитов. Кроме того, на активность нейронов кисспептина влияют периферические факторы, чтобы точно адаптироваться к метаболическому статусу организма. Метаболическая регуляция репродуктивной системы является чрезвычайно сложным механизмом, состоящим из множества регуляторных уровней, от субклеточного до внеклеточного. Понимание того, какой регуляторный уровень играет наиболее важную роль в контроле полового

созревания, а также механизм действия метаболических сигналов, которые обеспечивают успешное воспроизведение и репродукцию, продолжает оставаться предметом активного изучения. Исследования в данной области продолжаются и имеют большую практическую значимость.

1.4 Статус питания и современное понятие об ожирении у девочек-подростков

Ожирение детей и взрослых является серьезной проблемой общественного здравоохранения для во всем мире [11; 110]. В Глобальном отчете о питании за 2019 год подчеркивается, что около 40,1 миллиона детей во всем мире имеют избыточный вес и ожирение [169]. По другим оценкам, в 2015 году примерно 10% детей и взрослых во всем мире страдали ожирением, в 2019 году эта цифра увеличилась до 13% и неуклонно растет [213]. Данные Национального обследования здоровья и питания (NHANES) показали, что в Соединенных Штатах Америки ожирение у мальчиков в возрасте 2-5 лет резко сократилось с 1999-2016 годов, в то время как количество девочек с избыточным весом в возрасте 16-19 лет увеличилось [78; 203]. Эти результаты нашли подтверждение в том числе в исследованиях, проведенных в России [147; 152; 198]. По данным ВОЗ, распространенность ожирения в России выросла за последние тридцать лет, достигнув 23,1% в 2016 году. Многоцентровое исследование, проведенное по инициативе ВОЗ, в структуре программы Childhood Obesity Surveillance Initiative-COSI, показало распространенность избытка массы тела у 22% девочек и 27% мальчиков г. Москвы, при этом ожирение было диагностировано соответственно у 6% и 10%, что характеризует рост этих состояний в течение последних лет [211]. Глобальный рост распространенности ожирения связан с социальными изменениями и дисбалансом между потреблением энергии из пищи и ее расходом при физических нагрузках [33]. Связь ожирения с полом также варьируется в зависимости от социально-экономических уровней и различных культурных контекстов [22; 29]. В литературе подробно обсуждаются негативные последствия метаболических расстройств у детей и подростков с ожирением,

появляется все больше доказательств связи между детским ожирением и факторами риска заболеваний во взрослом возрасте [12]. Нарушение липидного, углеводного обмена и резистентность к инсулину, как основные предшественники развития инсулиннезависимого сахарного диабета, становятся все более распространенными в детском возрасте [1; 2; 13; 25; 26; 30].

Начиная с 1970-х годов растущая распространенность ожирения коррелировала с сокращением сроков наступления полового созревания и менархе у девочек во всем мире, и было высказано предположение, что ожирение непосредственно способствовало этому явлению [44; 77; 105]. Более раннее наступление половой зрелости может быть результатом достижения и накопления так называемой “критической массы тела”, необходимой для старта полового развития девочек в более молодом возрасте [10]. Многочисленные исследования показывают, что ранее половое созревание и более молодой возраст при менархе были связаны с более высоким риском сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) и сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте, а также с повышенным риском рака молочной железы в постменопаузе и более высокой смертностью [14; 34; 43; 107; 205].

Детство является критическим периодом для репродуктивного здоровья девочки в будущем. Было показано, что взаимосвязь с между весом родителей и весом потомства при рождении сильнее у матерей, чем у отцов, и сохраняется в последующих поколениях. Поэтому имеет место высокий потенциал проведения мероприятий, направленных на нормализацию массы тела девочек-подростков с ожирением для здоровья будущих поколений [111; 155; 206]. В соответствии с вышесказанным, изучение механизмов регуляции становления менструальной функции у девочек подросткового возраста в условиях избыточности питания, имеет большую практическую значимость [19].

Считается, что ожирение оказывает негативное влияние на репродуктивный потенциал, в первую очередь, из-за функционального изменения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. В то время как механизмы, с помощью которых ожирение влияет на фертильность, сложны и до сих пор не до конца поняты.

Известно, что среди задействованных периферических сигналов, гормон жировой ткани лептин играет важную роль в регуляции полового созревания, особенно у лиц женского пола. Он передает информацию о состоянии питания организма в нейрональную систему, действуя косвенно на нейроны оси ГнРГ посредством стимуляции KISS1, и может являться разрешающим фактором в инициации и прогрессировании полового созревания [28; 119]. В этом контексте нейроны, экспрессирующие кисспептины, продукты гена KISS1, могут рассматриваться как ключевые датчики метаболического состояния организма и передаче информации на нейроны ГнРГ [123; 128; 177]. Исследование Hassink S. и соавторов продемонстрировало, что у девочек-подростков с ожирением наблюдаются более высокие концентрации сывороточного лептина, которые коррелируют с индексом массы тела (ИМТ) [176]. В более поздних исследованиях Shalitin S. и соавторами также отмечено повышение уровня лептина в группе девочек-подростков с ожирением [178; 179]. В работе Pita J. продемонстрированы более высокие уровни кисспептина и лептина в сыворотке крови у девочек-подростков, страдающих ожирением, по сравнению с группой девочек, имеющих нормальную массу тела [62]. Аналогичные данные получены группой исследователей Zhu H. и соавторами [154]. Данные работы дополнительно демонстрируют взаимосвязь между уровнем лептина, кисспептина и ожирением, что указывает на возможный нейроэндокринный механизм данных нарушений.

Помимо раннего наступления полового созревания, ожирение также связано с НМЦ, аменореей, ановуляцией, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и обильными менструальными кровотечениями как в подростковом, так и во взрослом возрасте. Существует предположение, что при высоких уровнях, таких как у людей с ожирением, лептин может оказывать тормозящее действие на половое развитие [24]. Женщины с ожирением имеют более высокий уровень лептина, инсулина плазмы крови, индекса инсулинорезистентности, что является известным стимулом для увеличения продукции андрогенов яичниками. Данные изменения проявляются НМЦ и овуляторной дисфункцией. Несколько когортных исследований показали, что частота ановуляторного бесплодия более чем в два

раза выше у женщин с ожирением, чем у женщин без ожирения [144]. По существующим данным, ожирение в подростковом возрасте часто приводит к большей частоте НМЦ у девочек-подростков [17; 31]. Несмотря на то, что нерегулярные МЦ изначально распространены после менархе и большинство МЦ у девочек-подростков длятся от 21 до 45 дней в первый год, существуют исследования, показывающие, что у девочек с более высоким ИМТ и ожирением чаще наблюдались НМЦ по сравнению с девочками с более низким ИМТ и отсутствием ожирения [97; 146].

Достижение регулярного МЦ является одной из наиболее важных вех подросткового возраста, однако физиологические механизмы, лежащие в основе этого перехода в развитии, недостаточно изучены. Этот пробел в знаниях затрудняет нашу способность отличать аномальные от нормальных траекторий развития, поэтому проведение исследований, направленных на изучение функционирования репродуктивной системы в условиях избыточности питания продолжают быть актуальными и практически значимыми [57].

1.5 Варианты нарушений менструального цикла у девочек-подростков

МЦ часто нерегулярны в подростковом возрасте [5]. По существующим данным регулярные МЦ устанавливаются к третьему году после менархе примерно у 95% девочек. Исследования Metcalf M.G. и Apter D. сообщают, что НМЦ может сохраняться и до пяти лет после старта МЦ [37; 48; 98]. По другим источникам, сохранение НМЦ уже через год после менархе является основанием для исключения нарушения функции ГГГ-оси [57]. Несмотря на мнение, что наличие нерегулярных менструаций в первые несколько лет после менархе не является причиной для клинического беспокойства, более поздние исследования сообщают, что регулярные МЦ фактически могут быть установлены в течение 6-12 месяцев после старта МЦ и выявление НМЦ уже через год после менархе является основанием для поиска причин данной патологии [5; 163; 209]. Гинекологический возраст, в котором впервые достигается регулярный МЦ

неизвестен, поэтому ранние постменархальные годы представляют собой важный, но недостаточно изученный этап репродуктивного развития [18].

Известно, что НМЦ могут быть связаны с многими состояниями, включая беременность, эндокринные расстройства, аномалии строения половых органов и приобретенные заболевания. В литературе подробно описаны варианты НМЦ у девочек-подростков вследствие очевидных эндокринных нарушений, таких как гипотиреоз, синдром Иценко-Кушинга, некомпенсированный сахарный диабет 1 типа, врожденная дисфункция коры надпочечников, гормонально активные образования надпочечников, пролактин-секретирующие аденомы гипофиза и другие [20]. Также не представляют сложностей в понимании причин НМЦ девочек с наличием хронических заболеваний в стадии декомпенсации, а также аномалий строения внутренних половых органов [5; 27; 134]. Однако, в последние годы в педиатрической практике отмечается достаточное количество пациенток с нормогонадотропной, нормопролактинемической, эутиреоидной недостаточностью функции яичников, которые не имеют грубых гормональных нарушений, у них отсутствует патология строения половых органов, поэтому важным является разделение пациенток с вариантами физиологического развития от тех, у кого это может повлечь репродуктивные проблемы в дальнейшем.

У женщин репродуктивного возраста наиболее частой причиной олигоменореи и ановуляции является СПКЯ, распространенность синдрома в общей популяции составляет от 8 до 21% [49; 136]. Патогенез СПКЯ до конца ясен, по некоторым данным считается, что он возникает в результате первичной функциональной внутриовариальной гиперандрогемии, по другим данным ведущим механизмом является гиперсекреция ЛГ гипофизом, стимулирующим выработку андрогенов в яичниках, третьи исследования предполагают, что патогенез СПКЯ связан с резистентностью к инсулину, которая приводит к стимуляции выработки андрогенов как яичниками, так и надпочечниками [84]. Клиническая картина СПКЯ сильно варьирует, Европейским обществом репродукции и эмбриологии человека (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) и Американским обществом репродуктивной медицины

(American Society for Reproductive Medicine, ASRM) (Роттердам, 2003) выделены основные диагностические критерии СПКЯ у взрослых: олиго-ановуляция, гиперандрогенемия (клиническая или биохимическая), поликистозная морфология яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ). Описаны четыре клинических фенотипа данной патологии: фенотип А проявляется ановуляцией, клинической и/или лабораторно подтвержденной гиперандрогенемией, поликистозной структурой яичников по данным УЗИ, фенотип В описывается как гиперандрогенемия, сопровождающаяся овуляторной дисфункцией, фенотип С включает гиперандрогенемию с морфологией поликистозных яичников без наличия овуляторной дисфункции, а фенотип D включает овуляторную дисфункцию, поликистозную структуру яичников по данным УЗИ без признаков гиперандрогенемии. Лежащая в основе патофизиология многофакторна со сложным полигенным наследованием [41; 145]. На протяжении последнего десятилетия активно изучалась роль киспептина в качестве нового диагностического маркера СПКЯ у взрослых женщин. В большинстве исследований уровни киспептина в сыворотке крови были выше у женщин с СПКЯ, чем в контрольной группе, несмотря на ИМТ [61; 63; 103; 114; 142; 170]. Диагностические критерии СПКЯ, характерные для взрослых женщин, не в полной мере могут быть применены для диагностики данного синдрома у подростков, поскольку физиологическая ановуляция очень распространена сразу после менархе, а морфология поликистозных яичников по данным УЗИ также является довольно распространенной находкой в периоде полового созревания [99; 162]. В Международном консорциуме по диагностике СПКЯ в подростковом возрасте, в качестве наиболее значимых и ассоциированных с данным синдромом диагностических критериев, выделены лабораторные и клинические признаки гиперандрогенемии [52; 84; 141; 192]. Однако, нет уверенности в том, что подростковая гиперандрогенемия не является следствием отсутствия полной синхронизации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси во время длительных ановуляторных циклов типичных для пубертатного развития [49; 57; 73; 84; 91; 197].

По данным литературных источников известно, что у девочек с избыточным весом нерегулярные менструации происходят в два раза чаще, чем у сверстников с нормальной массой тела. Считается, что ожирение может быть причиной менструальных нарушений и предменструальных расстройств. Распространенность НМЦ составляет 30-36% среди подростков, страдающих ожирением, и по некоторым данным положительно коррелирует со степенью ожирения. Исследование с участием 835 девочек-подростков показало, что у девочек с более высоким ИМТ и процентным содержанием жира в организме чаще наблюдались нерегулярные менструальные циклы и увеличивался объем яичников по сравнению с девочками с более низким ИМТ и меньшим процентом жира в организме [57; 97].

Поскольку нерегулярные МЦ являются обычным явлением после менархе, неясно, когда персистирование НМЦ в подростковом возрасте становится значимым клиническим признаком [50; 124; 175]. Учитывая возрастающее количество пациенток, обращающихся по поводу НМЦ, представилось актуальным и практически значимым проведение аналитического исследования для уточнения ассоциаций НМЦ с метаболическими, гормональными и нейромедиаторными механизмами на различных уровнях репродуктивной оси. Данные исследования позволят дифференцировать девочек-подростков с нерегулярными менструациями, которые подвергаются высокому риску длительных нерегулярных циклов и бесплодия в будущем, от тех, у кого в конечном итоге установятся регулярные МЦ [57; 167]. Не только с исследовательской, но и с практической точки зрения крайне важно решить вопрос о тактике медицинского наблюдения, о сроках и характере медикаментозного вмешательства, и, в конечном итоге, о расширении понимания дифференциальной линии и отличительных особенностей пациенток с ожирением и НМЦ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методологической основой диссертационного исследования явились принципы и правила доказательной медицины.

Исследование проводилось в два этапа. Первая часть исследования была выполнена в рамках ретроспективного когортного обсервационного исследования. Для получения необходимой научной информации были использованы клинические, лабораторные и инструментальные методы, а также статистическая обработка полученных данных. Объектом исследования были 80 девочек-подростков в возрасте 11-17 лет с установленным экзогенно-конституциональным ожирением согласно критериям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) и федеральным рекомендациям Российской Федерации: ИМТ более 2 Standart Deviation Score (SDS) выше медианы для данного пола и возраста, разделенных на две группы в зависимости от наличия или отсутствия НМЦ, не имеющие эндокринных и тяжелых соматических заболеваний и обследованных через 12 и более месяцев после старта МЦ на клинической базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (генеральный директор академик РАН Е.В. Шляхто) в период 2020-2023 гг. Предметом исследования являлись анамнестические и клинические особенности данных групп девочек-подростков, информация о частоте и регулярности МЦ, а также результаты лабораторного и инструментального обследования.

На втором этапе было выполнено проспективное интервенционное исследование наблюдаемых 80 девочек-подростков с экзогенно-конституциональным ожирением. Интервенция представляла собой немедикаментозную терапию в течение года, с оценкой эффективности данной терапии с точки зрения ее влияния на динамику массы тела и регулярность МЦ.

Дизайн клинического исследования

Материалы исследования

В исследование были включены 80 девочек-подростков в возрасте 11-17 лет с первичным экзогенно-конституциональным ожирением, не имеющие эндокринных и тяжелых соматических заболеваний и обследованных через 12 и более месяцев после старта МЦ. На момент обследования степень полового созревания по шкале Таннер у всех пациенток была равна IV.

Девочки-подростки с ожирением были разделены на две группы в зависимости от характера МЦ. Группа 1 включала 40 пациенток с ожирением и НМЦ, при этом НМЦ были представлены олигоменореей и вторичной аменореей. При олигоменорее длительность МЦ составляла более 35 дней, диагноз вторичная аменорея устанавливался при отсутствии менструаций в течение 6 месяцев у ранее менструировавшей пациентки. Группа 2 включала 40 девочек-подростков с ожирением и регулярным МЦ, регулярной считалась продолжительность МЦ от 21 до 35 дней.

Критерии включения в группу 1:

1. Женский пол;
2. Наличие диагностированного экзогенно-конституционального ожирения;
3. Самостоятельный старт менструального цикла;
4. Наличие нарушений менструального цикла;
5. Включение в исследование не менее чем через 12 месяцев после менархе;
6. Согласие ребенка или законного представителя на участие в исследовании.

Критерии включения в группу 2:

1. Женский пол;
2. Наличие диагностированного экзогенно-конституционального ожирения;
3. Самостоятельный старт менструального цикла;
4. Отсутствие нарушений менструального цикла;

5. Включение в исследование не менее чем через 12 месяцев после менархе;
6. Согласие ребенка или законного представителя на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Гипергонадотропный гипогонадизм;
2. Дефицит массы тела, нервная анорексия;
3. Эндокринные болезни с очевидной причиной нарушения менструального цикла: тиреотоксикоз, гипотиреоз, синдром Кушинга, гипокортицизм, врожденная дисфункция коры надпочечников, гормонально активные образования надпочечников, сахарный диабет тип 1, пролактин-секретирующие аденомы гипофиза и другие;
4. Тяжелые соматические не эндокринные заболевания, с хронической функциональной декомпенсацией 2 и более степени;
5. Длительный прием препаратов, влияющих на систему гонадной оси и систему крови (цитостатики, антикоагулянты, антиконвульсанты, психотропные препараты, антибиотики, глюкокортикоиды и другие);
6. Гинекологические причины: органическая патология матки и яичников, операции на яичниках в течении последних трех месяцев, эндометриоз;
7. Отказ от участия в исследовании, в том числе в процессе исследования.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

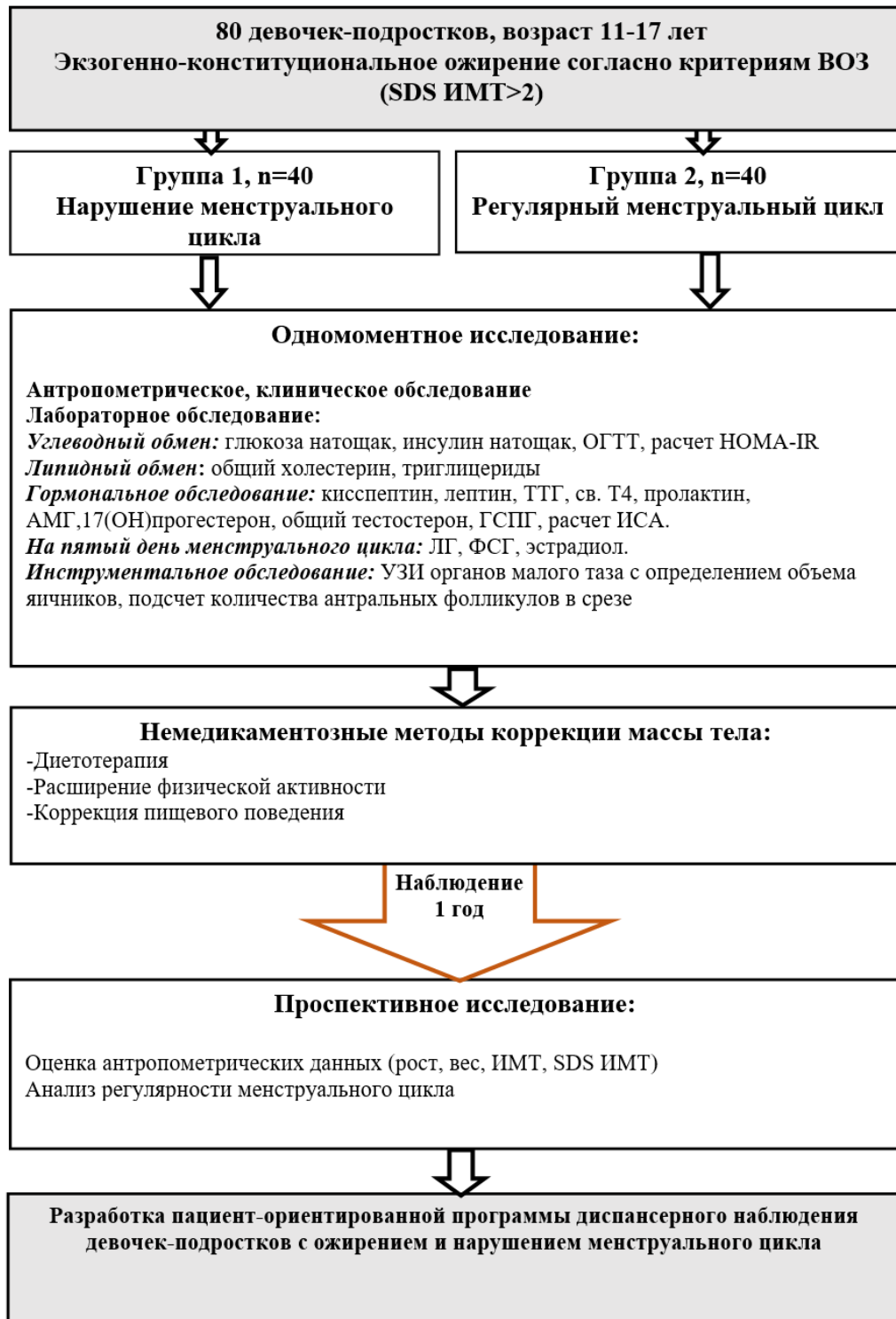


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Примечание – ИМТ – индекс массы тела, SDS ИМТ - Standart Deviation Score индекса массы тела, ОГТТ - оральный глюкозотолерантный тест, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности, ТТГ – тиреотропный гормон, св. Т4 – свободный тироксин, АМГ – антимюллеров гормон, ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны, ИСА – индекс свободных андрогенов, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, УЗИ – ультразвуковое исследование

Методы исследования

Первый этап исследования включал ретроспективный анализ анамнестических данных, полученных в ходе беседы с пациентами и их родителями, а также анализ представленной медицинской документации. Были учтены факторы перинатального анамнеза, определены частота и регулярность МЦ. По показателям наследственного анамнеза принимались во внимание такие данные как наличие ожирения или компонентов метаболического синдрома у родителей, наличие НМЦ в пубертате у матери, анамнез по СПКЯ. Для определения частоты и регулярности МЦ проводился анализ дневников МЦ. Все девочки-подростки, включенные в исследование, прошли первичный клинический осмотр с оценкой их соматического статуса по стандартной схеме клинического обследования.

Антропометрическое обследование включало измерение роста с помощью напольного ростомера Р-Сс-«МСК» (МСК 233). Степень отклонения роста пациента от среднего роста в популяции определялась путем расчета коэффициента стандартного отклонения SDS. Измерение массы тела проводилось с помощью медицинских электронных напольных весов ВМЭН-200-50/100-СТ-А. Показатель ИМТ был рассчитан по формуле $[\text{вес (кг)}/\text{рост}^2 \text{ (м)}]$ и оценивался по стандартизированным перцентильным таблицам (ВОЗ, 2007); отклонения ИМТ более чем на 2 SDS от медианы (Me) для данного пола и возраста оценивались как показатель ожирения. Оценка полового развития проводилась в соответствии со стадиями шкалы Таннер. Оценка клинических признаков гиперандрогенемии (гирсутизма) проводилась с помощью подсчета количества баллов по шкале Ферримана-Галлвея. Были проанализированы дневники МЦ, собран анамнез, направленный на определение возраста наступления менархе.

Лабораторное обследование включало оценку метаболических и гормональных показателей и проводилось в клиничко-диагностических лабораториях ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский центр им.

В.А. Алмазова» Минздрава России (Заведующий-Е.Ю. Васильева). Уровень глюкозы плазмы оценивали глюкозооксидазным методом, набором реагентов GLUCL для анализатора Abbott Architect 8000 (США) (референсный интервал 3,89-5,5 ммоль/л). Содержание инсулина в сыворотке крови оценивали иммуноферментным методом, набором реагентов и калибраторов производства ELECSYS Insulin для анализатора Roche Diagnostics Cobas e411 (ROCHE, Германия) (референсный интервал 17,8-173,0 пмоль/л). Всем пациенткам был проведен стандартный оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ, нагрузка глюкозой 1,75 г/кг, но не более 75 г) с определением уровней глюкозы и инсулина натощак и глюкозы плазмы крови через 120 мин. после нагрузки глюкозой. Нарушение гликемии натощак (НГТ) диагностировали при гликемии натощак более 5,6 ммоль/л; нарушение толерантности к углеводам (НТУ)-при гликемии через 120 мин более 7,8 ммоль/л. Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR-Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) рассчитывали по формуле: инсулин натощак (мкМЕ/мл) * глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5. За нормативный показатель НОМА-IR принимали значения менее 3,4 у подростков (Таннер IV-V).

Содержание общего холестерина (референсный интервал 0,00-5,17 ммоль/л), триглицеридов (ТГ) (референсный интервал 0,00-1,69 ммоль/л) плазмы крови исследовано иммуноферментным методом набором реактивов, калибраторов и преципитатов Roche Diagnostics (Германия) для анализатора Cobas Integra 400 (США). Определение лептина проводилось набором реагентов Human Adiponectin ELISA, фирмы BioVendor (США), методом иммуноферментного анализа.

В рамках оценки параметров гормонального профиля определялся уровень тиреотропного гормона (ТТГ) (референсный интервал 0,350-4,940 мМЕ/л), свободного тироксина (св. Т4) (референсный интервал 9,0-19,0 пмоль/л) иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе Abbott Architect 2000 (США). Уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) (референсный интервал 30,30-177,00 нмоль/л), пролактина (референсный интервал 4,79-23,30 нг/мл), общего тестостерона

(референсный интервал 0,29-1,67 нмоль/л) в плазме крови определялся хемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas E 601 (Roche, Швейцария). Уровень 17(ОН) прогестерона (референсный интервал: фолликулиновая фаза: менее 0,1-0,68 нг/мл, лютеиновая фаза: 0,47-2,28 нг/мл) был определен с помощью ручного планшетного иммуноферментного анализа. Был определен АМГ (референсный интервал менее 12,60 нг/мл для репродуктивного возраста) набором калибраторов для автоматического иммунохимического анализатора Westan Access (США). Расчет индекса свободных андрогенов (ИСА) по формуле: (общий тестостерон/ГСПГ) * 100%. При выявлении повышения ИСА, пациентам было проведено молекулярно-генетическое исследование, чтобы исключить неклассическую форму врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) путем секвенирования по Сэнгеру.

На пятый день МЦ, в раннюю фолликулиновую фазу, в плазме крови был определен уровень ЛГ (референсный интервал 2,4-12,6 мМЕ/мл), ФСГ (референсный интервал 3,5-12,5 мМЕ/мл), эстрадиол (референсный интервал 12,4-233 пг/мл) хемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas E 601 (Roche, Швейцария). В случае НМЦ и толщине эндометрия более 5 мм по данным УЗИ, пациенткам была проведена индукция менструации путем назначения препаратов группы гестагенов на 10 дней (капсулы Прогестерон 10 мг для приема внутрь) с последующей отменой препарата и определением ЛГ, ФСГ, эстрадиола на пятый день МЦ на фоне кровотечения отмены.

Концентрацию кисспептина в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием набора Elisa для Kisspeptin 1 (KISS1) (SEC559Hu) (Cloud-Clone Corp) методом иммуноферментного конкурентного ингибирования.

С помощью стационарного ультразвукового аппарата, модель Philips EPIQ 7, всем пациенткам было выполнено УЗИ органов малого таза в раннюю фолликулиновую фазу на третий день МЦ. Проводилась оценка количества и размера антральных фолликулов в срезе яичника, оценивался объем яичников.

На втором этапе исследования всем девочкам-подросткам в исследуемых

группах были даны рекомендации по изменению образа жизни, направленные на снижение массы тела. Данные мероприятия включали нормокалорийный рацион питания в соответствии с возрастом с достаточным количеством белков, углеводов, жиров, витаминов и микроэлементов. Также были рекомендованы ежедневные физические нагрузки не менее 60 минут. В рамках коррекции пищевого поведения рекомендованы консультации с психологом в виде индивидуальных бесед. Затем пациентки наблюдались амбулаторно, проводились телефонные визиты. Через 12 месяцев сопровождения и контроля всем пациенткам повторно была проведена оценка антропометрических данных (рост, вес, ИМТ, SDS ИМТ) и анализ регулярности МЦ по дневникам.

Методы статистического анализа данных

Анализ полученных данных выполнен с применением пакета статистических программ *jamovi*, версия 2.3.28. Численность выборки была рассчитана с помощью программы *G-Power* 3.1.9.7. При этом были указаны следующие параметры: задана большая выраженность эффекта (effect size $d=0,8$), ошибка первого рода (α err prob= $0,05$), ошибка второго рода ($\beta=0,05$), статистическая сила при этом равна $0,95$. Заданные параметры обеспечивали численность выборки по 40 человек в каждой группе.

При анализе данных использовалась описательная и аналитическая статистика. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы и значений диапазона (25-й; 75-й процентиля). Для статистического анализа применялись методы параметрической и непараметрической статистики с использованием следующих видов анализа: сравнение двух количественных независимых переменных проводилось с использованием критерия Манна-Уитни, сравнение качественных переменных осуществлялось с применением критерия Пирсона χ^2 . Корреляционный анализ проведен с применением критерия корреляции Пирсона χ^2 , коэффициент ранговой корреляции Спирмена указывал направление и силу корреляционной связи.

Оценка количественного уровня кисспептина плазмы крови рассчитывалась при помощи анализа распределения под кривой ROC с определением AUC (AUC-area under the curve-«площадь под кривой») с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ). Для оценки оптимального порогового значения кисспептина использовалась J-статистика Юдена с определением чувствительности и специфичности.

Прогнозирование вероятности и расчет отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ возникновения НМЦ было основано на построении математической модели с использованием уравнения множественной логистической регрессии путем включения в анализ количественных и качественных показателей, связанных с зависимой переменной (факт возникновения НМЦ через 12 месяцев). Различия были признаны статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5 % ($p < 0,05$).

Построение математической модели патогенетических механизмов, объясняющей взаимосвязь показателей гормональной и метаболической регуляции при нарушении полового созревания в части расстройств МЦ у девочек-подростков с ожирением, проводилось с помощью моделирования структурных уравнений (SEM) с использованием алгоритма LAVANA. Данные были проверены на одномерную и многомерную нормальность. Для того, чтобы оценить одномерную нормальность, были оценены асимметрия и эксцесс. Многомерная нормальность оценивалась с использованием нормализованного коэффициента Мардиа. Данные также были протестированы на формульную коллинеарность, измеряя корреляции между наблюдаемыми переменными. Индексы абсолютного соответствия оценивали величину дисперсии и включали значение χ^2 с p value и степенями свободы (df), а также индекс сравнительного соответствия (GFI). Значение $p > 0,05$ и соотношение $\chi^2:df$ менее 3:1 указывали на то, что предложенная модель хорошо подходит для ковариационной матрицы. Значение GFI выше 0,90 указывало на хорошее соответствие данным. Дополнительные индексы соответствия сравнивали гипотетическую модель с базовой моделью и включали индекс Такера-Льюиса (TLI). Значения TLI и CFI,

превышающие 0,90, рассматривались как показатели хорошего соответствия данных модели. Индексы соответствия, основанные на остатках, которые представляли собой различия между наблюдаемыми и прогнозируемыми ковариациями, включали в себя стандартизированный среднеквадратичный остаток (SRMR) и среднеквадратичную ошибку аппроксимации (RMSEA). Как для SRMR, так и для RMSEA значения менее 0,05 свидетельствовали о хорошо подобранной модели. Оценка выраженности эффекта выполнена с указанием значения стандартизированного коэффициента регрессии (β).

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП, РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО И ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ

3.1 Клиническая характеристика и оценка полового созревания у девочек- подростков с ожирением

На первом этапе исследования проводилось изучение клинико-анамнестических особенностей, параметров наследственного анамнеза, данных возраста появления менархе, сведений о характере МЦ в общей выборке пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением. У всех пациенток степень полового созревания по шкале Таннер была равна IV. Девочки, включенные в группу 1 (n=40 чел.), имели НМЦ, девочки, включенные в группу 2 (n=40 чел.), имели регулярный МЦ. Все пациентки были оценены не менее чем через 12 месяцев от старта МЦ. Медиана возраста старта МЦ у девочек-подростков из группы 1 составила 12,0 [9,0; 16,0] лет, из группы 2-12,0 [9,0; 14,0] лет. Медиана возраста на момент включения в исследование в группе 1 составила 16,0 [11,0; 17,0] лет, в группе 2-15,0 [11,0; 17,0] лет. По возрасту на момент включения в исследование, а также возрасту менархе, пациентки обеих групп были сопоставимы (p=0,722 и p=0,810 соответственно). НМЦ у пациенток группы 1 в 53 % случаев были представлены олигоменореей, в 47 % случаев—вторичной аменореей. Данные представлены в Таблице 1.

Таблица 1 - Характеристики исследуемых групп

Характеристика, медиана [25%;75%]	Группа 1, человек (n=40)	Группа 2, человек (n=40)	p
Возраст на момент включения в исследование, годы.	16,0 [11,0;17,0]	15,0 [11,0;17,0]	0,722
Возраст на момент менархе, годы.	12,0 [9,0;16,0]	12,0 [9,0;14,0]	0,810
SDS ИМТ	2,90 [2,10;5,11]	2,94 [2,09;5,08]	0,459
Гирсутное число, баллы.	5 [2,00; 13,00]	4 [3,00; 9,00]	0,293
Примечание - SDS ИМТ - Standart Deviation Score индекса массы тела, p - уровень статистической значимости <0,05			

При сравнительном анализе параметров наследственного анамнеза, таких как ожирение у матери (группа 1—40%, группа 2—47,5%, $p=0,499$), ожирение у отца (группа 1—20%, группа 2—35%, $p=0,133$) (Рисунок 2), наличие СД 2 типа у матери (группа 1—5% , группа 2—5%, $p=1,000$), СД 2 типа у отца (группа 1—2,5%, группа 2—0%, $p=0,314$) (Рисунок 3), НТУ у матери (группа 1—5%, группа 2—0%, $p=0,152$), НТУ у отца (группа 1—2,5%, группа 2—0%, $p=0,314$) (Рисунок 4), артериальной гипертензии (АГ) у матери (группа 1—15%, группа 2—5%, $p=0,136$), АГ у отца (группа 1—7,5%, группа 2—0%, $p=0,077$) (Рисунок 5), гестационного сахарного диабета (ГСД) у матери (группа 1—2,5%, группа 2—5%, $p=0,556$) (Рисунок 6), СПКЯ у матери (группа 1—5%, группа 2—5%, $p=1,000$) (Рисунок 7) достоверных различий между группами не получено. Числовые данные представлены в Таблице 2.

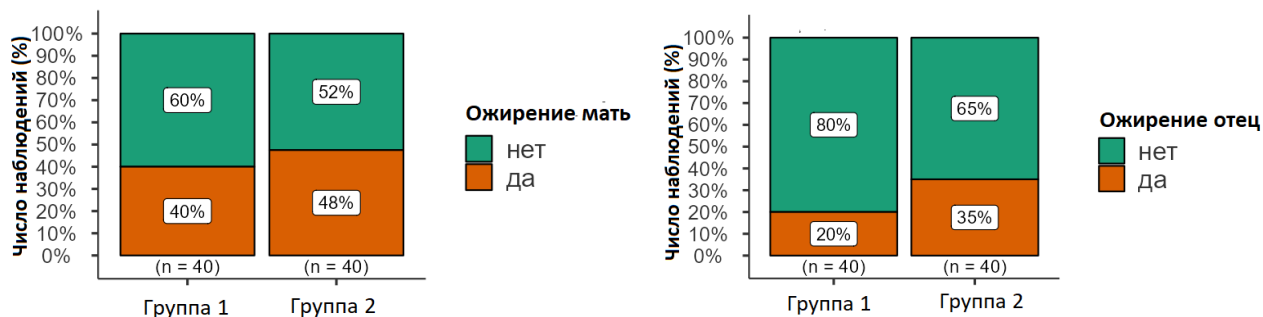


Рисунок 2 – Сравнительный анализ представленности ожирения у матерей и отцов пациенток в исследуемых группах (человек, %) ($p=0,499$ и $p=0,133$ соответственно)

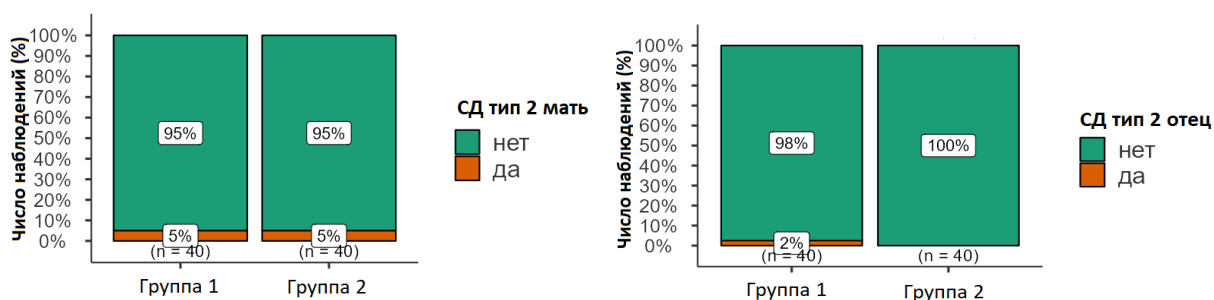


Рисунок 3 – Сравнительный анализ представленности сахарного диабета тип 2 у матерей и отцов пациенток в исследуемых группах (человек, %), ($p=1,000$ и $p=0,314$ соответственно)

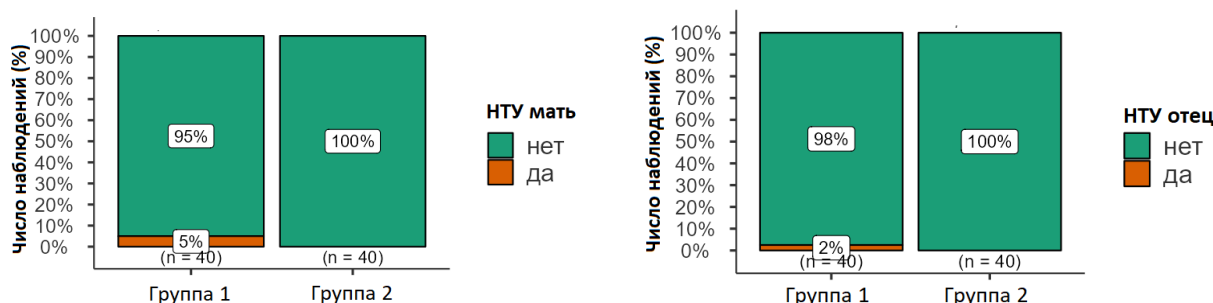


Рисунок 4 – Сравнительный анализ представленности нарушения толерантности к углеводам у матерей и отцов пациенток в исследуемых группах (человек, %) ($p=0,152$ и $p=0,314$ соответственно)

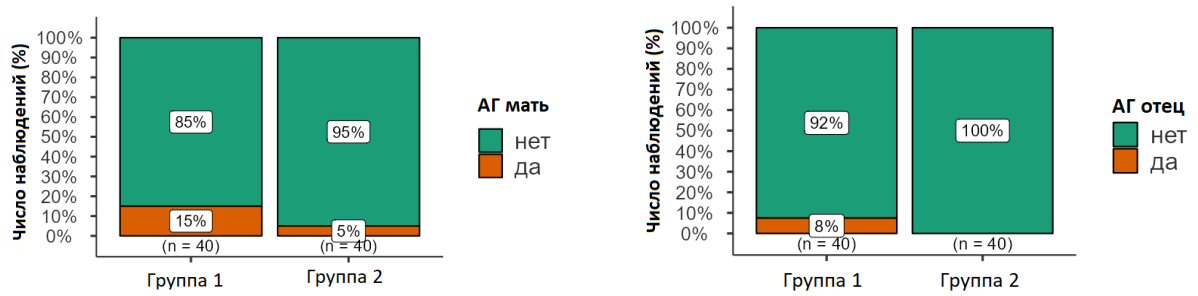


Рисунок 5 – Сравнительный анализ представленности артериальной гипертензии у матерей и отцов пациенток в исследуемых группах (человек, %) ($p=0,136$ и $p=0,077$ соответственно)

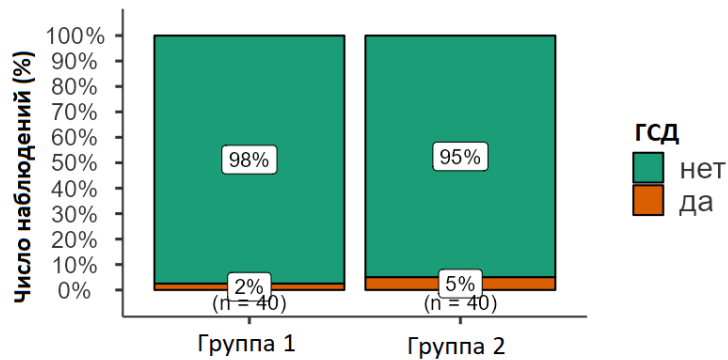


Рисунок 6 – Сравнительный анализ представленности гестационного сахарного диабета у матерей пациенток в исследуемых группах (человек, %), ($p=0,556$)

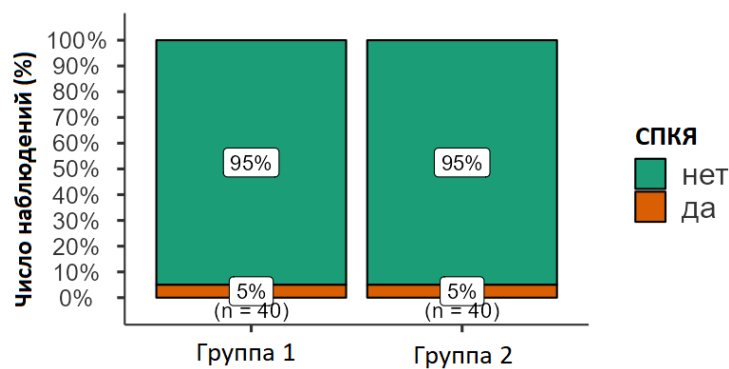


Рисунок 7 – Сравнительный анализ представленности синдрома поликистозных яичников у матерей пациенток в исследуемых группах (человек, %) ($p=1,000$)

Таблица 2 - Наследственный анамнез пациенток в исследуемых группах

Признак, n, чел., (%)	Группа 1, человек (n=40)	Группа 2, человек (n=40)	p
Ожирение матери, n, чел., (%)	16 (40%)	19 (47,5%)	0,499
Ожирение отца, n, чел., (%)	8 (20%)	14 (35%)	0,133
СД 2 типа у матери, n, чел., (%)	2 (5%)	2 (5%)	1,000
СД 2 типа у отца, n, чел., (%)	1 (2,5%)	0 (0%)	0,314
НТУ у матери, n, чел., (%)	2 (5%)	0 (0%)	0,152
НТУ у отца, n, чел., (%)	1 (2,5%)	0 (0%)	0,314
АГ у матери, n, чел., (%)	6 (15%)	2 (5%)	0,136
АГ у отца, n, чел., (%)	3 (7,5%)	0 (0%)	0,077
ГСД у матери, n, чел., (%)	1 (2,5%)	2 (5%)	0,556
НМЦ у матери, n, чел., (%)	12 (30%)	4 (10%)	0,025*
СПКЯ, n, чел., (%)	2 (5%)	2 (5%)	1,000

Примечание – СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа, НТУ – нарушение толерантности к углеводам, АГ – артериальная гипертензия, ГСД – гестационный сахарный диабет, НМЦ – нарушения менструального цикла, , СПКЯ – синдром поликистозных яичников, p - уровень статистической значимости <0,05; * - статистически значимые различия <0,05

Наличие НМЦ у матери в пубертатном периоде в группе 1 встречалось достоверно чаще и отмечалось у 30% женщин, против 10 % для группы 2 (p=0,025) (Рисунок 8).

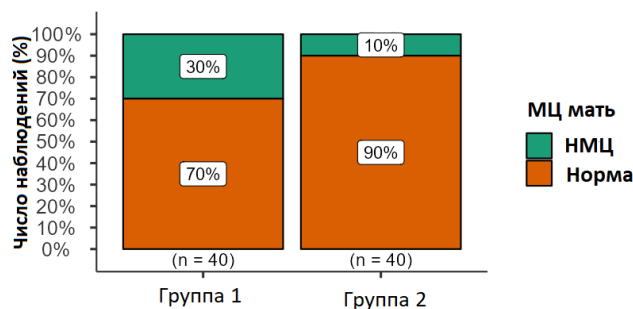


Рисунок 8 – Сравнительный анализ представленности нарушений менструального цикла пубертатного периода в анамнезе матерей пациенток в исследуемых группах (человек, %) (p=0,025)

Абсолютное большинство детей в обеих группах были рождены

доношенными (группа 1—97,5 %, группа 2—92,5 %, $p=0,305$). Количество недоношенных, или рожденных на сроке гестации менее 37 недель, было сопоставимо и составило 2,5% в группе 1 и 7,5%—в группе 2 ($p=0,305$). В группе девочек с ожирением и НМЦ 3 ребенка (7,5 %) имели низкую массу тела для гестационного возраста, то есть признаки задержки внутриутробного развития (ЗВУР), в группе девочек с ожирением без НМЦ ЗВУР отмечалась у 2 детей (5%) ($p=0,644$). Медианы значений массы тела при рождении у пациенток исследуемых групп были сопоставимы (Ме в группе 1—3315 [1900; 4300] грамм, в группе 2—3305 [1970; 4900] грамм, $p=0,802$). Вес при рождении более 4 килограмм отмечался в 12,5% случаев в группе 1 и в 15% случаев в группе 2 ($p=0,745$), по данному параметру пациентки исследуемых групп не имели достоверных различий. Медианы возраста манифеста ожирения у девочек в исследуемых группах были сопоставимы и составили 7,0 [1,0; 15,0] лет в группе с ожирением и НМЦ и 7,0 [1,0; 16,0] лет в группе девочек с ожирением без НМЦ ($p=0,973$). Число детей, имевших дебют ожирения в возрасте до трех лет, было представлено сопоставимо для обеих групп, и отмечалось в 7,5% случаев группе 1 и в 10% случаев в группе 2 ($p=0,692$). Данные представлены в Таблице 3.

Таблица 3 - Сравнительный анализ данных раннего анамнеза пациенток в исследуемых группах

Признак, n, чел., (%)	Группа 1, человек (n=40)	Группа 2, человек (n=40)	p
Срок гестации более 37 недель, n, чел., (%)	39 (97,5%)	37 (92,5%)	0,305
ЗВУР, n, чел., (%)	3 (7,5 %)	2 (5%)	0,644
Вес более 4 кг. (при рождении), n, чел., (%)	5 (12,5%)	6 (15%)	0,745
Наличие ожирения до 3-х лет, n, чел., (%)	3 (7,5%)	4 (10%)	0,692
Примечание – ЗВУР – задержка внутриутробного развития, p - уровень статистической значимости <0,05			

Характеризуя исследуемую когорту пациентов, был проведен сравнительный анализ распределения по тяжести ожирения. Медиана SDS ИМТ в группе 1 составила 2,90 [2,10; 5,11], медиана SDS ИМТ в группе 2 была равна 2,94 [2,09; 5,08] ($p=0,459$) (Рисунок 9).

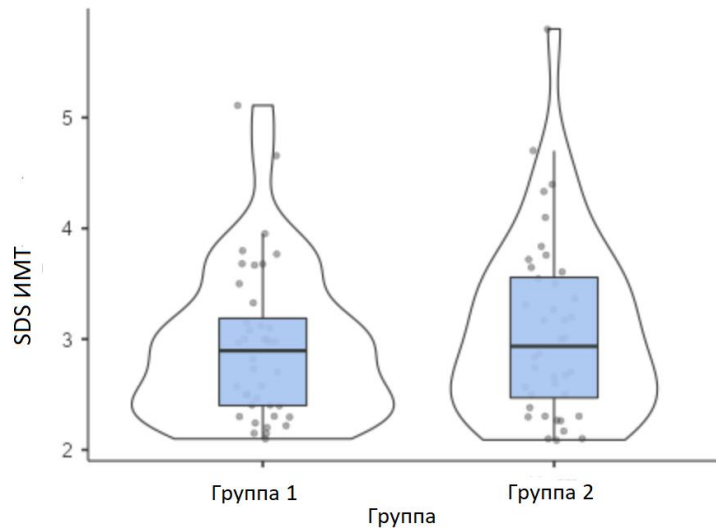


Рисунок 9 – Сравнительный анализ Standart Deviation Score индекса массы тела в исследуемых группах ($p=0,459$)

Таким образом, по SDS ИМТ пациентки группы 1 и группы 2 не имели достоверных различий. Статистически значимых различий в распределении по степени ожирения у пациенток исследуемых групп также выявлено не было ($p=0,486$). 70 % пациенток в группе 1 имели ожирение I и II степени, 25 %—III степени и 5 %—ожирение IV степени. В группе 2 ожирение было представлено в 55 % случаев I и II степенью, 32 %—III степенью и 13 %—IV степенью (Рисунок 10).

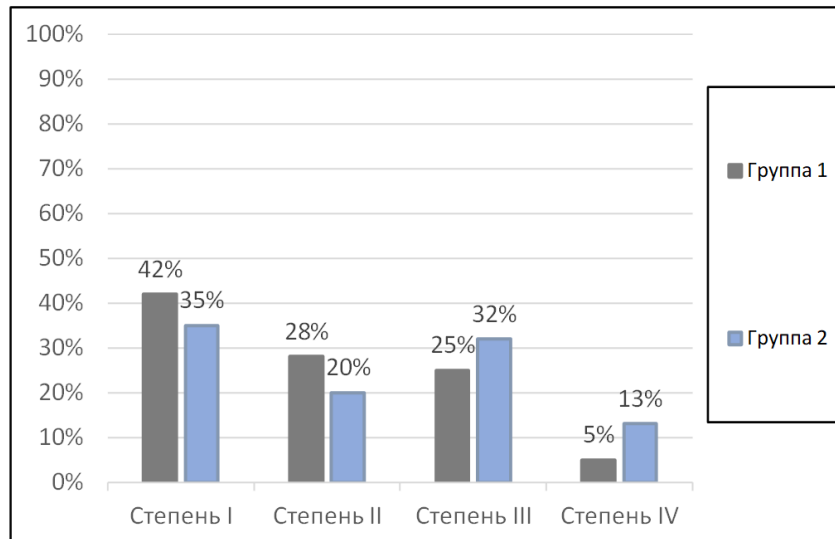


Рисунок 10 - Распределение пациенток по степени ожирения в исследуемых группах (человек, %) ($p=0,486$)

По наличию клинических признаков гиперандрогенемии пациентки исследуемых групп были сопоставимы, медиана гирсутного числа у девочек группы 1 была равна 5 [2,00; 13,00] баллам, медиана гирсутного числа в группе 2 составила 4 [3,00; 9,00] балла ($p=0,293$) (Рисунок 11).

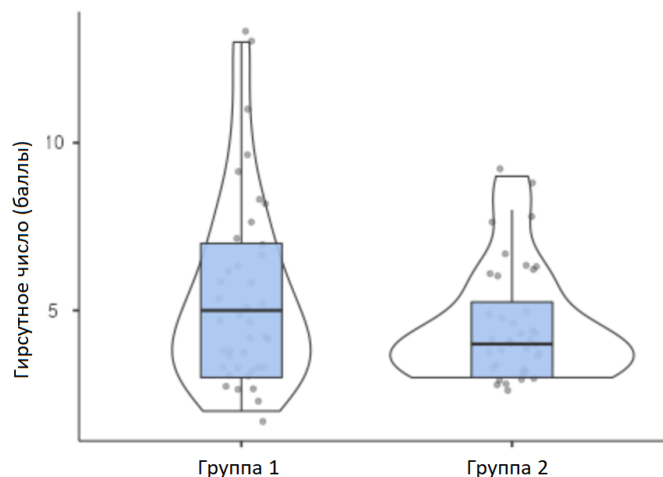


Рисунок 11 – Сравнительный анализ клинических признаков гиперандрогенемии (гирсутное число) в исследуемых группах (баллы) ($p=0,293$)

В рамках клинической характеристики пациенток проводилась оценка объема яичников и количества антральных фолликулов в срезе по результатам УЗИ органов малого таза. При анализе объема яичников медиана объема как

правого, так и левого яичников у девочек группы 1 была больше, чем в группе 2 (Ме в группе 1-10,9 [3,00; 28,2] мл. и 9,00 [3,79; 19,2] мл. против 7,70 [2,80; 19,6] мл. и 6,35 [1,80; 15,7] мл. в группе 2; $p=0,015$ для правого, и $p=0,001$ для левого яичников в группах) (Рисунок 12).

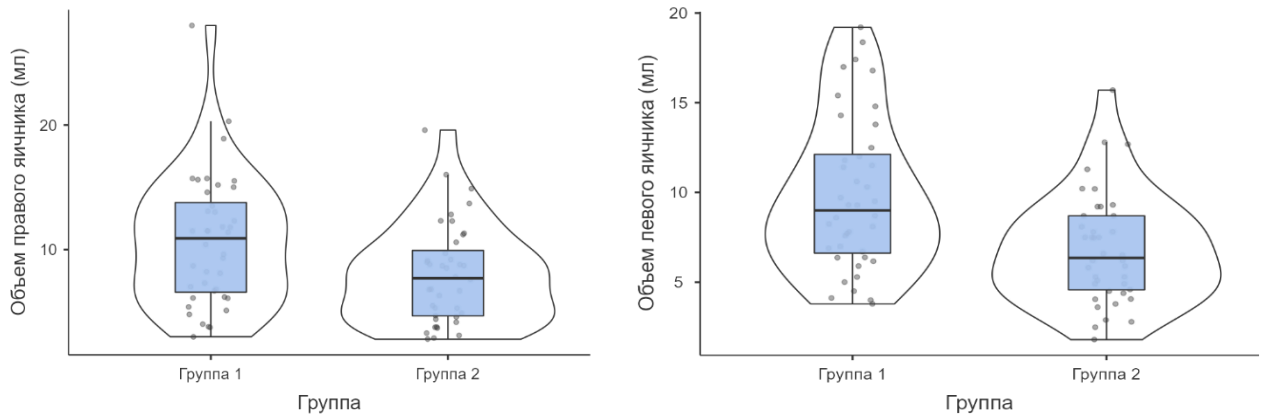


Рисунок 12 – Сравнительный анализ объема правого и левого яичников в исследуемых группах (мл) ($p=0,015$ и $p=0,001$ соответственно)

Медиана количества фолликулов в срезе яичников в группе 1 также свидетельствовала о большем их количестве по сравнению с группой 2 (группа 1- Ме количества фолликулов в правом яичнике 8,00 [2,00; 15,0] шт., в левом-8,00 [3,00; 14,0] шт. против 6,50 [3,00; 15,0] шт. в правом и 6,00 [3,00; 15,0] шт. в левом яичниках в группе 2; $p=0,023$ для правого, $p=0,005$ для левого яичников в группах) (Рисунок 13).

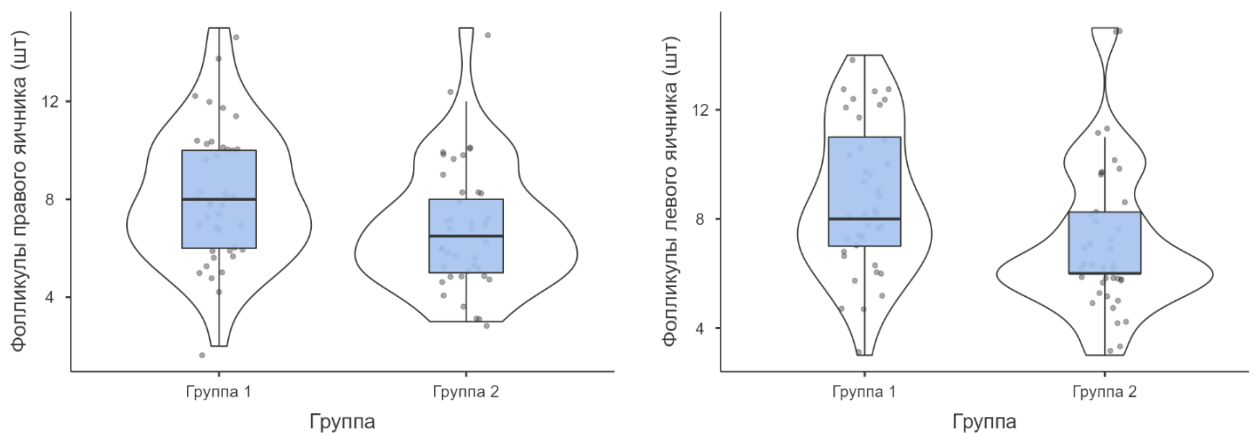


Рисунок 13 – Сравнительный анализ количества антральных фолликулов в срезе правого и левого яичников в исследуемых группах (штук) ($p=0,023$ и $p=0,005$ соответственно)

Таким образом, пациентки исследуемых групп были сопоставимы по параметрам наследственного и перинатального анамнеза. НМЦ у матери в пубертатном периоде регистрировалось чаще в группе девочек с ожирением и НМЦ, однако, в дальнейшем эти женщины были фертильны и не имели диагноза СПКЯ. Распределение по тяжести ожирения было представлено сопоставимо в обеих группах и не зависело от факта НМЦ. Вторичные НМЦ были представлены олигоменореей и вторичной аменореей, которые не зависели от статических характеристик ожирения. Девочки-подростки с ожирением и НМЦ характеризовались большим объемом яичников и количеством антральных фолликулов в срезе.

3.2 Характеристика гормональных и метаболических параметров в группах девочек-подростков с ожирением

Оценка метаболических параметров в группах девочек-подростков с ожирением

Одной из задач проведенного нами исследования явилась сравнительная оценка метаболического и гормонального статуса в группах девочек с ожирением и расстройствами МЦ. При анализе метаболической коморбидности на первом этапе проведена оценка параметров углеводного обмена. Медианы уровня гликемии натощак (Рисунок 14) и после углеводной нагрузки (Рисунок 15) для обеих групп были сопоставимы и составили 4,44 [3,48; 5,15] ммоль/л и 5,95 [4,04; 10,40] ммоль/л для группы 1; 4,44 [3,83; 6,07] ммоль/л и 5,65 [3,70; 8,02] ммоль/л для группы 2 ($p=0,450$, $p=0,142$ соответственно).

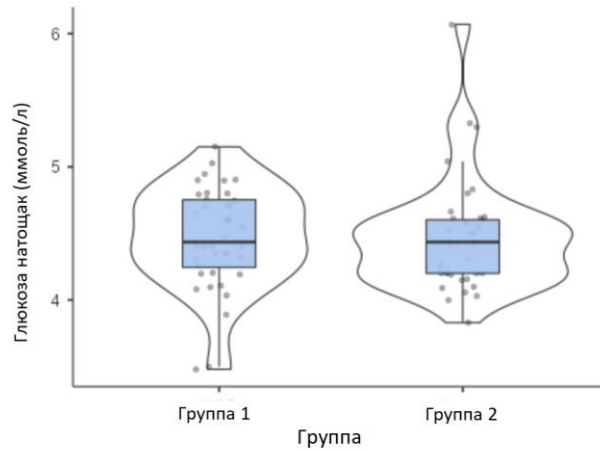


Рисунок 14 – Сравнительный анализ уровня глюкозы плазмы крови натощак в исследуемых группах (ммоль/л) ($p=0,450$)

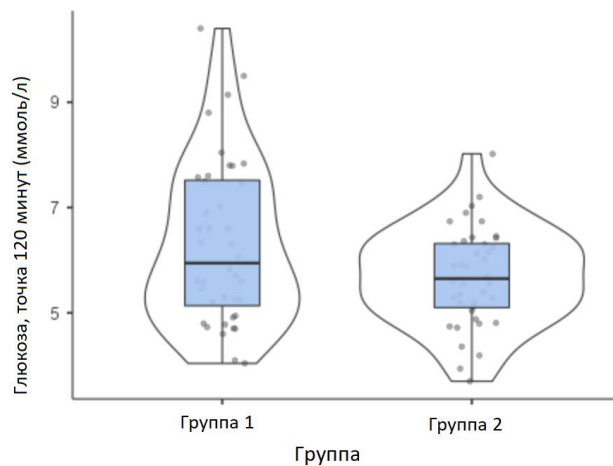


Рисунок 15 – Сравнительный анализ уровня глюкозы плазмы крови через 120 минут после нагрузки глюкозой в исследуемых группах (ммоль/л) ($p=0,142$)

По уровню медиан инсулина плазмы крови натощак (Me в группе 1—168,0 [27,4; 514,0] пмоль/л, в группе 2—140,0 [68,0; 319,0] пмоль/л, $p=0,135$) (Рисунок 16), индексу инсулинорезистентности НОМА-IR (Me в группе 1—4,20 [2,0; 12,9], в группе 2—3,75 [1,71; 8,60], $p=0,392$) (Рисунок 17) достоверных различий между группами не отмечалось.

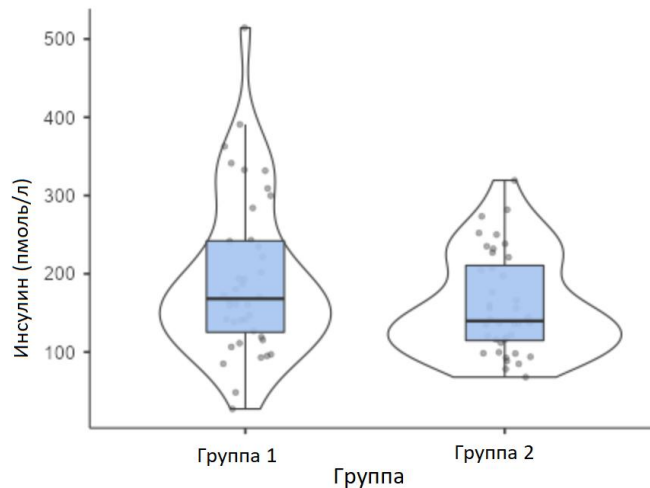


Рисунок 16 – Сравнительный анализ уровня инсулина плазмы крови в исследуемых группах (пмоль/л) ($p=0,135$)

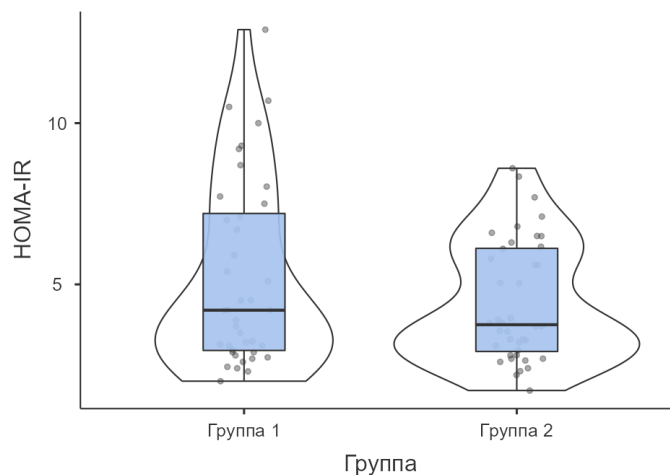


Рисунок 17 – Сравнительный анализ значений индекса НОМА-IR в исследуемых группах ($p=0,392$)

Примечание - НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности

Однако, в группе девочек-подростков с ожирением и НМЦ отмечалось большее количество пациенток, имеющих нарушение углеводного обмена, представленное НТУ, по сравнению с группой девочек-подростков с ожирением без НМЦ (15 % в группе 1 против 2,5 % в группе 2, $p=0,048$) (Рисунок 18).

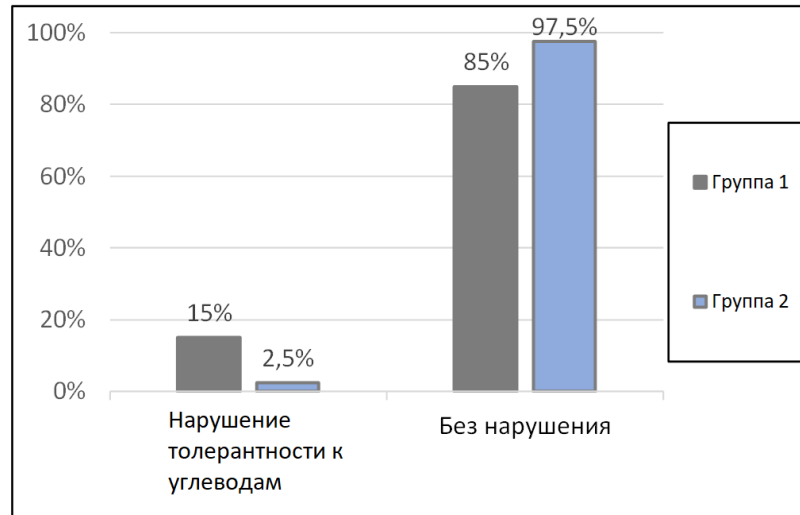


Рисунок 18 – Представленность нарушений углеводного обмена в исследуемых группах (человек, %) ($p=0,048$)

При этом, инсулинорезистентность отмечалась более чем у половины пациенток в каждой из исследуемых групп (в группе 1—60 %, в группе 2—60 %), при отсутствии достоверных различий между ними ($p=1,00$) (Рисунок 19).

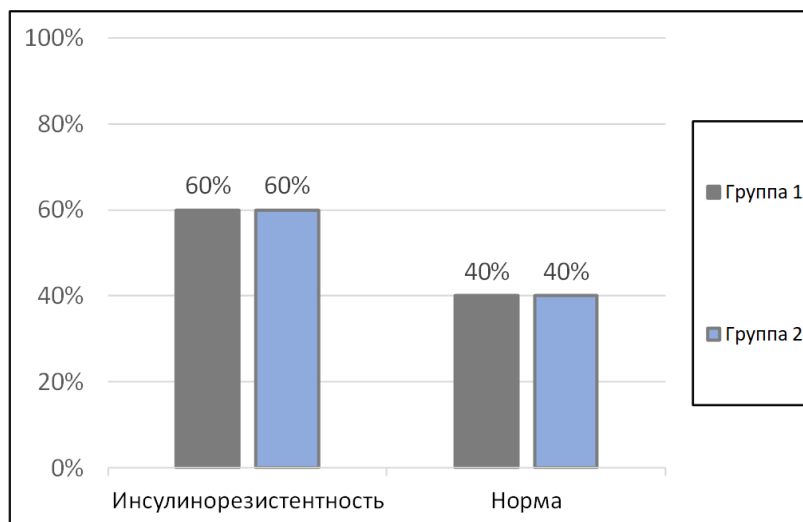


Рисунок 19 – Выраженность инсулинорезистентности в исследуемых группах (человек, %) ($p=1,000$)

При оценке параметров липидного обмена наиболее значимые изменения были получены по уровню ТГ. Медиана уровня ТГ в группе девочек-подростков с ожирением и НМЦ была значительно выше значений, полученных в группе девочек подростков с ожирением без НМЦ (Ме соответственно 1,61 [0,50; 4,78] ммоль/л и 1,23 [0,42; 4,70] ммоль/л, $p=0,037$) (Рисунок 20).

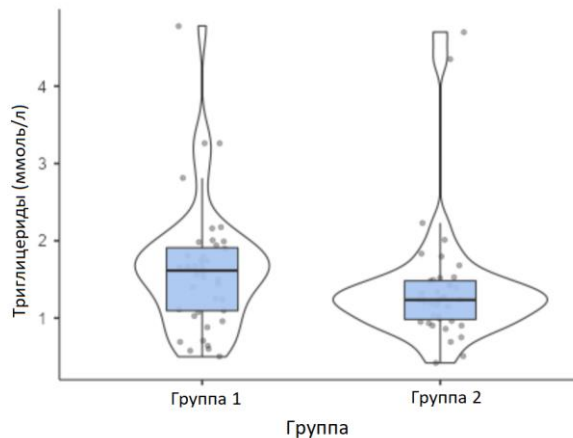


Рисунок 20 – Сравнительный анализ уровня триглицеридов плазмы крови в исследуемых группах (ммоль/л) ($p=0,037$)

Количество девочек, имевших гипертриглицеридемию, было значимо больше в группе девочек-подростков с ожирением и НМЦ по сравнению с группой пациенток с ожирением без НМЦ (37,5 % в группе 1 против 15 % в группе 2, $p=0,022$) (Рисунок 21).

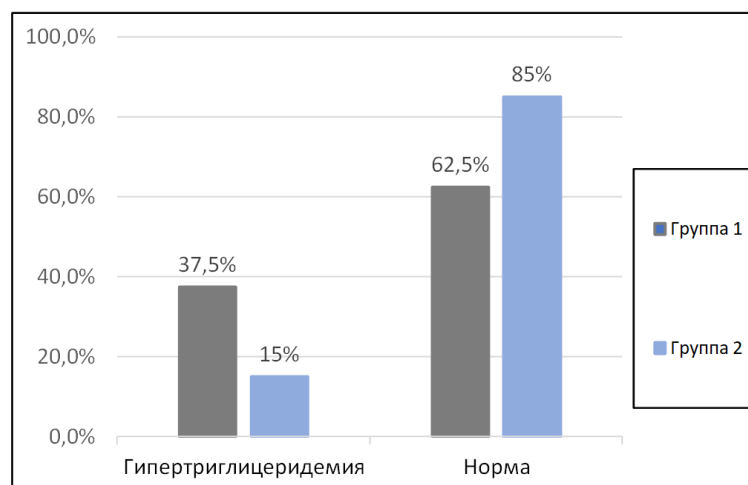


Рисунок 21 – Представленность гипертриглицеридемии в исследуемых группах (человек, %) ($p=0,022$)

При этом уровни лептина (Рисунок 22) и общего холестерина (Рисунок 23) в обеих группах были представлены сопоставимо и не имели достоверных различий (Ме для группы 1—35,10 [2,06; 89,90] нг/мл и 4,37 [2,13; 6,50] ммоль/л, Ме для группы 2—24,70 [2,49; 68,30] нг/мл и 4,06 [2,80; 6,37] ммоль/л, $p=0,189$ и $p=0,086$ соответственно) (Таблица 4).

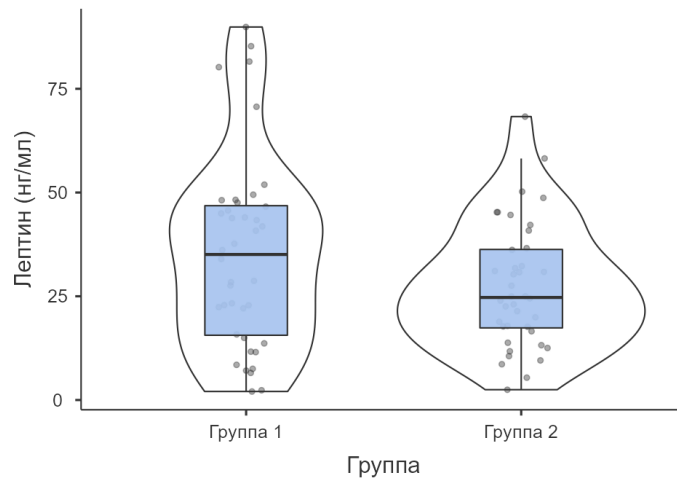


Рисунок 22 – Сравнительный анализ уровня лептина плазмы крови в исследуемых группах (нг/мл) ($p=0,189$)

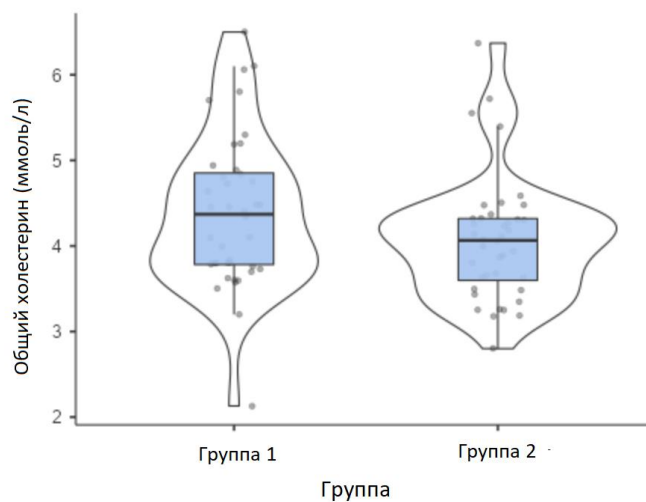


Рисунок 23 – Сравнительный анализ уровня общего холестерина плазмы крови в исследуемых группах (ммоль/л) ($p=0,086$)

Таблица 4 – Сравнительный анализ метаболических параметров у пациенток с ожирением в исследуемых группах

Параметр, медиана [25%;75%]	Группа 1, человек (n=40)	Группа 2, человек (n=40)	p
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,44 [3,48; 5,15]	4,44 [3,83; 6,07]	0,450
Глюкоза, через 120 мин., ммоль/л	5,95 [4,04; 10,40]	5,65 [3,70; 8,02]	0,142
Инсулин, пмоль/л	168,0 [27,4; 514,0]	140,0 [68,0; 319,0]	0,135
НОМА - IR	4,20 [2,0; 12,90]	3,75 [1,71; 8,60]	0,392
Холестерин, ммоль/л	4,37 [2,13; 6,50]	4,06 [2,80; 6,37]	0,086
ТГ, ммоль/л	1,61 [0,50; 4,78]	1,23 [0,42; 4,70]	0,037*
Лептин, нг/мл	35,10 [2,06; 89,90]	24,70 [2,49; 68,30]	0,189
Примечание - НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности, ТГ – триглицериды, p - уровень статистической значимости <0,05; * - статистически значимые различия <0,05			

Таким образом, полученные нами результаты оценки метаболического профиля показали, что девочки-подростки с ожирением и НМЦ в группе 1 достоверно чаще имели НТУ по результатам ОГТТ и гипертриглицеридемию по сравнению со сверстницами с аналогичным по степени тяжести ожирением без НМЦ. При этом инсулинорезистентность была значительно представлена в обеих группах и отмечалась более чем у половины пациенток, но отсутствовали достоверные различия у девочек с ожирением в зависимости от факта НМЦ.

Оценка гормональных параметров в группах девочек-подростков с ожирением

При сравнительном анализе параметров гормонального профиля получены данные о значимо более высоких значениях медиан уровня ЛГ (Ме в группе 1—8,85 [3,20; 18,90] мМЕ/мл, в группе 2—6,70 [2,50; 15,6] мМЕ/мл, p=0,008) (Рисунок 24), АМГ (Ме в группе 1—6,61 [0,67; 20,9] нг/мл, в группе 2—4,26 [0,01; 16,70] нг/мл, p=0,014) (Рисунок 25), общего тестостерона (Ме в группе 1—1,90 [0,23; 3,12] нмоль/л, в группе 2—1,25 [0,09; 3,18] нмоль/л, p=0,026) (Рисунок 26) и ИСА (Ме в группе 1—14,50 [2,09; 84,30] %, в группе 2—8,65 [0,30; 35,90] %, p=0,008) (Рисунок 27).

$p=0,027$) (Рисунок 27) в группе девочек-подростков с ожирением и НМЦ по сравнению с группой девочек-подростков без НМЦ. Медианы ГСПГ не имели достоверных различий в группах девочек-подростков в зависимости от факта НМЦ (Ме в группе 1—14,10 [2,36; 74,50] нмоль/л, в группе 2—14,90 [6,07; 71,0] нмоль/л, $p=0,279$) (Рисунок 28). По уровню 17(ОН) прогестерона пациентки исследуемых групп были сопоставимы (Ме для группы 1—1,31 [0,59; 5,90] нг/мл, для группы 2—1,20 [0,45; 6,10] нг/мл, $p=0,814$) (Рисунок 29).

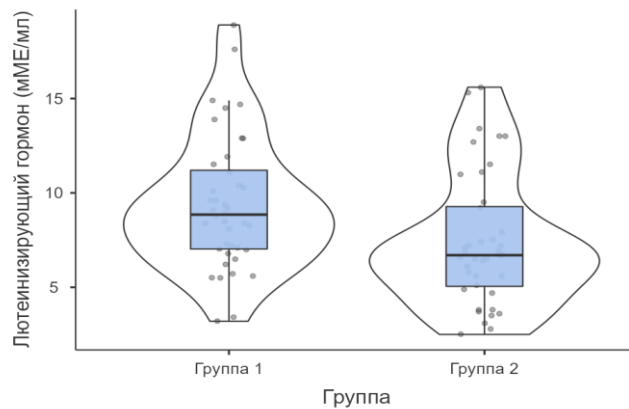


Рисунок 24 – Сравнительный анализ уровня лютеинизирующего гормона плазмы крови в исследуемых группах (мМЕ/мл) ($p=0,008$)

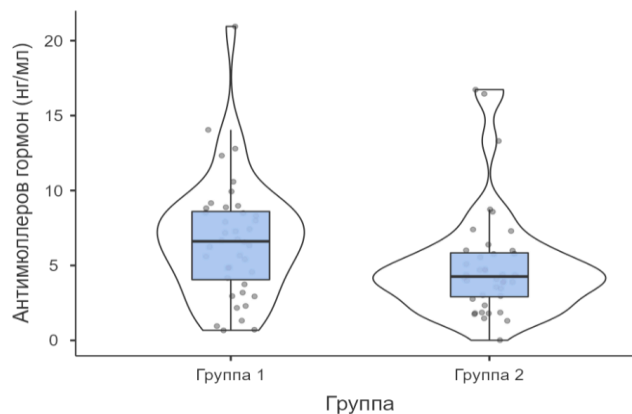


Рисунок 25 – Сравнительный уровень антимюллера гормона плазмы крови в исследуемых группах (нг/мл) ($p=0,014$)

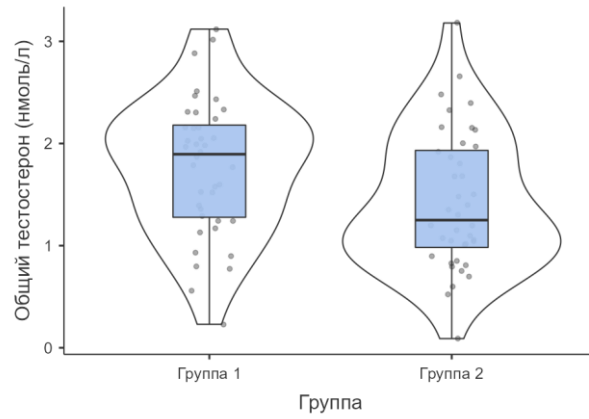


Рисунок 26 – Сравнительный анализ уровня общего тестостерона плазмы крови в исследуемых группах (нмоль/л) ($p=0,026$)

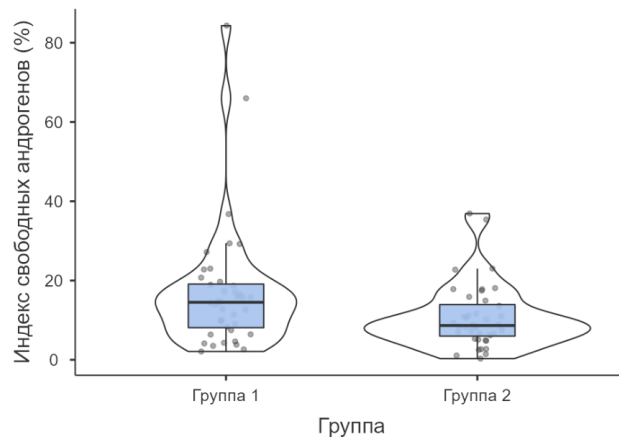


Рисунок 27 – Сравнительный анализ значений индекса свободных андрогенов в исследуемых группах (%) ($p=0,027$)

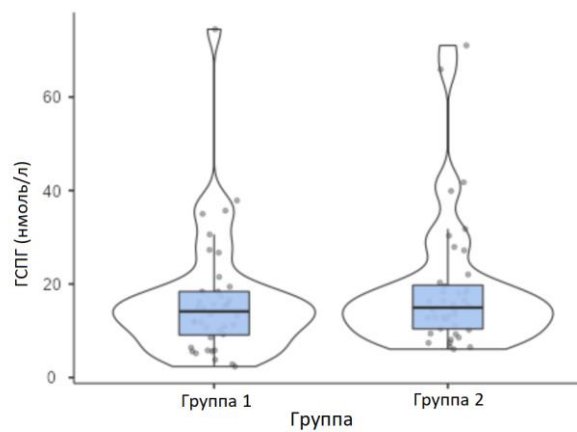


Рисунок 28 – Сравнительный анализ уровня глобулина, связывающего половые гормоны плазмы крови в исследуемых группах (нмоль/л) ($p=0,279$)

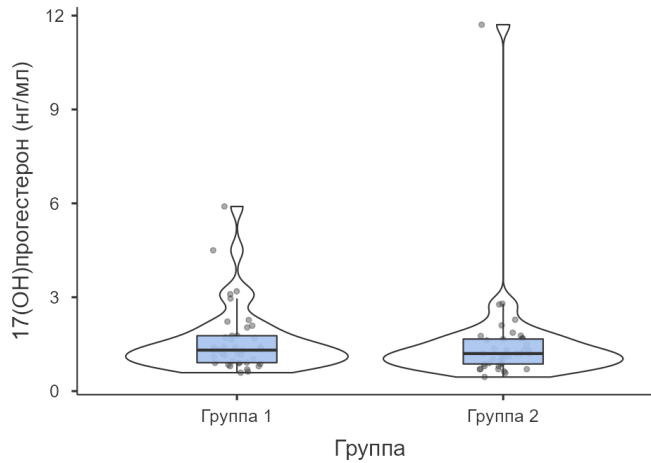


Рисунок 29 – Сравнительный анализ уровня 17(OH) прогестерона плазмы крови в исследуемых группах (нг/мл) ($p=0,814$)

И, напротив, в группе девочек-подростков с ожирением без НМЦ медиана уровня эстрадиола была существенно выше по сравнению с пациентками, имевшими НМЦ (Ме соответственно 33,5 [10,6; 75,0] пг/мл и 45,0 [13,0; 116,0] пг/мл, $p=0,012$) (Рисунок 30).

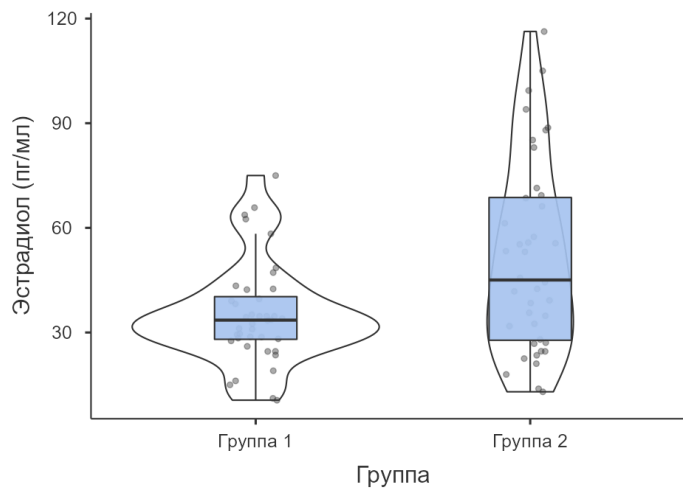


Рисунок 30 – Сравнительный анализ уровня эстрадиола плазмы крови в исследуемых группах (пг/мл) ($p=0,012$)

Достоверных различий в значениях других параметров гормонального профиля в исследуемых группах получено не было: значения ТТГ (Рисунок 31) (Ме в группе 1—1,80 [0,40; 5,40] мМЕ/л, в группе 2—1,75 [0,56; 5,70] мМЕ/л,

$p=0,751$) и св.Т4 (Рисунок 32) (Ме в группе 1—12,10 [9,70; 19,90] пмоль/л в группе 2—12,10 [9,60; 16,80] пмоль/л, $p=0,644$), ФСГ (Ме в группе 1—5,15 [1,00; 8,20] мМЕ/мл, в группе 2—5,25 [1,50; 14,30] мМЕ/мл, $p=0,331$) (Рисунок 33), уровня пролактина (Ме в группе 1—22,10 [8,05; 46,0] нг/мл, в группе 2—19,30 [7,36; 47,20] нг/мл, $p=0,338$) (Рисунок 34) были сопоставимы (Таблица 5).

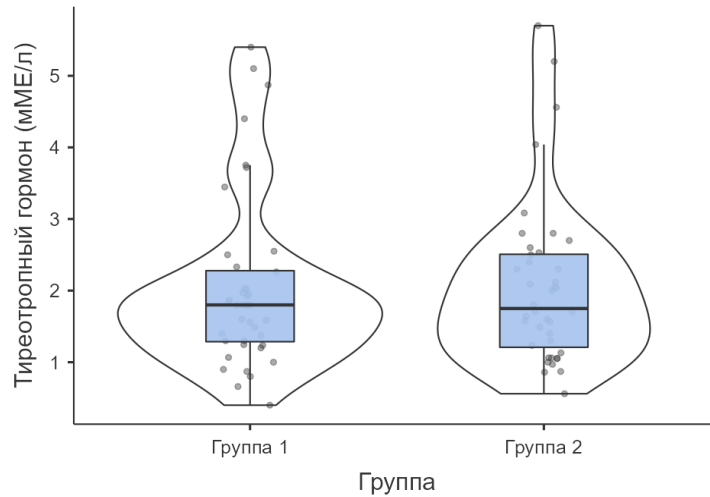


Рисунок 31 – Сравнительный анализ уровня тиреотропного гормона плазмы крови в исследуемых группах (мМЕ/л) ($p=0,751$)

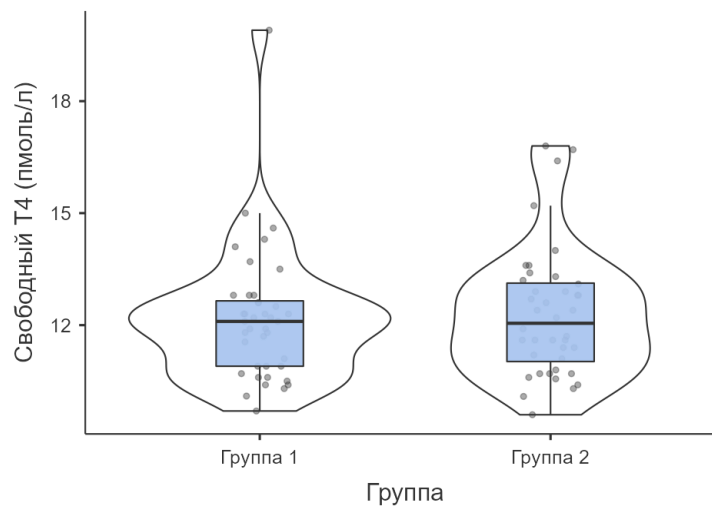


Рисунок 32 – Сравнительный анализ уровня свободного тироксина плазмы крови в исследуемых группах (пмоль/л) ($p=0,644$)

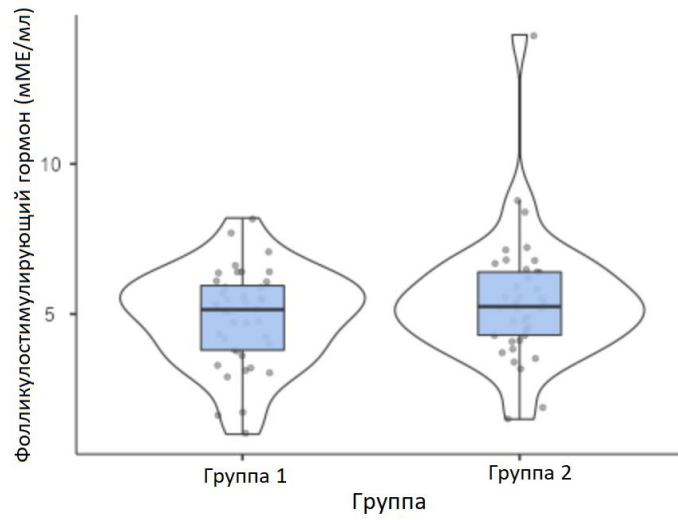


Рисунок 33 – Сравнительный анализ уровня фолликулостимулирующего гормона плазмы крови в исследуемых группах (мМЕ/мл) ($p=0,331$)

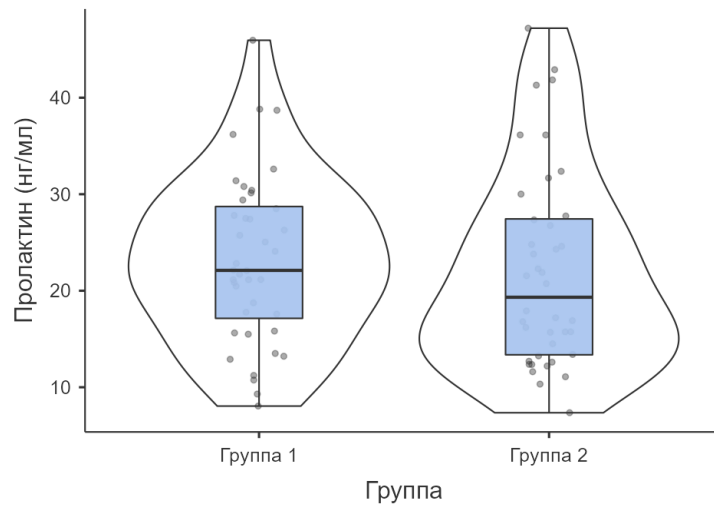


Рисунок 34 – Сравнительный анализ уровня пролактина плазмы крови в исследуемых группах (нг/мл) ($p=0,338$)

Таблица 5 – Сравнительный анализ гормональных параметров у пациенток с ожирением в исследуемых группах

Параметр, медиана [25%;75%]	Группа 1, человек (n=40)	Группа 2, человек (n=40)	p
ТТГ, мМЕ/л	1,80 [0,40; 5,40]	1,75 [0,56; 5,70]	0,751
св. Т4, пмоль/л	12,10 [9,70; 19,90]	12,10 [9,60; 16,80]	0,644
ЛГ, мМЕ/мл	8,85 [3,20; 18,90]	6,70 [2,50; 15,60]	0,008*
ФСГ, мМЕ/мл	5,15 [1,00; 8,20]	5,25 [1,50; 14,30]	0,331
Эстрадиол, пг/мл	33,5 [10,6; 75,0]	45,0 [13,0; 116,0]	0,012*
Пролактин, нг/мл	22,10 [8,05; 46,0]	19,30 [7,36; 47,20]	0,338
17 (ОН) прогестерон, нг/мл	1,31 [0,59; 5,90]	1,20 [0,45; 6,10]	0,814
Общ. тестостерон, нмоль/л	1,90 [0,23; 3,12]	1,25 [0,09; 3,18]	0,026*
ГСПГ, нмоль/л	14,10 [2,36; 74,50]	14,9 [6,07; 71,0]	0,279
ИСА, %	14,50 [2,09; 84,30]	8,65 [0,30; 35,90]	0,027*
АМГ, нг/мл	6,61 [0,67; 20,90]	4,26 [0,01; 16,70]	0,014*
Примечание – ТТГ – тиреотропный гормон, св. Т4 – свободный тироксин, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны, ИСА – индекс свободных андрогенов, АМГ – антимюллеров гормон, p - уровень статистической значимости <0,05; * - статистически значимые различия <0,05			

Таким образом, по результатам оценки гормонального профиля, в группе девочек-подростков с ожирением и НМЦ уровни ЛГ, общего тестостерона, АМГ, а также ИСА были достоверно выше, чем в группе девочек-подростков с ожирением без НМЦ. При этом, пациентки, имеющие регулярный МЦ характеризовались достоверно более высокими значениями уровня эстрадиола. Данные изменения гормонального профиля свидетельствовали о преимущественной заинтересованности гонадной оси в регуляторных механизмах МЦ при экзогенно-конституциональном ожирении.

3.3 Роль кисспептина в нейрогормональной регуляции менструальной функции у девочек-подростков с ожирением

Следующей задачей нашего исследования была оценка уровня кисспептина у девочек-подростков с ожирением и уточнение его роли в ассоциации с НМЦ. С этой целью выполнено определение кисспептина плазмы крови у всех пациенток исследуемых групп.

Был проведен сравнительный анализ содержания кисспептина в плазме крови в группах девочек-подростков с ожирением. Медиана уровня кисспептина плазмы крови в группе 1 была достоверно и значимо выше медианы, полученной в группе 2 (Ме соответственно 55,4 [1,64; 123,0] пг/мл и 38,3 [4,93; 102,0] пг/мл, $p=0,001$) (Рисунок 35).

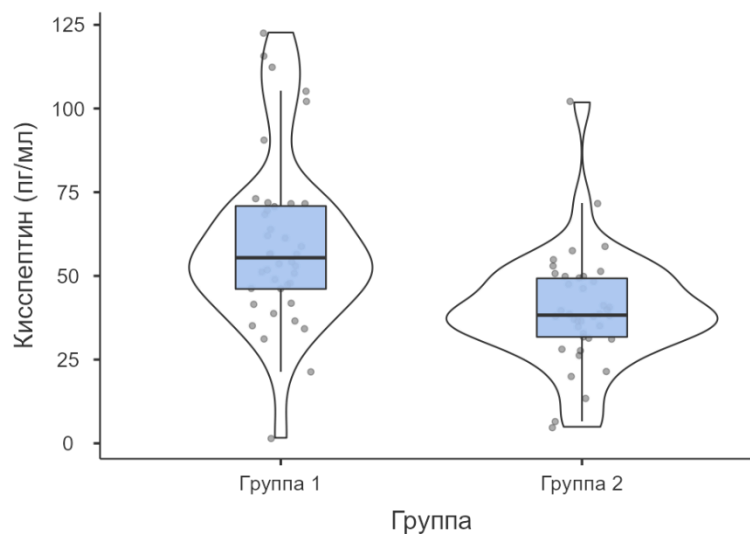


Рисунок 35 – Сравнительный анализ уровня кисспептина плазмы крови в исследуемых группах (пг/мл) ($p=0,001$)

Полученные результаты свидетельствовали о существенном повышении уровня кисспептина плазмы крови при патологии полового развития и определили интерес для дальнейшего поиска порогового значения плазменного уровня кисспептина, возможного для использования в качестве диагностического критерия прогнозирования риска НМЦ у девочек-подростков с ожирением. С этой

целью был проведен анализ распределения под кривой ROC. Площадь под кривой (AUC) составила 0,772 (95% ДИ: от 0,720 до 0,940), что позволило отвергнуть нулевую гипотезу (область 0,5) ($p < 0,0001$). Результаты представлены на Рисунке 36.

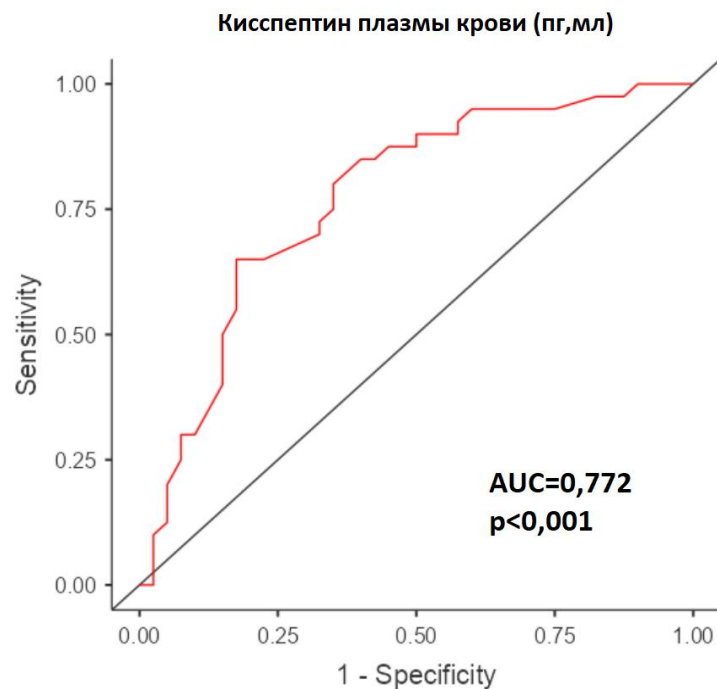


Рисунок 36 - Определение порогового уровня кисспептина плазмы крови (ROC-анализ)

Установлено, что оптимальным значением, обеспечивающим баланс между чувствительностью и специфичностью, можно считать уровень кисспептина плазмы крови равный и более 53,56 пг/мл, что соответствует значению индекса Юдена 0,42 со специфичностью 87,5 % и чувствительностью 55% ($p=0,001$).

Корреляционный анализ выявил наличие ряда достоверных положительных корреляций умеренной силы между уровнем кисспептина плазмы крови с исследуемыми гормональными и метаболическими параметрами. А именно, прямую связь средней силы с уровнем общего тестостерона ($r=+0,3$, $p=0,024$), прямую связь средней силы с уровнем 17(ОН) прогестерона ($r=+0,3$, $p=0,048$), прямую связь средней силы с ИСА ($r=+0,44$, $p=0,001$) и обратную связь средней силы с уровнем ГСПГ ($r=-0,3$, $p=0,045$). Также было установлено, что имела

место стойкая прямая зависимость увеличения объема правого ($r=+0,23$, $p=0,041$) и левого яичников ($r=+0,23$, $p=0,040$) при увеличении уровня кисспептина плазмы крови. Количество антральных фолликулов в правом ($r=+0,35$, $p=0,001$) и левом яичниках ($r=+0,33$, $p=0,002$) также имело статистически значимые положительные корреляции с уровнем кисспептина: при увеличении кисспептина возрастало количество антральных фолликулов в правом и левом яичниках. Данные представлены на Рисунке 37.

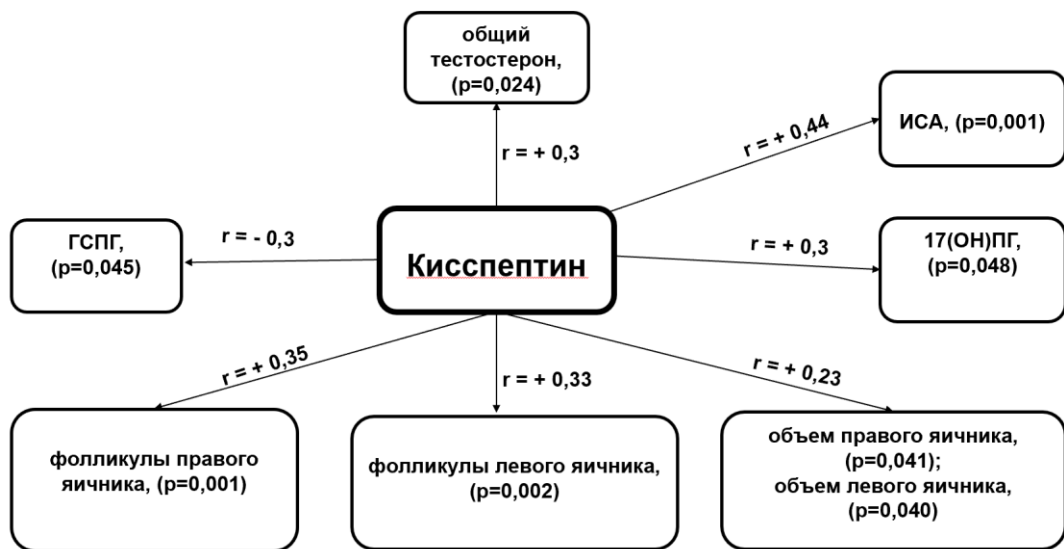


Рисунок 37 - Взаимосвязь уровня кисспептина плазмы крови с гормональными параметрами, размерами яичников и количеством фолликулов в яичниках
Примечание – ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны, ИСА – индекс свободных андрогенов, 17(ОН)ПГ – 17(ОН) прогестерон, уровень статистической значимости $p < 0,05$, r – коэффициент ранговой корреляции Спирмена

По данному разделу можно сделать вывод, что уровень кисспептина значимо возрастал у девочек-подростков с ожирением и НМЦ и имел прямые взаимосвязи с половыми стероидами, определяющими половое развитие в противоположном поле (андрогены).

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ МАССЫ ТЕЛА НА МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ У ДЕВОЧЕК- ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ

4.1 Взаимосвязь динамики массы тела и динамики нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением на фоне немедикаментозных методов коррекции

В течение 12 месяцев пациентки находились под динамическим наблюдением, целью которого было проведение контроля за снижением массы тела. Данные мероприятия включали диетотерапию, повышение физической активности и коррекцию пищевого поведения. Через 12 месяцев была проведена оценка динамики массы тела и регулярности МЦ в исследуемых группах.

Установлено, что в группе девочек-подростков с ожирением и НМЦ вес снизили 16 пациенток-42 %, увеличили вес 8 человек-21 %, динамики массы тела не отмечалось у 14 человек-37 %. Через 12 месяцев в группе 2 девочек-подростков с ожирением и без НМЦ 11 девочек имели продолжающийся набор веса-28%, 14 девочек снизили вес-36%, 14 пациенток не имели динамики веса-36%. Динамика регулярности МЦ через 12 месяцев в группе 1: НМЦ сохранялось у 27 пациенток-71%, нормализация МЦ отмечалась у 11 пациенток-29 %, при этом нормализация цикла отмечалась на фоне снижения массы тела, либо при отсутствии весовой динамики. В подгруппе пациенток, нормализовавших МЦ, характер НМЦ исходно был представлен олигоменореей-14 %, вторичной аменореей-15 %, что было сопоставимо ($p=0,981$). Динамика регулярности МЦ через 12 месяцев в группе 2: регулярный МЦ сохранялся у 29 человек-74%, у 10 пациенток отмечалось НМЦ-26%, при том, что в 21% случаев появление НМЦ отмечалось у девочек на фоне прибавки массы тела, в 5% случаев на фоне стабильного веса. Данные представлены на Рисунке 38.



Рисунок 38 - Динамика веса и характера менструального цикла через 12 месяцев
Примечание – НМЦ – нарушения менструального цикла, МЦ – менструальный цикл

В подгруппе пациенток группы 1, сохранивших нарушения менструальной функции, характер НМЦ претерпел изменения за время наблюдения. Так, НМЦ исходно были представлены в 39 % случаев олигоменореей, в 32 %-вторичной аменореей, а через 12 месяцев вторичная аменорея отмечалась в 21 % случаев, олигоменорея в 50 % случаев. При этом часть пациенток, исходно имевших НМЦ по типу вторичной аменореи, через 12 месяцев имели НМЦ по типу олигоменореи на фоне снижения массы тела или отсутствия весовой динамики-19 %, нарушения по типу вторичной аменореи сохранялись на фоне продолжающегося набора веса в 13 % случаев. И, напротив, часть пациенток, исходно имевших НМЦ по типу олигоменореи, через 12 месяцев имели НМЦ по типу вторичной аменореи на фоне продолжающегося набора массы тела-8%, нарушения по типу олигоменореи сохранялись в 31% случаев, из них у 13 % пациенток динамики веса не отмечалось, в 15 % имело место снижение массы тела и в 3 % случаев на фоне продолжающегося набора массы тела. В подгруппе пациенток группы 2, с вновь возникшими НМЦ на фоне продолжающегося набора массы тела, НМЦ были

представлены в 5 % вторичной аменореей, в 16 % случаев олигоменореей. Данные представлены на Рисунке 39.

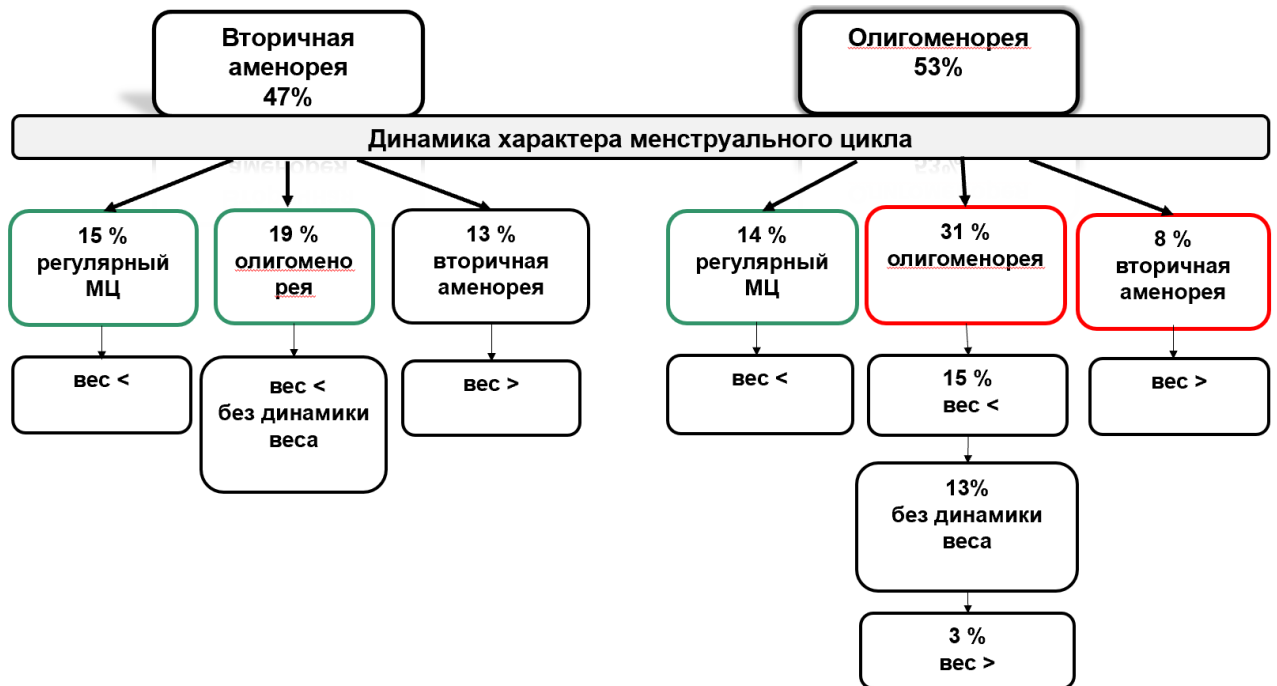


Рисунок 39 - Динамика характера менструального цикла через 12 месяцев

Таким образом, у части девочек группы 1, исходно имевших НМЦ, отмечалась нормализация МЦ, причем подавляющее большинство из них снизили вес, и, напротив, в группе 2, часть девочек исходно имевших регулярный МЦ, через 12 месяцев имели НМЦ, причем подавляющее большинство из них вес повысили ($p < 0,004$). Полученные результаты могут свидетельствовать о наличии функциональной гипоталамической дисфункции у большинства пациенток с ожирением. Данные представлены на Рисунке 40.

При этом пациентки с ожирением, сохраняющие исходные НМЦ на фоне динамических изменений массы тела, требуют более пристального внимания в рамках амбулаторного наблюдения и являются угрожаемыми по развитию СПКЯ подросткового периода, что в дальнейшем может потребовать самостоятельного лечения.

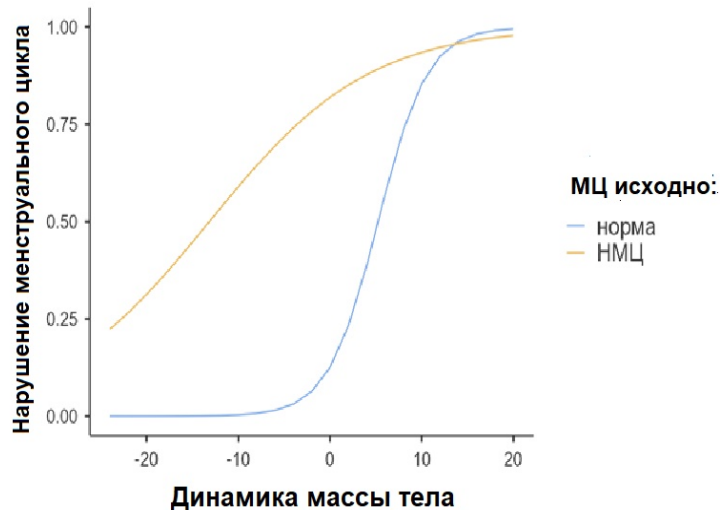


Рисунок 40 - Влияние динамики веса на характер менструального цикла через 12 месяцев

Примечание – НМЦ – нарушения менструального цикла, МЦ – менструальный цикл

Далее мы изучили, какое влияние оказывала динамика веса на регулярность МЦ через 12 месяцев. Для этого был проведен вторичный анализ, основанный на построении математической модели с использованием уравнения множественной логистической регрессии. Данный метод позволял спрогнозировать вероятность и рассчитать логарифмические шансы возникновения НМЦ с учетом 95% ДИ. Это позволило нам ответить на вопрос: какие факторы увеличивали риски возникновения НМЦ в исследуемых группах через 12 месяцев. В качестве зависимой переменной в данной математической модели выступал факт возникновения НМЦ через 12 месяцев, а в качестве объясняемых переменных были взяты динамика массы тела, роста и ИМТ за данный период времени.

Было установлено, что такой признак, как увеличение массы тела на каждый 1 килограмм, прибавленный за 12 месяцев, существенно повышал риск возникновения НМЦ: ОШ 1,45 [95 % ДИ:1,11-1,88], $p=0,005$. При этом, снижение массы тела на каждый 1 кг за 12 месяцев, снижало риск возникновения НМЦ аналогичным образом. При расчете по ИМТ, который являлся основным в диагностике ожирения, было установлено, что увеличение ИМТ на 1 единицу за

12 месяцев также существенно увеличивало риск возникновения НМЦ: ОШ 1,70 [95 % ДИ:1,28-2,24], $p=0,001$. И, напротив, снижение ИМТ на 1 единицу за 12 месяцев существенно снижало риск возникновения НМЦ. Данные представлены в Таблице 6.

Таблица 6 - Оценка риска нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением в зависимости от динамики веса за 12 месяцев

Предиктор	ОШ	95% ДИ		р
		выше	ниже	
Константа	1,617	1,581	0,139	0,139
Динамика веса	1,455	1,110	1,880	0,005*
Рост (см.)	2,472	0,558	11,00	0,235
Рост через 12 месяцев (см.)	0,437	0,095	1,99	0,285
Возраст (лет)	1,060	0,689	1,63	0,792
Динамика ИМТ	1,696	1,285	2,240	0,001*

Примечание – ОШ - отношение шансов, ДИ - доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, р - уровень статистической значимости $<0,05$; *- статистически значимые различия $<0,05$

Таким образом, нами сделано заключение, что ожирение как статический показатель не оказывало влияния на характер МЦ, однако динамические характеристики массы тела существенно влияли на риск НМЦ, оказывая как позитивный, так и негативный эффект на прогноз НМЦ.

По данному разделу нами был сделан вывод, что немедикаментозные методы, направленные на снижение массы тела, способны оказывать существенное влияние на нормализацию массы тела и снизить риск НМЦ. Это доказывает вклад избытка жировой массы в качество формирования менструальной функции и обуславливает большую важность терапевтических усилий, направленных на снижение веса.

Математическое моделирование патогенетических механизмов, влияющих на формирование нарушений менструального цикла

Учитывая совокупность полученных результатов, следующей задачей нашего исследования явилось определение возможных патогенетических механизмов, влияющих на формирование НМЦ у девочек-подростков с ожирением. Для выполнения данной задачи был проведен математический анализ с помощью метода моделирования структурных уравнений (SEM) с использованием алгоритма LAVANA в статистическом программном обеспечении JAMOVI.

Исследуемые нами данные соответствовали критериям одномерной и многомерной нормальности, поэтому был использован метод оценки параметров с максимальной вероятностью. Рассмотренная математическая модель предполагала прогностическое влияние эндогенных и экзогенных переменных, таких как гормональные и метаболические параметры, суммарный объем яичников, ожирение на факт НМЦ. Таким образом, модель оценивала потенциальные прямые и опосредованные взаимосвязи между различными параметрами и НМЦ у девочек-подростков с ожирением. Модель хорошо соответствовала выборочным данным, на что указывала выбранная статистика абсолютной пригодности: $\chi^2_{16}=11,9$, $df=16$, $p=0,750$, $\chi^2/df=0,743$, $GFI=1,0$. Те же выводы можно сделать из значений сравнительных индексов соответствия: $TLI=1,054$, $CFI=1,000$, а также из индексов соответствия на основе остатков: $SRMR=0,045$, $RMSEA=0,00$. Выбранную модель можно считать правильной, поскольку не отмечалось параметров, выходящих за пределы диапазона. Оценка выраженности эффекта исследуемых ассоциаций основывалась на изучении значения стандартизованного коэффициента регрессии (β). При этом, значения β менее 0,1 характеризовались слабой выраженностью эффекта, значение β менее 0,3 выраженностью эффекта средней силы и β более 0,5-высокой выраженностью эффекта. Анализируя полученные коэффициенты для структурных траекторий, можно сделать следующие выводы. Значение ИМТ было значимым предиктором

повышения уровня инсулина ($B=4,115$, $\beta=0,270$, $p=0,012$), уровня лептина плазмы крови ($B=0,991$, $\beta=0,284$, $p=0,008$) и общего тестостерона ($B=0,026$, $\beta=0,221$, $p=0,042$). В свою очередь, повышение уровня общего тестостерона было предиктором средней силы для НМЦ ($B=0,240$, $\beta=0,327$, $p=0,005$), таким образом, чем выше уровень общего тестостерона, тем выше вероятность возникновения НМЦ. Повышение уровня лептина также являлось значимым предиктором, увеличивающим вероятность возникновения НМЦ ($B=0,005$, $\beta=0,230$, $p=0,032$). Уровень кисспептина плазмы крови был значимым предиктором повышения уровня ЛГ ($B=0,062$, $\beta=0,916$, $p<0,001$) и ФСГ ($B=0,008$, $\beta=0,528$, $p<0,001$), более высокие значения уровня кисспептина были связаны с более высокими значениями уровня ЛГ и ФСГ. Уровень ЛГ был значимым предиктором повышения общего тестостерона, в том смысле, что более высокие значения ЛГ были ассоциированы с повышением уровня общего тестостерона ($B=0,041$, $\beta=0,528$, $p=0,001$). Можно также наблюдать, что снижение уровня ФСГ являлось предиктором увеличения суммарного размера объема яичников ($B=-1,014$, $\beta=-0,220$, $p=0,031$). В то же время не существовало прямого прогностического влияния между ИМТ и НМЦ ($B=-0,014$, $\beta=-0,166$, $p=0,132$), а также между ИМТ и увеличением суммарного размера объема яичников ($B=-0,140$, $\beta=-0,092$, $p=0,394$). Повышение ИМТ не являлось предиктором повышения уровня кисспептина плазмы крови ($B=-0,237$, $\beta=-0,011$, $p=0,921$), также не существовало прямого прогностического влияния НМЦ на повышение уровня кисспептина плазмы крови ($B=31,085$, $\beta=0,136$, $p=0,463$). Данные представлены на Рисунке 41. При оценке ковариации изучаемых параметров выявлено, что показатели ЛГ и ФСГ характеризовались достоверной и статистически значимой ковариацией ($B=3,526$, $\beta=0,433$, $p<0,001$). Отмечались достоверные и статистически значимые ковариации между уровнем общего тестостерона и суммарным размером объема яичников ($B=2,276$, $\beta=0,422$, $p<0,001$). И в то же время отсутствовали статистически значимые ковариации между показателями уровня кисспептина плазмы крови и уровнем общего тестостерона ($B=-25,017$, $\beta=-0,335$, $p=0,055$). Данные представлены в Таблице 7.

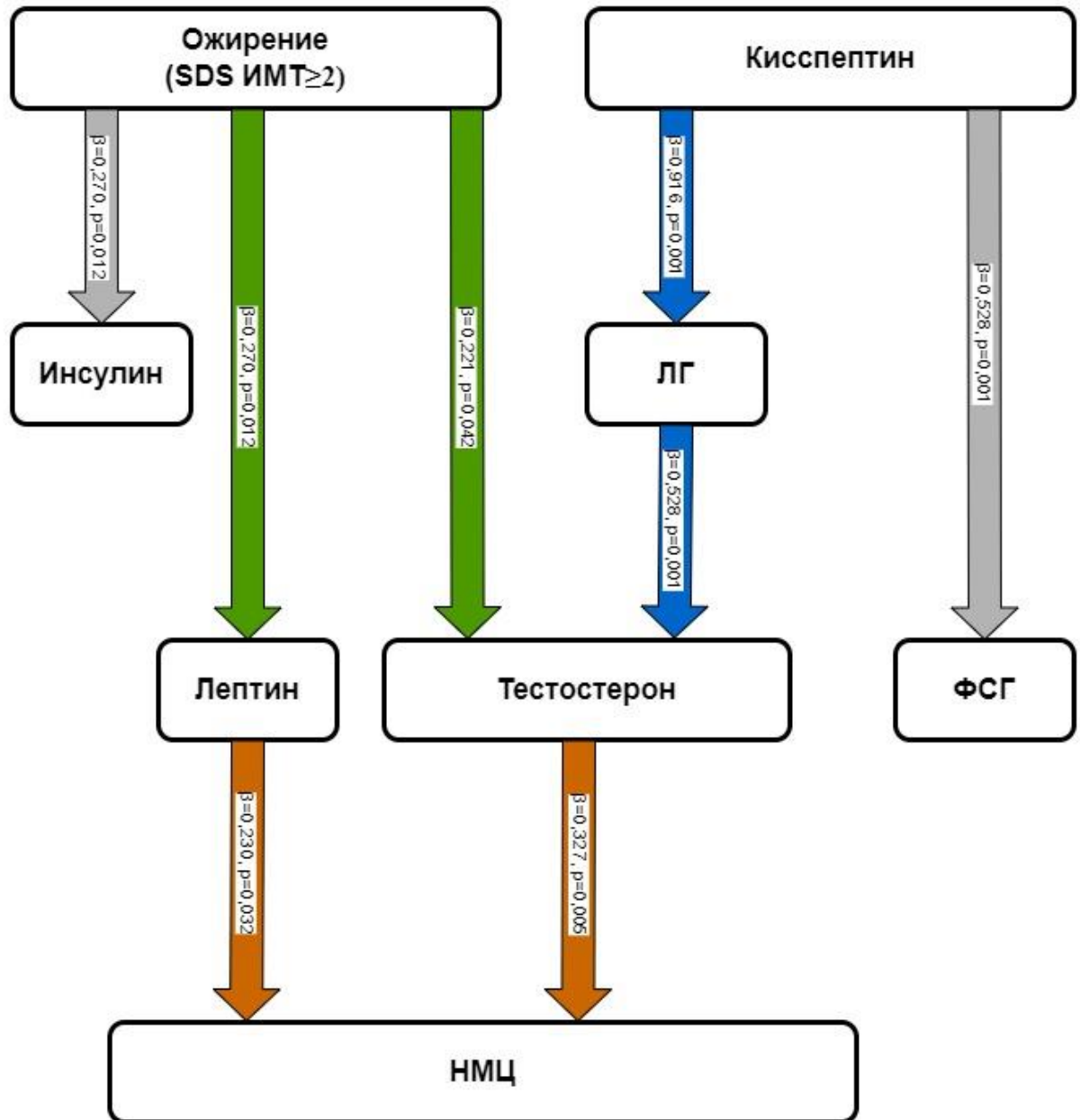


Рисунок 41 - Патогенетические механизмы нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением

Примечание - β - стандартизированные коэффициенты регрессии; p - уровень статистической значимости $<0,05$; ФСГ - фолликулостимулирующий гормон плазмы крови; ЛГ - лютеинизирующий гормон плазмы крови; кисспептин - кисспептин плазмы крови; тестостерон - общий тестостерон плазмы крови; инсулин - инсулин плазмы крови; лептин - лептин плазмы крови; инсулин - плазмы крови; ожирение (SDS IMT ≥ 2) - экзогенно-конституциональное ожирение

Таблица 7 – Показатели измерения, оценки параметров, дисперсии и ковариации для рассматриваемой модели

Независимая переменная	Предиктор	Estimate (B)	SE	95% ДИ		β	95% ДИ		z	p
				ниже	выше		ниже	выше		
Тестостерон	ИМТ	0.026	0.013	0.001	0.052	0.221	0.011	0.431	2.036	0.042
Тестостерон	инсулин	9.134	7.354	-5.274	0.002	0.115	-0.065	0.295	1.242	0.214
Тестостерон	ЛГ	0.041	0.012	0.017	0.064	0.528	0.235	0.821	3.413	<0.001
Инсулин	ИМТ	4.115	1.640	0.900	7.329	0.270	0.066	0.473	2.509	0.012
V яичников	ИМТ	-0.140	0.164	-0.463	0.182	-0.092	-0.305	0.119	-0.851	0.394
V яичников	ФСГ	-1.014	0.469	-1.935	-0.092	-0.220	-0.417	-0.024	-2.157	0.031
НМЦ	ИМТ	-0.014	0.009	-0.033	0.004	-0.166	-0.380	0.047	-1.506	0.132
НМЦ	ЛГ	-0.008	0.010	-0.028	0.011	-0.143	-0.492	0.205	-0.803	0.422
НМЦ	ФСГ	-0.041	0.035	-0.111	0.028	-0.154	-0.423	0.105	-1.155	0.248
НМЦ	тестостерон	0.240	0.085	0.073	0.408	0.327	0.107	0.548	2.814	0.005
НМЦ	лептин	0.005	0.002	5.054	0.011	0.230	0.024	0.437	2.144	0.032
ЛГ	киспептин	0.062	0.005	0.052	0.072	0.816	0.739	0.893	12.337	<0.001
ФСГ	киспептин	0.008	0.001	0.005	0.011	0.528	0.361	0.696	5.313	<0.001
Киспептин	НМЦ	31.085	42.324	-51.869	114.040	0.136	-0.226	0.499	0.734	0.463
Киспептин	ИМТ	- 0.237	2.383	-4.909	4.434	-0.011	-0.242	0.219	-0.099	0.921
Киспептин	лептин	- 0.803	0.683	-2.143	0.536	-0.138	-0.367	0.091	-1.174	0.240
Лептин	ИМТ	0.991	0.373	0.259	1.724	0.284	0.082	0.458	2.652	0.008
Отклонения и ковариации										
Переменная 1	Переменная 2	Отклонения и ковариации								
ЛГ	ФСГ	3.526	0.992	1.580	5.472	0.433	0.255	0.610	3.55	<0.001
Тестостерон	киспептин	-25.017	13.034	-50.565	0.530	-0.335	-0.633	-0.037	-1.92	0.055
Тестостерон	V яичников	2.276	0.623	1.053	3.499	0.422	0.248	0.596	3.65	<0.001
Примечание - Estimate (B) - нестандартизированный коэффициент регрессии, SE - стандартная ошибка, ДИ - доверительный интервал, β - стандартизированный коэффициент регрессии, z – стандартное отклонение, ИМТ – индекс массы тела, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, V яичников – объем яичников, НМЦ – нарушения менструального цикла; p - уровень статистической значимости <0,05										

Таким образом, было установлено несколько независимых друг от друга патогенетических направлений, приводящих к формированию НМЦ. Первое направление было ассоциировано с нейрогормональной регуляцией гонадной оси и обусловлено прямыми воздействиями киспептина на гонадотропные гормоны, при этом повышение уровня ЛГ было прямо ассоциировано с повышением уровня

тестостерона, который в свою очередь является значимым предиктором формирования НМЦ. Метаболические пути, влияющие на НМЦ, с одной стороны представлены независимым и ассоциированным с массой тела локальным гормоном жировой ткани лептином, с другой стороны, прямой взаимосвязью между увеличением жировой массы и уровнем тестостерона. Инсулинорезистентность была напрямую связана с фактом увеличения массы тела, но не оказалась взаимосвязанной с фактом НМЦ.

4.2 Создание пациент-ориентированного алгоритма амбулаторного наблюдения девочек-подростков с ожирением

На основании вышеизложенного, нами был предложен алгоритм амбулаторного наблюдения девочек-подростков с ожирением.

Девочкам подросткового возраста, имеющим ожирение и НМЦ, рекомендовано проведение комплексного обследования с оценкой гормональных (определение ЛГ, эстрадиола, общего тестостерона с оценкой ИСА, АМГ) и метаболических параметров (проведение ОГТТ, расчет индекса НОМА-IR, определение уровня ТГ), проведение УЗИ органов малого таза. Установленная в ходе исследования более высокая частота представленности нарушений углеводного и липидного обмена при сочетании ожирения и НМЦ, обуславливает необходимость более пристального диспансерного наблюдения с включением строго контролируемых программ по немедикаментозным методам коррекции массы тела в качестве первой линии терапии и обязательной оценкой менструальной функции на фоне изменения массы тела. Амбулаторное ведение пациенток данной группы должно включать регулярное наблюдение такими узкими специалистами как детский эндокринолог, подростковый гинеколог. Кратность амбулаторных приемов должна быть выше именно у пациенток с ожирением и НМЦ, наблюдение за девочками данной группы должно осуществляться каждые три месяца в течении первого года и включать функциональные методы исследования для оценки пролиферации эндометрия и

ооцитогенеза.

Девочкам подросткового возраста, имеющим ожирение и регулярный МЦ, рекомендовано включение в план обследования определение уровня кисспептина плазмы крови, при значениях кисспептина плазмы крови равном или более 53,56 пг/мл целесообразно проведение вышеописанного алгоритма лабораторно-инструментального обследования, наблюдения узкими специалистами. При значениях кисспептина плазмы крови менее 53,56 пг/мл рекомендовано перейти к немедикаментозным методам коррекции массы тела. Амбулаторное наблюдение пациенток с ожирением и регулярным МЦ должно осуществляться педиатром и детским эндокринологом каждые шесть месяцев с оценкой регулярности МЦ на фоне динамических изменений массы тела.

По результатам проведенного исследования было сформировано заключение о клиническом «портрете» девочки подросткового возраста, имеющей наиболее высокий риск реализации НМЦ: сочетание ожирения ($ИМТ \geq +2$ SDS), отсутствие динамики веса на фоне немедикаментозных методов коррекции, значение уровня кисспептина плазмы крови выше порогового уровня ($\geq 53,56$ пг/мл), наличие нарушений углеводного и липидного обмена. Алгоритм амбулаторного наблюдения девочек-подростков с ожирением представлен на Рисунке 42.

На основании всех полученных нами результатов, представляется особенно важным обратить внимание именно на немедикаментозные методы снижения массы тела в качестве первой линии терапии. Модификация образа жизни может рассматриваться как эффективный и безопасный вариант лечения экзогенно-конституционального ожирения у девочек-подростков. Комплексные программы, включающие нормокалорийный рацион по возрасту, достаточные физические нагрузки и коррекцию пищевого поведения, способны оказать существенное влияние на нормализацию массы тела и снизить риск НМЦ, что обуславливает большую важность данных мероприятий. Формирование приверженности к здоровому образу жизни способно предотвратить ряд последствий для здоровья девочек подросткового возраста в будущем, в том числе связанных с влиянием избыточной массы тела на репродуктивную функцию. Таким образом, выявление

потенциальных рисков, связанных с фертильностью, оптимизация алгоритмов немедикаментозных методов коррекции массы тела, могут помочь в оптимизации состояния здоровья девочек подросткового возраста для обеспечения репродуктивного здоровья населения.

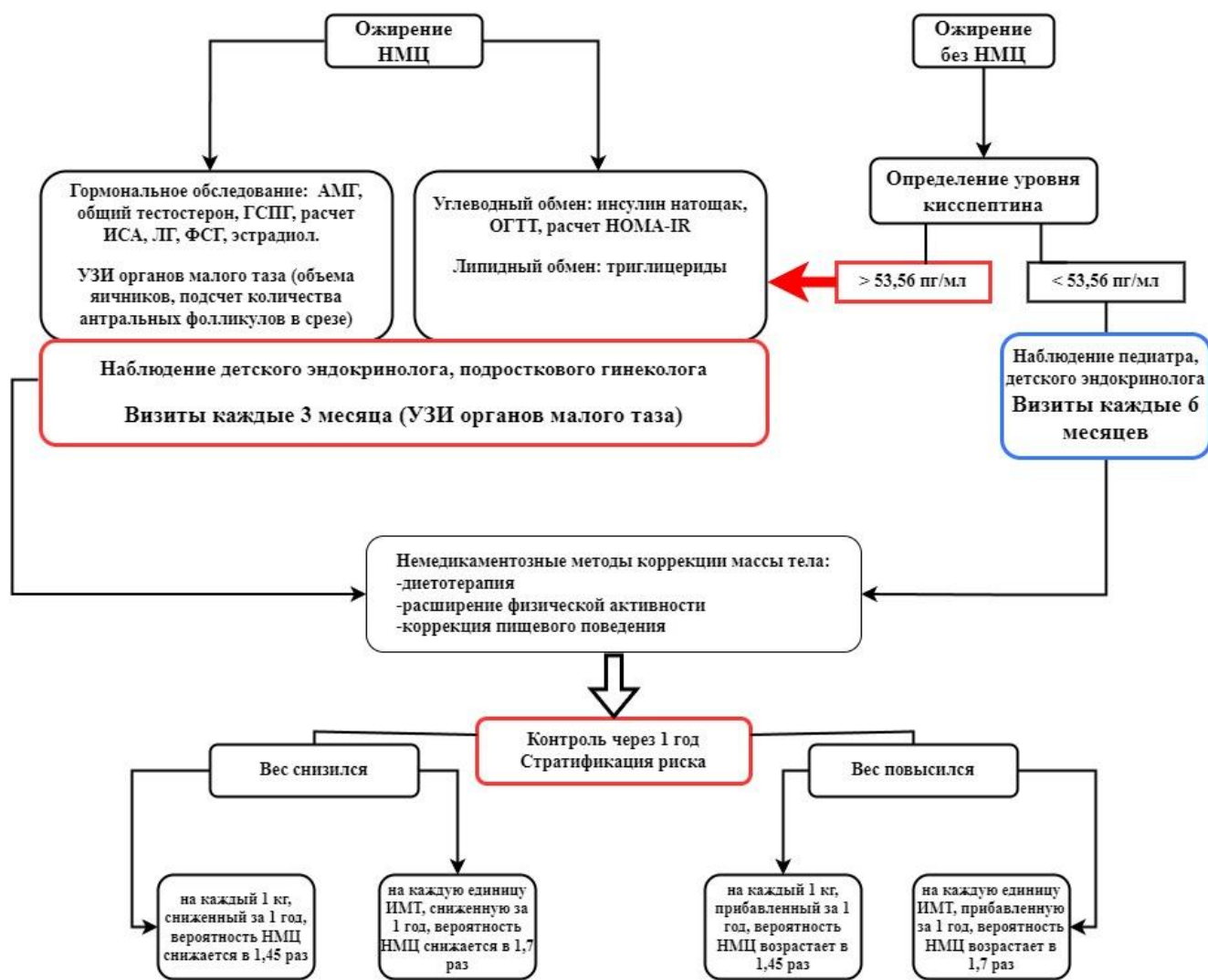


Рисунок 42 - Алгоритм амбулаторного наблюдения девочек-подростков с ожирением

Примечание – НМЦ - нарушения менструального цикла, АМГ – антимюллеров гормон, ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны, ИСА – индекс свободных андрогенов, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ОГТТ - оральная глюкозотолерантная проба, НОМА -IR – индекс инсулинорезистентности, УЗИ – ультразвуковое исследование, ИМТ – индекс массы тела

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Формирование женского репродуктивного здоровья имеет большое значение не только в медицинском, но и в социальном аспектах, так как именно этот параметр является определяющим в развитии популяции с точки зрения демографических перспектив. Важнейшим этапом в данном процессе является созревание и дифференцировка репродуктивной системы в период пубертата, когда организм ребенка переходит из состояния «ювенальной паузы» в фазу активного полового развития, в основе которого лежит последовательная функциональная активация иерархически взаимосвязанных между собой отделов ГГГ-оси, что ведет в итоге к существенному росту продукции половых гормонов и функционально-анатомической перестройке под их влиянием всех отделов репродуктивной системы с достижением полной половой зрелости по завершении пубертата. Период пубертата, являясь ключевым в развитии и знаменуя переход из детства во взрослое состояние, состоит из ряда сменяющихся стадий, возраст возникновения и последовательность которых во многом определяют физиологичность и корректность полового развития. В данном периоде, наряду с ростом половых стероидов, отмечается возрастание и изменение соотношения ряда других гормонов – соматотропного гормона, инсулина, пролактина, адипокинов жировой ткани и ряда других, что лежит в основе таких клинко-биохимических феноменов, как физиологические инсулинорезистентность, гиперандрогенемия, повышение лептина, «скачок роста» и другие, расцениваемые, как функционально обусловленные именно в период пубертата. При этом как функциональные изменения в этом периоде могут носить супрафизиологический, пограничный, характер, так и дебют патологий, имеющих сходные проявления, может маскироваться и вносить сложности в диагностику, затрудняя дифференциацию индивидуальных особенностей пубертатного периода с манифестацией ряда заболеваний, связанных с нарушением репродукции впоследствии.

В последние годы существенно, по определению ряда авторов, «революционно», изменилась концепция регуляции старта пубертата. Разработана новая концепция старта пубертата, основанная на результатах многочисленных исследований в области молекулярной генетики, эпигенетики и нейроэндокринной регуляции ГнРГ-секретирующей функции гипоталамуса. Согласно современным исследованиям, главную роль в регуляции начала полового созревания играет эпигенетический контроль групп генов, которые влияют на активацию или подавление передачи сигналов между нейронами кисспептина, синхронизированными с нейронами системы KNDy (кисспептин, нейрокинин В, динорфин). Соответствующая информация от этих нейронов затем поступает в ГнРГ-секретирующие нейроны гипоталамуса [40; 122; 143]. Начало и прогрессирование пубертатной активации гонадной оси зависят от активности групп генов-ингибиторов транскрипции (polycombgroup) и активаторов транскрипции (trithoraxgroup). Именно преобладающая активность последнего определяет воздействие на секреторные нейроны, продуцирующие кисспептин, который взаимодействует с продуктами системы KNDy, в конечном итоге стимулируя секрецию ГнРГ ядрами преоптической зоны гипоталамуса [55; 122; 210]. В последнее время ученые уделяют особое внимание изучению роли как пептидных мессенджеров ЦНС, так периферическим механизмам в регуляции репродуктивной системы. Лиганд-рецепторная система кисспептина KISS/KISS1R занимает особое место в этом контексте. Эта система играет важную роль в передаче информации половым железам, которые отвечают за выработку гормонов и биологически активных веществ, влияющих на развитие репродуктивной системы в анатомическом и функциональном аспектах. В тоже время хорошо известно, что физиологический возраст старта пубертата имеет достаточно большой возрастной диапазон (8-13 лет у девочек), скорость прогрессии полового развития также широко варьирует, с чем связаны клинические наблюдения различных сценариев формирования завершающей фазы данного процесса, а именно установления регулярного овуляторного МЦ. У большинства подростков старт менархе происходит примерно через 2 года после

начала полового развития, становясь овуляторным в течение следующего года. Однако имеются данные, свидетельствующие о значительных отклонениях от установленных сроков, при этом не сопровождающихся патологией репродуктивной системы. Исследования, проведенные Apter D (1998) и Hickey M et al (2011), показали, что в первый год после начала менструации ановуляторные циклы были характерны для 85% девочек, на третий год—для 59%, а шесть лет спустя—для 25% девочек, с последующим формированием овуляторных циклов и нормальной фертильности [48; 65]. Причины данного феномена, механизмы функционального созревания половой системы в пубертате и особенно регулярной менструальной функции продолжают оставаться предметом активного исследовательского интереса с точки зрения поиска критериев для дифференциации индивидуальных особенностей физиологического варианта от манифеста патологии.

Известно, что метаболический статус и сигналинг биологически активных веществ и локальных гормонов жировой ткани являются значимыми факторами, влияющими на процессы старта и прогрессии пубертата. Недостаточное количество, отсутствие, либо потеря жировой клетчатки ведет к первичной или вторичной аменорее, нарушению регулярности МЦ, негативно влияя на гонадотропную активность гипоталамо-гипофизарной системы и месенджеров ЦНС. Для физиологического своевременного старта менархе девочка-подросток должна достичь определенной массы тела, включая увеличение жировой ткани, на что направлен ряд вышеназванных гормональных изменений пубертатного периода, среди которых значимую роль играет возрастание секреции таких липогенетических гормонов, как инсулин, пролактин, повышается уровень лептина. Однако характерной особенностью современного периода с точки зрения тенденций в статусе питания подростков и молодых взрослых является проблема роста избытка веса и ожирения. Этому способствуют объективные предпосылки, такие, как доступность пищи для жителей экономически развитых стран, особенно мегаполисов, малоподвижный образ жизни, снижение стрессоустойчивости в условиях постоянно меняющихся внешних обстоятельств

и т.д. Доступность и относительная дешевизна быстрого питания, перекусов, сладких напитков способствуют стойкому изменению пищевого поведения, что неизбежно реализуется повышением массы за счет увеличения ее жирового компонента, формируя стойкие нарушения общей клеточной биоэнергетики, когда потребление энергии хронически превышает общий расход энергии [86]. В современном мире ожирение рассматривается как глобальная угроза здоровью населения, предполагаемая распространенность к 2030 году составляет 1.12 миллиардов человек, при этом около 10%-дети и подростки [94; 187]. Так, многоцентровое исследование, проведенное по инициативе ВОЗ, в структуре программы Childhood Obesity Surveillance Initiative–COSI, показало распространенность избытка массы тела у 22% девочек и 27% мальчиков г. Москвы, при этом ожирение было диагностировано соответственно у 6% и 10%, что характеризует рост этих состояний в течение последних лет. В целом в данном многолетнем исследовании отмечены негативные тенденции распространенности избытка массы тела и ожирения в восточно-европейских странах в течение последних лет [211]. В настоящее время получено много доказательств негативного влияния избытка жировой ткани на метаболизм, эндокринную функцию, баланс жидкости и электролитов, процессы воспаления и деятельность иммунной системы, приводящих к целому спектру вторичной коморбидности, способной повлиять как на качество, так и на продолжительность жизни [94; 187]. Что касается ожирения в пубертате, то очевидно, что изменения чувствительности к ряду гормонов, связанные с избытком жировой ткани, ведут к повышению их количества и взаимодействия, что может потенцировать вышеописанные физиологические количественные гормональные изменения, характерные для пубертатного периода, в целом обуславливая развитие патологии с высоким риском манифестации именно в данном возрастном периоде. Это касается инсулинорезистентности и гиперинсулинизма, гиперлептинемии, гиперандрогенемии, гиперкортизолизма и ряда других супрафизиологических гормональных расстройств. Учитывая, что основная конечная цель периода пубертата – формирование полноценной репродуктивной системы с функцией

фертильности, представляет исследовательский интерес и высокую актуальность изучение характера и механизмов влияния метаболических, гормональных, регуляторных факторов при избытке жировой ткани на процессы полового развития, особенно на установление МЦ у девочек-подростков, в аспекте роли динамических (изменение веса) и статических (тяжесть ожирения) характеристик, установления значимости конкретных функциональных расстройств в дифференциации с вероятностью дебюта первичной патологии репродуктивной системы, что и явилось целью проведенного нами исследования.

Объектом исследования были 80 девочек-подростков в возрасте 11-17 лет с установленным экзогенно-конституциональным ожирением по критериям ВОЗ и федеральным рекомендациям Российской Федерации: ИМТ более 2 SDS для данного пола и возраста, не имеющие эндокринных, тяжелых соматических заболеваний и обследованных через 12 и более месяцев после старта МЦ. На момент обследования степень полового созревания по шкале Таннер у всех пациенток соответствовала IV. Девочки-подростки с ожирением были разделены на две группы в зависимости от характера МЦ. Группа 1 включала 40 девочек-подростков с ожирением и НМЦ по типу олигоменореи, вторичной аменореи, группа 2-40 девочек-подростков с ожирением и отсутствием НМЦ. Критериями исключения явились состояния, при которых причины НМЦ являлись очевидными (ряд эндокринных заболеваний, тяжелая хроническая соматическая патология, выраженный дефицит веса вследствие неврогенной анорексии, анатомические причины, препятствующие установлению МЦ, а также прием препаратов, в число нежелательных побочных эффектов которых входило влияние на менструальную функцию). На этапах планирования дизайна исследования предполагался набор еще одной группы девочек с НМЦ и нормальной массой тела, однако в процессе исследования стало ясно, что большинство таких пациенток имели очевидные причины патологии, внесенные в критерии исключения. Таким образом, уже на этапах включения пациенток в исследование мы наблюдали ассоциации нарушений установления МЦ в пубертатном периоде именно с избытком жировой ткани. Учитывая, с одной стороны, отсутствие у

пациенток диагностированных эндокринных заболеваний, таких, как синдром Кушинга, пролактинома, гипогонадизм и др., а, с другой стороны, наличие избытка жировой ткани, которая начинает функционировать как самостоятельный эндокринный орган, меняя чувствительность и количественные соотношения метаболических субстратов и гормонов, дизайн исследования был спланирован с этапным определением особенностей углеводного и липидного метаболизма, характеристикой ряда гормонов, имеющих влияние на половую систему и регуляцию обмена веществ. Отдельной задачей явилась характеристика изменений плазменного уровня ксипептина, являющегося важным регуляторным пептидом ЦНС, запускающим и поддерживающим пубертатную пульсаторную секрецию гонадотропинов, включая формирование овуляторных пиков. Оценка данной функции представилась тем более интересной, что ранее, при подобных исследованиях нарушений пубертатного развития у лиц мужского пола, ксипептин плазмы был нами расценен как диагностический маркер отклонений от физиологического сценария [8; 161]. Все пациентки были подробно обследованы с точки зрения наследственного анамнеза, соматической патологии, некоторых внешних факторов с изучением возможной связи и самостоятельного влияния на исследуемые нами нарушения полового развития, в первую очередь, НМЦ. Работа выполнена в дизайне ретроспективного когортного обсервационного исследования. Отдельным самостоятельным фрагментом работы было проспективное интервенционное исследование, в котором интервенция представляла собой немедикаментозную терапию в течение года, и на последнем визите пациентов мы оценили, в первую очередь, эффективность терапии с точки зрения ее влияния на динамику массы тела и регулярность МЦ. По завершении этапов исследования был проведен математический анализ полученных данных с использованием пакета статистических программ jamovi, версия 2.3.28. Методы статистической обработки выбирались в зависимости от поставленных на этапах работы задач, с учетом характера выборки. Акцент был сделан на расчет количественного риска изучаемых событий, а также на структурное моделирование прямых и опосредованных взаимодействий и связей между

клиническими, биохимическими и инструментальными параметрами с целью уточнения механизмов нарушений завершающего этапа полового развития, а именно установления регулярного МЦ, при избытке жировой ткани у девочек-подростков.

Анализируя полученные в ходе исследования результаты, мы проводили последовательную оценку клинико-anamнестических данных, данных лабораторного и инструментального обследования, включавших анализ метаболических и гормональных особенностей, а также состояние половой системы девочек-подростков с ожирением сопоставимых возрастных групп в зависимости от факта наличия или отсутствия нарушений менструального цикла. Исследование наследственности не выявило значимых ассоциаций с наличием ожирения, другими компонентами метаболического синдрома у родителей, а также ГСД и СПКЯ у матери ($p > 0,05$), однако в группе девочек с ожирением и НМЦ матери чаще имели подобные нарушения в возрасте пубертата (30% против 10%, $p = 0,025$). Ранний анамнез, включая массу при рождении, срок гестации и наличие ЗВУР, порядковый номер родов были сопоставимы в обеих группах ($p > 0,05$). Возраст дебюта ожирения, равно как и распределение по степени его тяжести, не имели значимых различий в обеих группах ($p > 0,05$). Наибольшее количество пациенток как 1-й, так и 2-й групп имели ожирение I степени (35% и 42%, соответственно), однако в обеих группах были выявлены также пациентки с ожирением II, III и IV степеней, причем тяжелая степень диагностирована у 5% подростков с НМЦ и у 13% - без нарушений цикла, что значимо не различалось ($p = 0,486$). Оценивая клинические проявления гиперандрогемии, достоверных различий по гирсутному числу выявлено не было, цифровые значения которого имели пограничные значения, либо соответствовали легкой степени (5 [2,00; 13,00] в 1 группе и 4 [3,00; 9,00] балла во 2-й, $p = 0,293$). Что касается полового развития, то все пациентки имели физиологические сроки старта пубертата, сопоставимый возраст менархе, нормальное строение наружных и внутренних гениталий. При сравнительном анализе, проведенном в раннюю фолликулиновую фазу, у девочек с ожирением и НМЦ были выявлены больший объем яичников и

количество антральных фолликулов в срезе, чем в группе сравнения, а НМЦ у них были представлены вторичной аменореей либо олигоменореей, которые с сопоставимой частотой встречались при разной степени ожирения в данной группе.

Таким образом, в обследованной нами группе подростков факт НМЦ не зависел от статических характеристик ожирения, а именно от его тяжести, не был ассоциирован с синдромом СПКЯ у матери и с клиническими проявлениями гиперандрогенемии - гирсутизмом, который отсутствовал либо был представлен легкой степенью, что было сопоставимо с данным симптомом в группе девочек с ожирением, не имевших нарушений регулярности МЦ. При этом выявлена наследственная история функциональных нарушений установления МЦ по материнской линии в группе девочек с НМЦ.

Известно, что метаболические нарушения при избытке жировой ткани могут проявляться в различной степени. Для взрослых панелью экспертов National Cholesterol Education Program (NCEP) предложены 5 критериев (АГ, уровень ТГ, липопротеины высокой плотности, окружность талии, глюкоза плазмы натощак), при отклонениях от нормы менее 3 из которых ожирение рекомендуется относить к «метаболически здоровому». Напротив, при наличии 3 и более из перечисленных критериев ожирение следует считать «метаболически нездоровым» [2; 138]. Более того, инсулинорезистентность и гиперинсулинизм рассматриваются как патогенетические факторы развития СПКЯ у взрослых женщин. В отношении педиатрической популяции пациентов подобных рекомендаций не разработано, мнения экспертов в этом отношении противоречивы, однако хорошо известны негативные последствия метаболических расстройств у детей и подростков с ожирением. К ним относятся риск СД 2 типа, эссенциальной артериальной гипертензии у подростков, стеатоз печени и поджелудочной железы, дислипидемию [23; 94]. Нарушения полового развития, особенно в части регулярности МЦ, также описаны в ассоциации с ожирением, гиперинсулинизмом и инсулинорезистентностью, однако отчетливой ассоциации с синдромом СПКЯ в подростковой группе, по данным Ibanez L et al

(2017), установлено не было [47]. Учитывая многообразие метаболических и гормональных изменений, установленных в большом количестве ранее проведенных исследований при ожирении у детей и подростков, а также продолжающуюся дискуссию об их роли в развитии серьезной коморбидности во взрослом возрасте, одной из задач проведенного нами исследования явилась сравнительная оценка метаболического и гормонального статуса в группах девочек с ожирением и расстройствами МЦ. Было установлено, что инсулинорезистентность, превышающая допустимую в пубертате, имела место более, чем у половины обследованных обеих групп, не имея значимых различий ($p=0,392$), однако количество пациенток с нарушениями углеводного обмена в группе с НМЦ было существенно больше по сравнению с группой с регулярным МЦ (15% против 2,5%, $p=0,048$). Нарушения углеводного обмена заключались в синдроме НТУ, при этом пациенток с СД 2 типа в обследованных группах выявлено не было. При оценке липидного обмена установлено, что наиболее выраженным отклонением было повышение уровня ТГ в группе с НМЦ. Это касалось как медианы ТГ плазмы крови (1,61 ммоль/л в 1-й группе и 1,23 ммоль/л во 2-й группе, $p=0,037$), так и количества пациенток с гипертриглицеридемией (соответственно (37,5% и 15% соответственно, $p=0,022$). В отношении других исследованных параметров (холестерин, лептин плазмы крови) достоверных различий в группах выявлено не было, медиана плазменного уровня холестерина находилась в референсном диапазоне. Таким образом, по анализу исследованных нами показателей углеводного и липидного обмена выявленные отклонения в основном соответствовали метаболическим нарушениям, описанным при избытке веса и ожирении [23; 94]. Однако в группе с НМЦ более часто отмечались клинически манифестные проявления расстройств углеводного обмена, представленные НТУ, и достоверно чаще диагностировалась гипертриглицеридемия.

При планировании исследования в гормональную панель были включены гормоны, способные прямо либо опосредованно оказывать влияние на процессы пубертатного развития до окончательного формирования зрелой репродуктивной

системы. Сравнительный анализ, проведенный в группах исследуемых девочек-подростков, показал, что по уровню пролактина, ТТГ и тиреоидных гормонов, ФСГ, лептина, 17 (ОН) прогестерона достоверные различия отсутствовали. При этом медианы ЛГ, АМГ, общего тестостерона и ИСА в группе девочек с НМЦ были достоверно выше, составляя соответственно по ЛГ 8,85 мМЕ/мл в 1-й группе и 6,70 мМЕ/мл во 2-й группе, $p=0,008$; по АМГ 6,61 нг/мл и 4,26 нг/мл, $p=0,014$; по общему тестостерону соответственно 1,90 нмоль/л и 1,25 нмоль/л, $p=0,026$; по ИСА 14,5 % и 8,65 %, $p=0,027$. Однако следует подчеркнуть, что в количественном отношении медианы как ЛГ, так и тестостерона не выходили за пределы референсов, либо были повышены незначительно в обеих группах и имели различия только в сравнительном аспекте. Гипергонадотропного гипогонадизма, гиперпролактинемии не было выявлено ни у одной из обследованных пациенток. Уровень эстрадиола плазмы был статистически значимо выше, напротив, в группе девочек-подростков без НМЦ (33,5 пг/мл в 1-й группе и 45,0 пг/мл во 2-й группе, $p=0,012$) и находился в пределах референсных значений.

Таким образом, основные отличия в части гормонального профиля в группе девочек-подростков с НМЦ были выявлены в гормонах гонадной оси, при этом из гонадотропных гормонов различались уровни ЛГ, регулирующего в основном функцию стероидогенеза в гонадах, а сами половые стероиды имели разнонаправленные тенденции: умеренное нарастание андрогенов и снижение эстрогенов. Следует отметить, что все пациентки из группы НМЦ не имели повышения уровня 17(ОН) прогестерона, а при выявлении повышения ИСА им было проведено молекулярно-генетическое исследование и исключена неклассическая форма ВГКН. Анализируя установленную в работе ассоциацию нарушений регулярности МЦ с умеренным повышением общего тестостерона и ИСА, после исключения надпочечникового генеза гиперандрогенемии, следовало задуматься и обсудить ее гонадный (яичниковый) генез.

В период пубертата происходят изменения в количестве и соотношении ряда гормонов, особенно половых стероидов. Наряду с повышением уровня эстрогена

у девочек-подростков может также наблюдаться повышение уровня андрогенов. Этот факт оказывает большое влияние на дифференциальную диагностику функциональных нарушений МЦ с дебютом СПКЯ в подростковом возрасте. Важно помнить, что СПКЯ—редкое заболевание, которое обычно имеет генетические особенности, и его следует исключать как вторичную причину НМЦ. Современная классификация СПКЯ у взрослых женщин предполагает наличие одного из четырех фенотипов, среди которых лишь фенотип А включает наличие трех классических синдромов—гиперандрогению, поликистоз яичников и ановуляцию, остальные фенотипы представлены комбинациями 2-х проявлений из перечисленных, что в целом, в отсутствии сильной семейной истории данной патологии делает затруднительной диагностику при нетипичных фенотипах.

Диагностика подросткового СПКЯ затруднена, поскольку в период полового созревания у девочек происходят физиологические изменения, связанные с повышением уровня андрогенов, инсулина и гонадотропных гормонов. Поэтому легкие симптомы гиперандрогенемии наблюдаются у многих подростков и не влияют на репродуктивную функцию. Долгое время среди специалистов не было единого мнения по поводу обоснованности диагноза СПКЯ у подростков. Однако международный консенсус, опубликованный Ibanez L et al в 2017 году, обобщил имеющиеся данные и дал рекомендации по диагностике и лечению СПКЯ у подростков.

В отличие от взрослых, диагностические критерии СПКЯ у подростков включают клинические и биохимические проявления гиперандрогенемии, такие как гирсутизм, акне, повышенный уровень свободного тестостерона и НМЦ (олигоменорея, вторичная аменорея) через два года после начала МЦ или первичную аменорею через три или более лет после начала телархе. Однако такие признаки, как типичные морфологические изменения в структурах яичников, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, повышенный уровень АМГ и ожирение, не доказали своей независимой диагностической ценности при СПКЯ в подростковом возрасте [47]. Учитывая, что в исследованной нами группе девочек-подростков наследственная история СПКЯ не имела достоверных различий с

группой сравнения и в целом была представлена очень малым количеством случаев, клинические проявления гиперандрогенемии также имели легкий или пограничный характер и были сопоставимы в обеих группах, а НМЦ у подавляющего большинства обследованных манифестировали ранее, чем через 2 года от старта менархе, на данном этапе обследования мы не стали расценивать лабораторную гиперандрогенемию как проявление СПКЯ подростка и воздержались от диагностики данной патологии, при этом не исключая вклад лабораторной гиперандрогенемии, особенно за счет свободной фракции андрогенов, в нарушение регулярности МЦ у подростков с ожирением.

Кисспептин, относящийся к группе регуляторных нейропептидов, является ключевым регулятором процессов активации/реактивации ГГГ-оси. Он секретируется нейронами ЦНС, расположенными в дугообразных и перивентрикулярных ядрах гипоталамуса, а также в преоптической зоне. Роль кисспептина заключается в формировании овуляторных пиков секреции ГнРГ, который влияет на все стадии полового созревания, формирование способности к репродукции, а также гендер-ассоциированного полового поведения. Имея основную функциональную активность на уровне межнейронального сигналинга в ЦНС, кисспептин также определяется в крови и имеет специфические рецепторы KISS1R в периферических органах репродуктивной системы. В связи со всем вышесказанным представляется перспективным и клинически значимым изучение роли кисспептина в диагностике, предикции и лечении ряда заболеваний и функциональных расстройств половой системы [39; 199; 201]. В проведенном нами исследовании мы определили плазменный уровень кисспептина в сравниваемых группах подростков. Результаты свидетельствовали о статистически значимом повышении его уровня в группе девочек с отклонениями в половом развитии в части регулярности МЦ, и были количественно представлены медианами 55,4 пг/мл и 38,3 пг/мл, $p=0,001$, в 1-й и 2-й группах соответственно. Для определения оптимального порогового значения уровня кисспептина плазмы крови, необходимого для распознавания изучаемой патологии полового развития, проведен ROC-анализ. Исходя из результатов этого

анализа, было установлено, что оптимальным значением является 53,56 пг/мл (специфичностью 87,5 %, чувствительность 55%, $p=0,001$). Это означает, что плазменный уровень киспептина, достигающий данный порог, представляет собой надежный показатель для выявления проблем в половом развитии и должен быть использован в клинической практике для диагностики данной патологии. Ранее нами в подобных исследованиях, проводимых на популяции мужского пола, были получены сонаправленные данные, свидетельствовавшие о существенном повышении уровня киспептина крови при отклонениях в половом развитии, а именно задержке старта пубертата и гипогонадотропном гипогонадизме [8]. Опираясь на совокупные результаты проведенных нами исследований, было сделано общее заключение о роли киспептина плазмы как диагностического критерия отклонений в физиологическом сценарии полового развития у подростков обоего пола. Корреляционный анализ выявил наличие ряда достоверных положительных корреляций умеренной силы между уровнем киспептина, с одной стороны, и уровнем общего тестостерона, ИСА, 17(ОН) прогестерона, размерами яичников и количества в них фолликулов, с другой. Выявлены статистически значимые отрицательные корреляции между уровнем киспептина и уровнем ГСПГ.

Следующим этапом исследования явился двенадцатимесячный период сопровождения пациенток обеих групп, которым была назначена немедикаментозная терапия, направленная на изменение образа жизни, контроль питания, дозированную физическую активность. Пациенткам, имевшим нарушения углеводного обмена, проводилась терапия бигуанидами. Все пациентки были на регулярной связи, имели очные и заочные визиты, целью которых являлась консультация по выполнению терапевтических рекомендаций. Конечными точками данного этапа исследования были оценка динамики массы тела и ИМТ в ассоциации с регулярностью МЦ. Через год немедикаментозной терапии количество пациенток, снизивших массу тела, было примерно сопоставимым в двух группах (42% в 1-й группе, 36% во 2-й группе), равно, как и ее повысивших и не изменивших, что позволило сделать заключение об

однонаправленном ответе на рекомендованные немедикаментозные мероприятия в обеих группах подростков. При этом изменения регулярности МЦ представили интерес, так как у большинства снизивших вес пациенток 1-й группы МЦ восстановился. Более того, у большинства пациенток 2-й группы, не имевших ранее НМЦ, при повышении массы тела появилась нерегулярность МЦ, подобно ранее наблюдаемой у подростков 1-й группы. Данные закономерности носили статистически достоверный характер, что позволило количественно рассчитать риск возникновения НМЦ методом вычисления ОШ данного события, т.е. возникновения нерегулярности цикла, в зависимости от динамики изменения веса. Так, было установлено, что повышение ИМТ на 1 единицу повышает риск НМЦ в 1,7 раз, во столько же раз его снижая при снижении данного показателя. Аналогично в отношении динамики массы было установлено, что рост ее на каждый 1 кг увеличивает риск НМЦ в 1,45 раз. Полученные результаты значительно изменили нашу интерпретацию исследуемых нарушений цикла у девочек-подростков, так как свидетельствовали о следующем. Во-первых, в ходе исследования было установлено, что НМЦ не связаны с тяжестью ожирения как статической характеристикой этой патологии. Во-вторых, и это главное, изменение массы тела, являясь динамическим показателем, как было показано, выступает в роли ключевого параметра, оказывающего влияние на регулярность МЦ, независимо от исходных его характеристик, причем риск изменений цикла возможен как в позитивном, так и в негативном направлениях в зависимости от тренда весовой динамики. Основываясь на современном представлении о жировой ткани как самостоятельном метаболически и гормонально активном органе [136; 182], в структуре которого происходит постоянное взаимодействие биологически активных веществ—адипоцитокинов, батокинов (лептин, резистин, оментин1, SFRP5, кардиотрофин-1, фоллистатин и многие другие), можно предположить, что количественное изменение жировой ткани способно влиять на ее метаболическую активность и чувствительность ряда локализованных в ней рецепторов [182; 202]. При этом резистентность к инсулину, гиперинсулинизм, умеренное повышение андрогенов с повышением центральной гормональной

стимуляции гонадной оси могут иметь характер последствия изменений в жировой ткани и носить функциональный характер, т.е. иметь возможность обратного развития при позитивном снижении жировой массы. Стремление уточнить патогенетические механизмы формирований НМЦ при ожирении с точки зрения причинно-следственных взаимоотношений исследованных в данной работе факторов легло в основу их анализа методом структурного моделирования уравнений с построением математической модели. Было установлено несколько независимых друг от друга патогенетических направлений, приводящих к формированию НМЦ. Первое было ассоциировано с нейрогормональной регуляцией гонадной оси и обусловлено прямым воздействием kissпептина на гонадотропные гормоны, при этом повышение уровня ЛГ было прямо ассоциировано с повышением уровня тестостерона, который в свою очередь явился значимым предиктором формирования НМЦ. Метаболические пути, влияющие на НМЦ, с одной стороны представлены независимым и ассоциированным с массой тела локальным гормоном жировой ткани лептином, с другой стороны, прямой взаимосвязью между увеличением жировой массы и уровнем тестостерона. Взаимосвязь инсулинорезистентности с НМЦ не была прямой, а была опосредованной, через ассоциации с фактом увеличения массы тела и уровнем лептина. Таким образом, были установлены независимые пути, ассоциированные с развитием НМЦ–гормональный: kissпептин–ЛГ–половые стероиды (тестостерон), и метаболический: ИМТ–лептин и ИМТ–половые стероиды (тестостерон). При этом уровень kissпептина плазмы крови 53,56 пг/мл можно использовать, как диагностический предиктор НМЦ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническое значение проведенного исследования показало, главным образом, обратимость НМЦ при ожирении у подростков на фоне динамического снижения массы тела, не требуя при этом дополнительных фармакологических вмешательств, на фоне немедикаментозной терапии, направленной на выполнение мероприятий, составляющих понятие «здорового образа жизни». Полученные нами данные подтвердили вероятность у большинства подростков обратимых причин НМЦ и легли в основу практических рекомендаций, которые целесообразны для использования не только в амбулаторной клинической практике, но и при популяризации и обосновании здорового образа жизни в организованных коллективах детей и подростков.

ВЫВОДЫ

1. Нарушения полового созревания в части формирования менструальной функции представлены нарушением менструального цикла по типу олигоменореи в 53% и вторичной аменореи в 47% случаев. Распределение пациенток по тяжести ожирения встречалось сопоставимо в обеих группах и не зависело от факта нарушения менструального цикла.
2. Инсулинорезистентность и гиперлептинемия были сопоставимо высокими в группах девочек-подростков с ожирением, независимо от нарушения менструального цикла, однако клинические проявления в виде нарушения толерантности к углеводам и гипертриглицеридемии чаще встречались в группе девочек с нарушением менструального цикла.
3. Гормональный статус в группе девочек-подростков с ожирением и нарушением менструального цикла характеризовался более высокими значениями уровней лютеинизирующего гормона, антимюллера гормона, общего тестостерона за счет индекса свободных андрогенов и более низкими значениями уровня эстрадиола, по сравнению с соответствующими показателями в группе с ожирением без нарушений менструального цикла.
4. Уровень кисспептина плазмы крови значимо возрастает у девочек-подростков с ожирением и нарушением менструального цикла, имеет положительные корреляции умеренной силы с уровнем общего тестостерона, индексом свободных андрогенов, размерами яичников и количеством в них фолликулов, а также отрицательные корреляции с уровнем глобулина, связывающего половые гормоны. Установлен пороговый уровень кисспептина плазмы крови, определяющий риски возникновения нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением.
5. Риск нарушений менструального цикла связан с динамическим изменением массы тела: при увеличении индекса массы тела на каждую прибавленную единицу за год, шансы нарушения менструального цикла возрастают в 1,7 раз, во

столько же раз снижаясь при соответствующем снижении индекса массы тела. Восстановление менструального цикла на фоне снижения массы тела, независимо от исходного характера нарушения менструального цикла, было расценено как функциональная гипоталамическая дисфункция.

6. Нарушения менструального цикла у девочек-подростков с ожирением имеют сложный патогенетический механизм, реализуются посредством нескольких независимых путей, объединенных влиянием на повышение плазменного уровня тестостерона ($\beta=0,327$, $p=0,005$) посредством прямого влияния ксиспептина ($\beta=0,916$, $p=0,001$) на гонадотропные гормоны с повышением уровня лютеинизирующего гормона ($\beta=0,528$, $p=0,001$) в первом варианте, и повышением индекса массы тела и лептина во втором ($\beta=0,230$, $p=0,032$).

7. Диспансерное наблюдение пациенток с ожирением и нарушением менструального цикла, а также пациенток с ожирением и высоким риском нарушений менструального цикла, должно включать программы, направленные на снижение массы тела, включающие немедикаментозные методы коррекции в качестве первой линии терапии, а также дополнительные программы по лабораторному и инструментальному исследованию, наблюдению узкими специалистами (детский эндокринолог, подростковый гинеколог).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение уровня кистепептина крови рекомендовано для включения в план обследования девочек-подростков с ожирением при диспансерном наблюдении. Уровень кистепептина плазмы крови выше 53,56 пг/мл рекомендуется расценивать в качестве дополнительного диагностического критерия риска нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением.
2. Девочки подросткового возраста с ожирением и высоким риском нарушений менструального цикла должны наблюдаться педиатром и детским эндокринологом с проведением программ немедикаментозного снижения веса (контроль питания, учет двигательной активности, воспитание пищевого поведения) с целью снижения риска возникновения нарушений менструальной функции и популяризации здорового образа жизни.
3. При выявлении нарушений менструального цикла у девочек с ожирением необходимо проводить строго контролируемые программы по немедикаментозным методам коррекции массы тела, а также контролем показателей углеводного и липидного обмена, для своевременного выявления нарушений и назначения терапии.
4. Пациентки с ожирением и нарушениями менструального цикла, резистентные к немедикаментозным методам терапии, требуют более пристального внимания в рамках амбулаторного наблюдения и являются угрожаемыми по развитию синдрома поликистозных яичников подросткового периода, что в дальнейшем может потребовать самостоятельного лечения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы лежат в продолжении изучения механизмов функционального созревания половой системы в период пубертата, особенно в части становления менструальной функции девочек подросткового возраста. Представляется актуальным продолжение проведения проспективного наблюдения за исследуемыми группами пациенток с ожирением и нарушениями менструального цикла для изучения эффективности разработанной программы амбулаторного наблюдения и оценки менструальной функции в течение более длительного времени наблюдения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

АМГ - антимюллеров гормон

ВГКН - врожденная гиперплазия коры надпочечников

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ГГГ-ось - гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось

ГнРГ - гонадотропин-рилизинг гормон

ГСПГ - глобулин, связывающий половые гормоны

ГСД - гестационный сахарный диабет

ДИ - доверительный интервал

ЗВУР - задержка внутриутробного развития

ИМТ - индекс массы тела

ИСА - индекс свободных андрогенов

ЛГ - лютеинизирующий гормон

МЦ - менструальный цикл

НГТ - нарушение гликемии натощак

НМЦ - нарушения менструального цикла

НТУ - нарушение толерантности к углеводам

ОГТТ - оральная глюкозотолерантная тест

ОШ – отношение шансов

Св.Т4 - свободный тироксин

СД 2 типа - сахарный диабет 2 типа

СПКЯ - синдром поликистозных яичников

ТГ - триглицериды

ТТГ - тиреотропный гормон

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

ЦНС - центральная нервная система

HOMA-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

KISS1R - рецептор кисспептина

LEPR - ген рецептора лептина

LSD1 - лизинспецифическая деметилаза 1

Me – медиана

НКВ - нейрокинин В

SDS - Standart Deviation Score

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бочарова, О. В. Ожирение у детей и подростков-проблема здравоохранения XXI века / О. В. Бочарова, Е. Д. Теплякова // Казанский медицинский журнал. - 2020. - Т. 101, № 3. - С. 381-388.
2. Васюкова, О. В. Ожирение у детей и подростков: критерии диагноза / О. В. Васюкова // Ожирение и метаболизм. - 2019. - Т. 16, № 1. - С. 70-73.
3. Гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие: молекулярно-генетические и клинические характеристики / Д.А. Хабибуллина, А.А. Колодкина, Т.В. Визеров [и др.] // Проблемы эндокринологии. - 2023. - Т. 69, № 2. - С. 58-66.
4. Грицинская, В. Л. Показатели физического и полового развития девочек пубертатного возраста в Санкт-Петербурге / В. Л. Грицинская, С. М. Мамедова, И. Л. Никитина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2017. - № 6 (77). - С. 22-29.
5. Гуркин, Ю. А. Гинекология детского и подросткового возраста: Руководство для врачей / Ю.А. Гуркин, Н.Н. Рухляда. - Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2019. - 392 с.: ил.
6. Ефименко, Н. Ф. Нейроэндокринные аспекты становления менструальной функции у девочек-подростков / Н. Ф. Ефименко, В. Н. Плотникова, Г. И. Резниченко // REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY. - 2011. - № 2. - С. 86-87.
7. Иргашева, С. У. Клинико-гормональные характеристики и выбор терапевтической тактики при задержке плового развития у девочек / С. У. Иргашева // Журнал акушерства и женских болезней. - 2008. - Т. 57, № 4. - С. 85-88.
8. Кисспептиновые механизмы регуляции полового развития мальчиков: потенциал диагностики и терапии при задержке старта пубертата и гипогонадотропном гипогонадизме / И.Л. Никитина, Ю.Н. Юхлина, Е. Ю. Васильева [и др.] // Проблемы эндокринологии. - 2018. - Т. 64, № 5. - С. 280-285.
9. Клинические рекомендации «Ожирение у детей» / В.А. Петеркова, О.Б. Безлепкина, О.В. Васюкова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. - Т. 67,

№ 5. – С. 67-83.

10. Крылова, О. Б. Особенности прохождения стадий пубертата девочками с различной массой тела / О. Б. Крылова // Вісник проблем біології і медицини. - 2015. - Т. 4, № 2. - С. 163-167.

11. Малявская, С. И. Метаболический портрет детей с ожирением / С. И. Малявская, А. В. Лебедев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2015. - Т. 60, № 6. - С. 73-81.

12. Малявская, С. И. Гормонально-метаболические особенности пубертатного периода у подростков с ультразвуковыми признаками жирового гепатоза (на примере г. Архангельска) / С. И. Малявская, А. В. Лебедев, Г. Н. Кострова // Экология человека. - 2022. - № 11. - С. 806-814.

13. Метаболические атерогенные нарушения у подростков с жировым гепатозом / С. И. Малявская, А. В. Лебедев, Г.Н. Кострова [и др.] // Практическая медицина. - 2021. - Т. 19, № 5. - С. 63-66.

14. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы / Г.А. Чумакова, Н.Г. Веселовская, О.В. Гриценко [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2014. - № 3 (107). - С. 63-71.

15. Морфофункциональная характеристика гонад у детей с различными вариантами нарушения формирования пола в период мини пубертата. / Н.Ю. Райгородская, Н. В. Болотова, Д. А. Морозов [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2016. - Т. 95, № 1. - С. 46-50.

16. Нейроэндокринный контроль менструальной функции у девочек с различным метаболическим статусом / Н.В. Болотова, Н. Ю. Филина, Е.М. Орешкина [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. - 2020. - Т. 99, № 5. - С. 78-84.

17. Немедикаментозная коррекция нейроэндокринных нарушений у девочек пубертатного возраста с ожирением / Н.В. Болотова, А.П. Аверьянов, Е.Г. Дронова [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2012. - № 7. - С. 92-97.

18. Никитина, И. Л. К вопросу о некоторых особенностях физиологии и патологии развития в пубертате / И.Л. Никитина // Акушерство и Гинекология

Санкт-Петербурга. - 2020. - № 3-4. - С. 9-13.

19. Никитина, И. Л. Ожирение у детей и подростков: проблема, пути решения. Обзор российских и международных рекомендаций / И.Л. Никитина // Лечащий врач. - 2018.- № 1. - С. 31.

20. Никитина, И. Л. Синдром первичной аменореи у девочек-подростков демонстрация разнообразия клинических фенотипов / И.Л. Никитина // Акушерство и гинекология в ФГБУ «НМИЦ им. В. А Алмазова». ORSI OBSERVATIONES. - 2018. - С. 271-283.

21. Никитина, И. Л. Старт пубертата—известное и новое / И.Л. Никитина // Артериальная гипертензия. - 2013. - Т. 19, № 3. - С. 227-236.

22. Ожирение в подростковом возрасте. Результаты российского эпидемиологического исследования / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутрова [и др.] // Терапевтический архив. - 2007. - Т. 79, № 10. - С. 28-32.

23. Ожирение у детей и подростков: особенности фенотипа, ассоциация с компонентами метаболического синдрома / И.Л. Никитина, А.М. Тодиева, Т.Л. Каронова [и др.] // Вопросы детской диетологии. - 2012. - Т. 10, № 5. - С. 23-30.

24. Патогенетические особенности преждевременного телархе / В.П. Юровская, А.А.Сависько, Ю.Ю.Чеботарева [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2011. - Т., № 2. - С. 75-84.

25. Патофизиологические особенности гормональной активности жировой ткани при ожирении у детей / Т.В. Чубаров, И.В. Гребенникова, О.А. Жданова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. - 2023. - Т. 30, № 3. - С. 82-86.

26. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения Российской Федерации: мультицентровое исследование / В.А. Тутельян, А.К. Батулин, И.Я. Конь [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2014.- Т. 93, № 5. - С. 28-31.

27. Репродуктивное здоровье в подростковом возрасте / Т.П. Шевлюкова, Н.В. Фольц, В.В. Хасанова [и др.] // Смоленский медицинский альманах. - 2017. - № 4. - С. 92-95.

28. Роль kissпептина в нарушениях менструальной функции у девочек-

- подростков. Коррекция клинико-гормональных нарушений / Н.В. Болотова, С.В. Тимофеева, В.К. Поляков [и др.] // Доктор. Ру. - 2020. - Т. 19, № 2. - С. 13-19.
29. Романцова, Т. И. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость / Т. И. Романцова, Е. В. Островская // Альманах клинической медицины. - 2015. - № 1. - С. 75-86.
30. Стеатогепатоз и стеатогепатит у детей с ожирением: терапевтические подходы / А. А. Звягин, Н. Ю. Фатеева, Т. В. Чубаров [и др.] // Русский медицинский журнал. - 2022. - Т. 3. - С. 9-12.
31. Структура нарушений репродуктивной системы и гормонального статуса у девочек с ожирением. Коррекция выявленных нарушений / Н.В. Болотова, С.В. Лазебникова, Г.В. Чичёва [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2011. - № 2. - С. 63-69.
32. Трифонова, Е.В. Половое созревание у девочек, норма и патология. Проблема гипогонадотропного гипогонадизма (обзор литературы) / Е.В. Трифонова, Е. В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2007. - № 6. - С. 67-82.
33. Факторы риска развития ожирения в различные периоды детства / Т.В. Чубаров, А.В. Бессонова, О.А. Жданова [и др.] // Ожирение и метаболизм. - 2021. - Т. 18, №2. - С. 163-168.
34. Характеристика уровня артериального давления у детей с различной массой тела / Т.В. Чубаров, В.А. Петеркова, Г.А. Батищева [и др.] // Ожирение и метаболизм. - 2022. - Т. 19, № 1. - С. 27-34.
35. A molecular census of arcuate hypothalamus and median eminence cell types / J. N. Campbell, E. Z. Macosko, H. Fenselau [et al.] // Nature neuroscience. - 2017. - Vol. 20, № 3. - P. 484-496.
36. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse / M. L. Gottsch, M. J. Cunningham, J.T. Smith [et al.] // Endocrinology. - 2004. - Vol. 145, № 9. - P. 4073-4077.
37. Aao, P. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign / P. Aao // Pediatrics. - 2006. - Vol. 118, № 5. - P. 2245-2250.

38. Aatsha, P. A. Embryology, sexual development / P. A. Aatsha, Krishan K // StatPearls [Internet]. Ed.: StatPearls Publishing. - 2022.
39. Abbara, A. Clinical potential of kisspeptin in reproductive health / A. Abbara, S. A. Clarke, W. S. Dhillon // Trends in Molecular Medicine. - 2021. - Vol. 27, № 8. - P. 807-823.
40. Abreu, A. P. Pubertal development and regulation / A. P. Abreu, U. B. Kaiser // The lancet Diabetes & endocrinology. - 2016. - Vol. 4, № 3. - P. 254-264.
41. Accelerated 24-hour luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with ovarian hyperandrogenism: relevance to the developmental phase of polycystic ovarian syndrome / D. Apter, T. Bützow, G. A Laughlin [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. - 1994. - Vol. 79, № 1. - P. 119-125.
42. Advances in clinical applications of kisspeptin-GnRH pathway in female reproduction / K.L. Hu, Z. Chen, X. Li [et al.] // Reproductive Biology and Endocrinology. - 2022. - Vol. 20, № 1. - P. 81.
43. Age at menarche and risk of all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and dose–response meta-analysis / X. Chen, Y. Liu, X. Sun [et al.] // Menopause. - 2019. - Vol. 26, № 6. - P. 670-676.
44. Ahmed, M. L. Childhood obesity and the timing of puberty / M. L. Ahmed, K. K. Ong, D. B. Dunger // Trends in Endocrinology & Metabolism. - 2009. - Vol. 20, № 5. - P. 237-242.
45. Albertini, D. F. Oocyte-somatic cell communication / D. F. Albertini, S. L. Barrett // Reproduction-Cambridge-supplement . - 2003. - P. 49-54.
46. Alotaibi, M. F. Physiology of puberty in boys and girls and pathological disorders affecting its onset / M. F. Alotaibi // Journal of adolescence. - 2019. - Vol. 71. - P. 63-71.
47. An international consortium update: pathophysiology d., and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence / L. Ibanez, S. E Oberfield, S. Witchel [et al.] // Hormone research in paediatrics. - 2017. - Vol. 88, № 6. - P. 371-395.
48. Apter, D. Endocrine and metabolic abnormalities in adolescents with a PCOS-like condition: consequences for adult reproduction / D. Apter // Trends in Endocrinology & Metabolism. - 1998. - Vol. 9, № 2. - P. 58-61.

49. Azziz, R. Polycystic ovary syndrome / R. Azziz // *Obstetrics and Gynecology*. - 2018. - Vol. 132, № 2. - P. 321-336.
50. Baillargeon, J.P. Insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome / J.P. Baillargeon, M. J. Iuorno, J. E. Nestler // *Clinical obstetrics and gynecology*. - 2003. - Vol. 46, № 2. - P. 325-340.
51. Bates, G. W. Physiology of the female reproductive axis / G. W. Bates, M. Bowling // *Periodontology 2000*. - 2013. - Vol. 61, № 1. - P. 89-102.
52. Beglova, A. Y. Polymorphism of the CYP11A1, CYP17A1, and CYP19A1 genes in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome / A. Y. Beglova, S. I. Elgina, L. A. Gordeeva // *Obstetrics and Gynecology*. - 2019. - № 12. - P. 148-153.
53. Biason-Lauber, A. WNT4, RSPO1, and FOXL2 in sex development / A. Biason-Lauber // *Thieme Medical Publishers*. -2012. - Vol. 30, № 5. - P. 387-395.
54. Bizzarri, C. Ontogeny of hypothalamus-pituitary gonadal axis and minipuberty: an ongoing debate? / C. Bizzarri, M. Cappa // *Frontiers in endocrinology*. - 2020. - Vol. 11. - P. 187.
55. Bourguignon, J.P. Puberty from bench to clinic / J.P. Bourguignon, A.S. Parent // *Karger Medical and Scientific Publishers*. - 2016. - P. 276
56. Cameron, N. Weight and skinfold variation at menarche and the critical body weight hypothesis / N. Cameron // *Annals of Human Biology*. - 1976.- Vol. 3, № 3. - P. 279-282.
57. Carlson, L. J. Development of ovulatory menstrual cycles in adolescent girls / L. J. Carlson, N. D Shaw // *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. - 2019. - Vol. 32, № 3. - P. 249-253.
58. Chang, H.M. Oocyte–somatic cell interactions in the human ovary—novel role of bone morphogenetic proteins and growth differentiation factors / H.-M. Chang, J. Qiao, P. C. K. Leung // *Human reproduction update*. - 2017. - Vol. 23, № 1. - P. 1-18.
59. Changes in gonadotrophin response to gonadotrophin releasing hormone in normal women following bilateral ovariectomy / E. Alexandris, S. Milingos, G. Kollios [et al.] // *Clinical endocrinology*. - 1997. - Vol. 47, № 6. - P. 721-726.
60. Changes in pituitary sensitivity to GnRH in estrogen-treated post-menopausal

women: evidence that gonadotrophin surge attenuating factor plays a physiological role / K. Dafopoulos, C. G. Kotsovassilis, S. Milingos [et al.] // *Human Reproduction*. - 2004. - Vol. 19, № 9. - P. 1985-1992.

61. Circulating kisspeptin and anti-mullerian hormone levels, and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression / F. R.Perez-Lopez, L. Ornat, M.T. Lopez-Baena [et al.] // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. - 2021. - Vol. 260. - P. 85-98.

62. Circulating kisspeptin levels exhibit sexual dimorphism in adults, are increased in obese prepubertal girls and do not suffer modifications in girls with idiopathic central precocious puberty / J. Pita, V. Barrios, T. Gavela-Perez [et al.] // *Peptides*. - 2011. - Vol. 32, № 9. - P. 1781-1786.

63. Circulatory metastin/kisspeptin-1 in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis with diagnostic test accuracy / S. R.Varikasuvu, V. S. Prasad, V. C. Vamshika [et al.] // *Reproductive biomedicine online*. - 2019. - Vol. 39, № 4. - P. 685-697.

64. Clarkson, J. Effects of estradiol on kisspeptin neurons during puberty / J. Clarkson // *Frontiers in neuroendocrinology*. - 2013.- Vol. 34, № 2. - P. 120-131.

65. Clinical, ultrasound and biochemical features of polycystic ovary syndrome in adolescents: Implications for diagnosis / M.Hickey, D. A. Doherty, H. Atkinson [et al.] // *Human reproduction*. - 2011. - Vol. 26, № 6. - P. 1469-1477.

66. Comparative insights of the kisspeptin/kisspeptin receptor system: lessons from non-mammalian vertebrates / M. Tena-Sempere, A. Felip, A. Gomez [et al.] // *General and comparative endocrinology*. - 2012. - Vol. 175, № 2. - P. 234-243.

67. Crawford, J. L. No evidence for pituitary priming to gonadotropin-releasing hormone in relation to luteinizing hormone (LH) secretion prior to the preovulatory LH surge in ewes / J. L. Crawford, J. R. McNeilly, A. S. McNeilly // *Biology of reproduction*. - 2004. - Vol. 71, № 1. - P. 224-235.

68. Critical roles of kisspeptins in female puberty and preovulatory gonadotropin surges as revealed by a novel antagonist / R. Pineda, D. Garcia-Galiano, A. Roseweir [et al.] // *Endocrinology*. - 2010. - Vol. 151, № 2. - P. 722-730.

69. Cunha, G. R. Development of the external genitalia / G. R. Cunha, L. S. Baskin // *Differentiation: research in biological diversity*. - 2020. - Vol.112. - P. 7.
70. Dandona, P. Update: hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity / P. Dandona, S. Dhindsa // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 2011. - Vol. 96, № 9. - P. 2643-2651.
71. De Silva, N. K. Puberty-defining normal and understanding abnormal / N. K. De Silva, J. Tschirhart // *Current Treatment Options in Pediatrics*. - 2016. - Vol. 2. - P. 121-130.
72. Development of the human female reproductive tract / G.R. Cunha, S.J. Robboy, T. Kurita [et al.] // *Differentiation*. - 2018. - Vol. 103. - P. 46-65.
73. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline / R. S. Legro, S. A. Arslanian, D. A. Ehrmann [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 2013. - Vol. 98, № 12. - P. 4565-4592.
74. Djakoure, C. Regulation of the human menstrual cycle / C. Djakoure, S. C. Maitre, P. Bouchard // *Frontiers in Neuroendocrinology*. - 1998. - Vol. 19, № 3. - P. 151-186.
75. Duteil, D. Lsd1, a metabolic sensor of environment requirements that prevents adipose tissue from aging / D. Duteil, M.Tosic, R. Schüle // *Adipocyte*. - 2017. - Vol. 6, № 4. - P. 298-303.
76. Dvornyk, V. Genetics of age at menarche: a systematic review / V. Dvornyk // *Human reproduction update*. - 2012. - Vol. 18, № 2. - P. 198-210.
77. Earlier age at menarche is associated with higher diabetes risk and cardiometabolic disease risk factors in Brazilian adults: Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) / N.T. Mueller, B. B. Duncan, S.M. Barreto [et al.] // *Cardiovascular diabetology*. - 2014. - Vol. 13. - P. 1-8.
78. Effects of lifestyle modification interventions to prevent and manage child and adolescent obesity: a systematic review and meta-analysis / R. A. Salam, Z.A. Padhani, J.K. Das [et al.] // *Nutrients*. - 2020. - Vol. 12, № 8. - P. 2208.
79. Endocrinology: Effect of mifepristone (RU486) on the pituitary response to gonadotrophin releasing hormone in women / R. Kazem, L. E. Messinis, P. Fowler [et

al.] // Human reproduction. - 1996. - Vol. 11, № 12. - P. 2585-2590.

80. Epigenetic disturbances in obesity and diabetes: Epidemiological and functional insights / M. Loh, L.N. Zhou, K. Hong [et al.] // Molecular Metabolism. - 2019. - Vol. 27. - P. S33-S41.

81. Epigenetic regulation of POMC; implications for nutritional programming, obesity and metabolic disease / T. Candler, P. Kuhnen, A. M. Prentice [et al.] // Frontiers in Neuroendocrinology. - 2019. - Vol. 54. - P. 100773.

82. Estrogens and development of the mouse and human external genitalia / L. Baskin, A. Sinclair, A. Derpinghaus [et al.] // Differentiation. - 2021. - Vol. 118. - P. 82-106.

83. Expression of hypothalamic KiSS-1 system and rescue of defective gonadotropic responses by kisspeptin in streptozotocin-induced diabetic male rats / J.M.Castellano, V.M. Navarro, R/ Fernandez-Fernandez [et al.] // Diabetes. - 2006. - Vol. 55, № 9. - P. 2602-2610.

84. Features of polycystic ovary syndrome in adolescence / P. Tsikouras, L. Spyros, B. Manav [et al.] // Journal of medicine and life. - 2015. - Vol. 8, № 3. - P. 291.

85. Ferin, M. Endogenous opioid peptides and the control of the menstrual cycle / M. Ferin, R. V. Wiele // European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. – 1984. - Vol. 18, № 5-6. - P. 365-373.

86. Follistatin targets distinct pathways to promote brown adipocyte characteristics in brown and white adipose tissues / R. Singh, M. Braga, S. T. Reddy [et al.] // Endocrinology. - 2017. - Vol. 158, № 5. - P. 1217-1230.

87. Franz, W. B. Basic review: endocrinology of the normal menstrual cycle / W. B. Franz // Primary Care: Clinics in Office Practice. - 1988. - Vol. 15, № 3. - P. 607-616.

88. Garcia-Galiano, D. Sex steroids and the control of the Kiss1 system: developmental roles and major regulatory actions / D. Garcia-Galiano, L. Pinilla, M. Tena-Sempere // Journal of neuroendocrinology. - 2012. - Vol. 24, № 1. - P. 22-33.

89. Gevi, F. Metabolic patterns in insulin-resistant male hypogonadism / F. Gevi, G. Fanelli, L. Zolla // Cell Death and Disease. - 2018. - Vol. 9, № 6. - P. 671.

90. Ghrelin and reproductive disorders / A. Repaci, A. Gambineri, U. Pagotto [et al.]

// *Molecular and Cellular Endocrinology*. - 2011. - Vol. 340, № 1. - P. 70-79.

91. Gonadal dysfunction in morbidly obese adolescent girls / V. Chin, M. Censani, S. Lerner [et al.] // *Fertility and sterility*. - 2014. - Vol. 101, № 4. - P. 1142-1148.
92. Gunes, S. O. Genetic and epigenetic effects in sex determination / S.O. Gunes, M. A. Metin, A. Agarwal // *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*. - 2016. - Vol. 108, № 4. - P. 321-336.
93. Harrison, B.C. Fighting fat with muscle: bulking up to slim down / B.C. Harrison, L. A. Leinwand // *Cell Metabolism*. - 2008. - Vol. 7, № 2. - P. 97-98.
94. Haslam, D.W. Obesity / D.W. Haslam, W.P. James // *Lancet*. - 2005. - Vol. 366, № 9492. - P. 1197-1209.
95. Holesh, J. E. Physiology, Ovulation / J. E. Holesh, A. N. Bass, M. Lord // *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. - 2022.
96. HPA axis activity across the menstrual cycle-a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies / H. Klusmann, L. Schulze, S. Engel [et al.] // *Frontiers in Neuroendocrinology*. - 2022. - Vol. 66. - P. 100998.
97. Hypothalamic mechanisms of obesity-associated disturbance of hypothalamic–pituitary–ovarian axis / X. Chen, Z. Xiao, Y. Cai [et al.] // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. - 2022. - Vol. 33, № 3. - P. 206-217.
98. Incidence of ovulation in the years after the menarche / M. G. Metcalf, D. S. Skidmore, G. F. Lowry [et al.] // *Journal of Endocrinology*. - 1983. - Vol. 97, № 2. - P. 213-219.
99. Increased plasma metastin levels in adolescent women with polycystic ovary syndrome / X. Chen, Y. Mo, L. Li [et al.] // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. - 2010. - Vol. 149, № 1. - P. 72-76.
100. Inhibins, activins and follistatin in reproduction / M. David, M.P. Hedger, K.L. Loveland [et al.] // *Human reproduction update*. - 2002. - Vol. 8, № 6. - P. 529-541.
101. Intraovarian control of early folliculogenesis / A. J Hsueh, W.K. Kawamura, Y. Cheng [et al.] // *Endocrine reviews*. - 2015. - Vol. 36, № 1. - P. 1-24.
102. Involvement of central metastin in the regulation of preovulatory luteinizing hormone surge and estrous cyclicity in female rats / M. Kinoshita, H. Tsukamura, S.

- Adachi [et al.] // *Endocrinology*. - 2005. - Vol. 146, № 10. - P. 4431-4436.
103. Is there a role for kisspeptin in pathogenesis of polycystic ovary syndrome? / U. Gorkem, C. Togrul, E. Arslan [et al.] // *Gynecological Endocrinology*. - 2018.- Vol. 34, № 2. - P. 157-160.
104. Itriyeva, K. The normal menstrual cycle / K. Itriyeva // *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. - 2022. - Vol. 52, № 5. - P. 101183.
105. Itriyeva, K. The effects of obesity on the menstrual cycle / K. Itriyeva // *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. - 2022. - Vol. - P. 101241.
106. Jaenisch, R. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals / R. Jaenisch, A. Bird // *Nature genetics*. - 2003. - Vol. 33, № 3. - P. 245-254.
107. Janghorbani, M. Systematic review and meta-analysis of age at menarche and risk of type 2 diabetes / M. Janghorbani, M. Mansourian, E. Hosseini // *Acta diabetologica*. - 2014. - Vol. 51. - P. 519-528.
108. Jimenez, R. Sex maintenance in mammals / R. Jimenez, M. Burgos, F. J. Barrionuevo // *Genes*. - 2021. - Vol. 12, № 7. - P. 999.
109. Kanda, S. Structure, synthesis, and phylogeny of kisspeptin and its receptor / S. Kanda, Y. Oka // *Kisspeptin Signaling in Reproductive Biology*. - 2013. - Vol. - P. 9-26.
110. Karnik, S. Childhood obesity: a global public health crisis / S. Karnik, A. Kanekar // *International journal of preventive medicine*. - 2012. - Vol. 3, № 1. - P. 1.
111. Kesten, J. M. A systematic review to determine the effectiveness of interventions designed to prevent overweight and obesity in pre-adolescent girls / J. M. Kesten, P. L. Griffiths, N. Cameron // *Obesity reviews*. - 2011. - Vol. 12, № 12. - P. 997-1021.
112. Kisspeptin and cancer: molecular interaction and future perspectives / V. Ciaramella, C. M. Della Corte, F. Ciardiello [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. - 2018. - Vol. 9. - P. 115.
113. Kisspeptin and neurokinin B analogs use in gynecological endocrinology: where do we stand? / A. Szeliga, A. Podfigurna, G. Bala [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. - 2020. - Vol. 43. - P. 555-561.
114. Kisspeptin and neurokinin B interactions in modulating gonadotropin secretion in

- women with polycystic ovary syndrome / K. Skorupskaite, George, T. Jyothis, J. D. Veldhuis [et al.] // *Human Reproduction*. - 2020. - Vol. 35, № 6. - P. 1421-1431.
115. Kisspeptin, neurokinin B, and dynorphin act in the arcuate nucleus to control activity of the GnRH pulse generator in ewes / R.L. Goodman, S.M. Hileman, C. C. Nestor [et al.] // *Endocrinology*. - 2013. - Vol. 154, № 11. - P. 4259-4269.
116. Kozhukhar, V. G. SRY and SOX9: the main genetic factors of mammalian sex determination / V. G. Kozhukhar // *Tsitologiya*. - 2012. - Vol. 54, № 5. - P. 390-404.
117. Krishan, K. Embryology, Sexual Development / K. Krishan, T. C. Arbor, P. A. Aatsha // *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2020.
118. Kuiri-Hanninen, T. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty / T. Kuiri-Hanninen, U. Sankilampi, L. Dunkel [et al.] // *Hormone research in paediatrics*. - 2014. - Vol. 82, № 2. - P. 73-80.
119. Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function / J.H. Quennell, A.C. Mulligan, A. Tups [et al.] // *Endocrinology*. - 2009. - Vol. 150, № 6. - P. 2805-2812.
120. Li, Y. The sex-determining factors SRY and SOX9 regulate similar target genes and promote testis cord formation during testicular differentiation / Y. Li, M. Zheng, Y. F. Lau [et al.] // *Cell reports*. - 2014. - Vol. 8, № 3. - P. 723-733.
121. Libretti, S. Embryology, Genitourinary / S. Libretti, N. R. Aeddula // *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2023.
122. Lomniczi, A. The emerging role of epigenetics in the regulation of female puberty / A. Lomniczi, S. R. Ojeda // *Puberty from bench to clinic*. - 2016. - Vol. 29. - P. 1-16.
123. Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: sex differences and relationship to changes in body composition / M. L. Ahmed, K. L. Ong, D. J. Morrell [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 1999. - Vol. 84, № 3. - P. 899-905.
124. Lord, J.M. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome / J. M. Lord, I. H. Flight, R. J. Norman // *The Cochrane database of systematic reviews*. - 2003. - № 3. - P. CD003053-CD003053.

125. Lundgaard, R.M. Deciphering sex-specific differentiation of human fetal gonads: Insight from experimental models / R. M. Lundgaard, A. Jorgensen // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. - 2022. - Vol. 10. - P. 902082.
126. Makabe, S. Oocyte–follicle cell interactions during ovarian follicle development, as seen by high resolution scanning and transmission electron microscopy in humans / S. Makabe, T. Naguro, T. Stallone // *Microscopy research and technique*. - 2006. - Vol. 69, № 6. - P. 436-449.
127. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle / N. P. Groome, P. J. Illingworth, M. O'Brien [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 1996. - Vol. 81, № 4. - P. 1401-1405.
128. Mechanisms behind gender differences in circulating leptin levels / L. Hellstrom, H. Wahrenberg, K. Hruska [et al.] // *Journal of internal medicine*. - 2000. - Vol. 247, № 4. - P. 457-462.
129. Messinis, I. E. Ovarian feedback, mechanism of action and possible clinical implications / I. E. Messinis // *Human reproduction update*. - 2006. - Vol. 12, № 5. - P. 557-571.
130. Messinis, I. E. Modulatory effect of the ovary on LH secretion / I. E. Messinis // *Annals of the New York Academy of Sciences*. - 2003. - Vol. 997, № 1. - P. 35-41.
131. Messinis, I. E. Ovarian regulators of gonadotropin secretion / I. E. Messinis // *Annals of the New York Academy of Sciences*. - 2000. - Vol. 900, № 1. - P. 10-15.
132. Messinis, I. E. Novel aspects of the endocrinology of the menstrual cycle / I. E. Messinis, C. I. Messini, K. Dafopoulos // *Reproductive biomedicine online*. - 2014. - Vol. 28, № 6. - P. 714-722.
133. Metabolic control of puberty onset: new players, new mechanisms / J. Roa, D. García-Galiano, J. M. Castellano [et al.] // *Molecular and cellular endocrinology*. - 2010. - Vol. 324, № 1-2. - P. 87-94.
134. Mikhael, S. Hypothalamic-pituitary-ovarian axis disorders impacting female fertility / S. Mikhael, A. Punjala-Patel, L. Gavrilova-Jordan // *Biomedicines*. - 2019. - Vol. 7, № 1. - P. 5.
135. Minipuberty of human infancy – A window of opportunity to evaluate

- hypogonadism and differences of sex development? / C. H. Renault, L. Aksglaede, D. Wojdemann [et al.] // *Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. - 2020. - Vol. 25, № 2. - P. 84.
136. miRNA-93 inhibits GLUT4 and is overexpressed in adipose tissue of polycystic ovary syndrome patients and women with insulin resistance / Y.H. Chen, S. Heneidi, J. M.Lee [et al.] // *Diabetes*. - 2013. - Vol. 62, № 7. - P. 2278-2286.
137. Mullen, R. D. Molecular genetics of Müllerian duct formation, regression and differentiation / R. D. Mullen, R. R. Behringer // *Sexual Development*. - 2014. - Vol. 8, № 5. - P. 281-296.
138. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. - 2002. - Vol. 106, № 25. – P. 3143-3421.
139. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children / S.S. Sun, Schubert, M. C. Christine, C. William [et al.] // *Pediatrics*. - 2002. - Vol. 110, № 5. - P. 911-919.
140. Navarro, V. M. Metabolic regulation of kisspeptin—the link between energy balance and reproduction / V. M. Navarro // *Nature reviews endocrinology*. - 2020. - Vol. 16, № 8. - P. 407-420.
141. Neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome / M. B. Christine, J. P. Beller, M.Y. Abshire [et al.] // *Steroids*. - 2012. - Vol. 77, № 4. - P. 332-337.
142. Neurokinin B Receptor Antagonism in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled Trial / J.T. George, R. Kakkar, J. Marshall [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 2016. - Vol. 101, № 11. - P. 4313-4321.
143. New concepts on the control of the onset of puberty / S.R. Ojeda, A. Lomniczi, U. Sandau [et al.] // *Pediatric neuroendocrinology*. - 2010. - Vol. 17. - P. 44-51.
144. Obesity and reproduction / Neal. Mahutte, C. Kamga-Ngande, A. Sharma [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. - 2018. - Vol. 40, № 7. - P. 950-966.

145. Obesity and sex steroid changes across puberty: evidence for marked hyperandrogenemia in pre-and early pubertal obese girls / C.R.McCartney, S. K. Blank, K. A. Prendergast [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 2007. - Vol. 92, № 2. - P. 430-436.
146. Obesity as disruptor of the female fertility / E. Silvestris, G. De Pergola, R. Rosania [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. - 2018. - Vol. 16. - P. 1-13.
147. Obesity prevalence and associated socio-demographic characteristics and health behaviors in Russia and Norway / K. Kholmatova, A. Krettek, D.A. Leon [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. - 2022. - Vol. 19, № 15. - P. 9428.
148. Ontogeny of estrogen receptors in human male and female fetal reproductive tracts / G. R. Cunha, Y. Li, C. Mei [et al.] // *Differentiation*. - 2021. - Vol. 118. - P. 107-131.
149. Opioid modulation of LH secretion in the ewe / A. N. Brooks, G. E. Lamming, P. D. Lees [et al.] // *Reproduction*. - 1986. - Vol. 76, № 2. - P. 693-708.
150. Ovarian follicular theca cell recruitment d., and impact on fertility: 2017 update / J.S. Richards, Y. A. Ren, N. Candelaria [et al.] // *Endocrine reviews*. - 2018. - Vol. 39, № 1. - P. 1-20.
151. Ovarian folliculogenesis / N. Rimon-Dahari, L. Yerushalmi-Heinemann, L. Alyagor [et al.] // *Molecular mechanisms of cell differentiation in gonad development*. - 2016. - Vol. - P. 167-190.
152. Overweight and obesity in the Russian population: prevalence in adults and association with socioeconomic parameters and cardiovascular risk factors / A. Kontsevaya, S. Shalnova, A. Deev [et al.] // *Obesity facts*. - 2019. - Vol. 12, № 1. - P. 103-114.
153. Pan, B. The art of oocyte meiotic arrest regulation / B. Pan, J. Li // *Reproductive biology and endocrinology*. - 2019. - Vol. 17, № 1. - P. 1-12.
154. Pan, H. The changes of serum leptin and kisspeptin levels in Chinese children and adolescents in different pubertal stages / H. Pan, N. Li, Q. Wu // *International journal of endocrinology*. - 2016. - Vol. 2016.

155. Parents' growth in childhood and the birth weight of their offspring / M.S. Richard, G.Davey, S.Frankel [et al.] // *Epidemiology*. - 2004. - Vol. - P. 308-316.
156. Parker, K. L. Gene interactions in gonadal development / K. L. Parker, A. Schedl, B. P. Schimmer // *Annual review of physiology*. - 1999. - Vol. 61, № 1. - P. 417-433.
157. Parma, P. Molecular mechanisms of sexual development / P. Parma, O. Radi // *Sexual development*. - 2012. - Vol. 6, № 1-3. - P. 7-17.
158. Patel, N. Embryology, Mullerian-inhibiting Factor / N. Patel, A. Z. Gondal // *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. - 2023.
159. Pathologic features on gonadal changes of sexual developmental disorders in children / P. Yi, H. L. Niu, Q. Gao [et al.] // *Zhonghua Bing li xue za zhi. Chinese Journal of Pathology*. - 2018. - Vol. 47, № 7. - P. 531-535.
160. Pattern of gonadotropin secretion along the estrous cycle of C57BL/6 female mice / D.O. Gusmao, H.R.Vieira, N.S. Mansano [et al.] // *Physiological Reports*. - 2022. - Vol. 10, № 17. - P. e15460.
161. Plasma kisspeptin levels in boys with hypogonadotropic delayed puberty / I. L. Nikitina, Y. N.Yukhlina, E. Y. Vasilieva [et al.] // *Minerva Endocrinologica*. - 2020. - Vol. 45, № 2. - P. 79-88.
162. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and kisspeptin—A Sri Lankan study / B. Umayal, S. N. Jayakody, N. V. Chandrasekharan [et al.] // *Journal of postgraduate medicine*. - 2019. - Vol. 65, № 1. - P. 18.
163. Predictive value of menstrual cycle pattern b. m. i., hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhoea at age 18 years / M. H. Van Hooff, F. J. Voorhorst, M. B. Kaptein [et al.] // *Human Reproduction*. - 2004. - Vol. 19, № 2. - P. 383-392.
164. PRMT5 regulates ovarian follicle development by facilitating Wt1 translation / M.Chen, F. Dong, Z. Shen [et al.] // *Elife*. - 2021.- Vol. 10. - P. e68930.
165. Recent advances in the endocrinology of puberty / S. R. Ojeda, W. W. Andrews, J. P. Advis [et al.] // *Endocrine reviews*. - 1980. - Vol. 1, № 3. - P. 228-257.
166. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty / K. Sorensen, A. Mouritsen, L. Aksglaede [et al.] //

Hormone research in paediatrics. - 2012. - Vol. 77, № 3. - P. 137-145.

167. Reed, B. G. The normal menstrual cycle and the control of ovulation / B. G. Reed, B. R. Carr // Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. – 2018.

168. Rhie, Y.J. Kisspeptin/G protein-coupled receptor-54 system as an essential gatekeeper of pubertal development / Y.J. Rhie // Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism. - 2013. - Vol. 18, № 2. - P. 55.

169. Rohatgi, S. Trends of malnutrition from 1947-2021 among under-five children in India / S. Rohatgi, S. Suri, P. Kumar // Current Medicine Research and Practice. - 2021. - Vol. 11, № 6. - P. 269.

170. Role of kisspeptin in polycystic ovary syndrome (PCOS) / O. Emekci, O. Ozlen, A. B. Ali Cenk [et al.] // Gynecological Endocrinology. - 2016. - Vol. 32, № 9. - P. 718-722.

171. Role of leptin in female reproduction / A. Pérez-Pérez, F. Sánchez-Jiménez, J. Maymó [et al.] // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). - 2015. - Vol. 53, № 1. - P. 15-28.

172. Sajjad, Y. Development of the genital ducts and external genitalia in the early human embryo / Y. Sajjad // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. - 2010. - Vol. 36, № 5. - P. 929-937.

173. Salem, A. M. Variation of leptin during Menstrual cycle and its relation to the hypothalamic–pituitary–gonadal (HPG) axis: A systematic review / A. M. Salem // International Journal of Women's Health. - 2021. - Vol. - P. 445-458.

174. Serum inhibins e., progesterone and FSH in surgical menopause: a demonstration of ovarian pituitary feedback loop in women / S. Muttukrishna, S. Sharma, D. H. Barlow [et al.] // Human Reproduction. - 2002. - Vol. 17, № 10. - P. 2535-2539.

175. Serum kisspeptin l., neuropeptide Y, and neurokinin B levels in adolescents with polycystic ovary syndrome / I. Guzelkas, Z. Orbak, H. Doneray [et al.] // Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. - 2022. - Vol. 35, № 4. - P. 481-487.

176. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development / S. G. Hassink, D. V. Sheslow, E. De Lancey [et al.] // Pediatrics. - 1996. - Vol. 98, № 2. - P. 201-203.

177. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration / M. F. Saad, S. Damani, R. L. Gingerich [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 1997. - Vol. 82, № 2. - P. 579-584.
178. Shalitin, S. Putative effects of obesity on linear growth and puberty / S. Shalitin, W. Kiess // *Hormone research in paediatrics*. - 2017. - Vol. 88, № 1. - P. 101-110.
179. Shalitin, S. Role of obesity and leptin in the pubertal process and pubertal growth—a review / S. Shalitin, M. Phillip // *International journal of obesity*. - 2003. - Vol. 27, № 8. - P. 869-874.
180. She, Z.Y. Molecular mechanisms involved in mammalian primary sex determination / Z.Y. She, W.X. Yang // *J Mol Endocrinol*. - 2014. - Vol. 53, № 1. - P. R21-37.
181. Signaling mechanisms and their regulation during in vivo or in vitro maturation of mammalian oocytes / P.Strączyńska, K. Papis, E. Morawiec [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. - 2022. - Vol. 20, № 1. - P. 37.
182. Singh, R. Regulation of brown adipocyte metabolism by myostatin/follistatin signaling / R. Singh, M. Braga, S. Pervin // *Frontiers in cell and developmental biology*. - 2014. - Vol. 2. - P. 60.
183. Species comparison of postnatal development of the female reproductive system / S.B. Laffan, L. M. Posobiec, J.E. Uhl [et al.] // *Birth defects research*. - 2018. - Vol. 110, № 3. - P. 163-189.
184. Stévant, I. Genetic control of gonadal sex determination and development / I. Stévant, S. Nef // *Trends in Genetics*. - 2019. - Vol. 35, № 5. - P. 346-358.
185. TAC3 and TACR3 defects cause hypothalamic congenital hypogonadotropic hypogonadism in humans / J. Young, J. Bouligand, B. Francou [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 2010. - Vol. 95, № 5. - P. 2287-2295.
186. TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction / A. K. Topaloglu, F. Reimann, M. Guclu [et al.] // *Nature genetics*. - 2009. - Vol. 41, № 3. - P. 354-358.
187. Tam, C. S. Brown adipose tissue: mechanisms and potential therapeutic targets / C. S. Tam, V. Lecoultré, E. Ravussin [et al.] // *Circulation*. - 2012. - Vol. 125, № 22. -

P. 2782-2791.

188. Tena-Sempere, M. Ghrelin, the gonadal axis and the onset of puberty / M. Tena-Sempere // *The Ghrelin System*. - 2013. - Vol. 25. - P. 69-82.

189. Tena-Sempere, M. Roles of ghrelin and leptin in the control of reproductive function / M. Tena-Sempere // *Neuroendocrinology*. - 2007. - Vol. 86, № 3. - P. 229-241.

190. The cell biology and molecular genetics of Müllerian duct development / Z. Y. Roly, B. Backhouse, A. Cutting [et al.] // *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*. - 2018. - Vol. 7, № 3. - P. e310.

191. The development of the human uterus: morphogenesis to menarche / M. Habiba, R. Heyn, P. Bianchi [et al.] // *Human Reproduction Update*. - 2021. - Vol. 27, № 1. - P. 1-26.

192. The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence / S.F. Witchel, S. Oberfield, R. L. Rosenfield [et al.] // *Hormone research in paediatrics*. - 2015. - Vol. 83, № 6. - P. 376-389.

193. The differential secretion of FSH and LH: regulation through genes, feedback and packaging / A. S. McNeilly, J. L. Crawford, C. Taragnat [et al.] // *Reproduction-Cambridge-supplement*. - 2003. - Vol. - P. 463-476.

194. The KiSS-1/GPR54 system: Essential roles in physiological homeostasis and cancer biology / N/ Zhu, M. Zhao, Y. Song [et al.] // *Genes and diseases*. - 2022. - Vol. 9, № 1. - P. 28-40.

195. The kisspeptin receptor GPR54 is required for sexual differentiation of the brain and behavior / A. S. Kauffman, J. H. Park, A.A. McPhie-Lalmansingh [et al.] // *Journal of Neuroscience*. - 2007. - Vol. 27, № 33. - P. 8826-8835.

196. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54 / M. Kotani, M. Detheux, A. Vandenberghe [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. - 2001. - Vol. 276, № 37. - P. 34631-34636.

197. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology / G. Conway, D. Dewailly, E. Diamanti-Kandarakis [et al.] // *European journal of endocrinology*. - 2014. - Vol. 171, № 4. - P. P1-P29.

198. The prevalence of abdominal obesity and the association with socioeconomic status in Regions of the Russian Federation, the results of the epidemiological study - ESSE-RF / Y.V. Zhernakova, E. A. Zheleznova, I. E. Chazova [et al.] // *Terapevticheskiy arkhiv*. - 2018. - Vol. 90, № 10. - P. 14-22.
199. The role of kisspeptin in the control of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and reproduction / Q. Xie, Y. Kang, C. Zhang [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. - 2022. - Vol. 13. - P. 925206.
200. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration / A. S. Parent, G. Teilmann, A. Juul [et al.] // *Endocrine reviews*. - 2003. - Vol. 24, № 5. - P. 668-693.
201. Tsoutsouki, J. Novel therapeutic avenues for kisspeptin / J. Tsoutsouki, A. Abbara, W. Dhillon // *Current Opinion in Pharmacology*. - 2022. - Vol. 67. - P. 102319.
202. Up-to-date review about minipuberty and overview on hypothalamic-pituitary-gonadal axis activation in fetal and neonatal life / L. Lanciotti, M. Cofini, A. Leonardi // *Frontiers in endocrinology*. - 2018. - Vol. 9. - P. 410.
203. Van Jaarsveld, C. H. Childhood obesity trends from primary care electronic health records in England between 1994 and 2013: population-based cohort study / C. H. Van Jaarsveld, M. C. Gulliford // *Archives of disease in childhood*. - 2015. - Vol. 100, № 3. - P. 214-219.
204. Vázquez, M. J. Roles of leptin in reproduction, pregnancy and polycystic ovary syndrome: consensus knowledge and recent developments / M. J. Vázquez, A. Romero-Ruiz, M. Tena-Sempere // *Metabolism*. - 2015. - Vol. 64, № 1. - P. 79-91.
205. Velie, E. M. Lifetime reproductive and anthropometric risk factors for breast cancer in postmenopausal women / E. M. Velie, S. Nechuta, J. R. Osuch // *Breast disease*. - 2006. - Vol. 24, № 1. - P. 17-35.
206. Weiss, R. Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk / R. Weiss, F. R. Kaufman // *Diabetes care*. - 2008. - Vol. 31, № 2. - P. S310-S316.
207. Where are the theca cells from: the mechanism of theca cells derivation and differentiation / T. Liu, Q.Y. Qin, J. X. Qu [et al.] // *Chinese Medical Journal*. - 2020. -

Vol. 133, № 14. - P. 1711-1718.

208. Whisnant, C. S. Effects of an opioid antagonist on pulsatile luteinizing hormone secretion in the ewe vary with changes in steroid negative feedback / C. S. Whisnant, R. L. Goodman // *Biology of reproduction*. - 1988. - Vol. 39, № 5. - P. 1032-1038.

209. Wiksten-Almströmer, M. Prospective follow-up of menstrual disorders in adolescence and prognostic factors / M. Wiksten-Almströmer, A. L. Hirschberg, K. Hagenfeldt // *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. - 2008. - Vol. 87, № 11. - P. 1162-1168.

210. Willemsen, R. H. Normal variation in pubertal timing: genetic determinants in relation to growth and adiposity / R. H. Willemsen, D. B. Dunger // *Puberty from Bench to Clinic*. - 2016. - Vol. 29. - P. 17-35.

211. World Health Organization European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) Report on the fourth round of data collection, 2015–2017 / J. Breda, K. McColl, M. Buoncristiano [et al.] // *Obes Rev*. - 2021. - Vol. 22, № 6. – P. e13215.

212. Worldwide secular trends in age at pubertal onset assessed by breast development among girls: a systematic review and meta-analysis / C. Eckert-Lind, A.S. Petersen Busch, H. Jorgen [et al.] // *JAMA pediatrics*. - 2020. - Vol. 174, № 4. - P. e195881-e195881.

213. Worldwide trends in body-mass index u., overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128· 9 million children, adolescents, and adults / L. Abarca-Gómez, Z. A. Abdeen, Z. A. Hamid [et al.] // *The lancet*. - 2017. - Vol. 390, № 10113. - P. 2627-2642.

214. Yin, Y. Development of the mammalian female reproductive tract / Y. Yin, L. Ma // *Journal of biochemistry*. - 2005. - Vol. 137, № 6. - P. 677-683.

215. Young, J. M. Theca: the forgotten cell of the ovarian follicle / J. M. Young, A. S. McNeilly // *Reproduction*. - 2010. - Vol. 140, № 4. - P. 489.

216. Young, J. R. Strength-duration characteristics of estrogen effects on gonadotropin response to gonadotropin-releasing hormone in women. II. Effects of varying concentrations of estradiol / J. R. Young, R. B. Jaffe // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 1976. - Vol. 42, № 3. - P. 432-442.