Андреева В.О., Петров Ю.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344022, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Для корреспонденции

Андреева Вера Олеговна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела НИИАП, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
Адрес: 344025, г. Ростов-на-Дону, ул. Сарьяна, д. 85/38
Телефон: (863) 251-08-11
E-mail: vandreyeva@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7534-134X>

Олигоменорея у подростков, страдающих ожирением: прогноз и выбор лечебной тактики

Цель исследования – оптимизация тактики ведения подростков с олигоменореей и ожирением путем разработки способа прогнозирования восстановления менструального цикла и риска развития овариальной дисфункции у данной категории больных. Объект исследования – 184 девочки-подростка с ожирением I степени, рандомизированные на 2 группы. Основную группу составили 100 пациенток, страдающих олигоменореей. Группу сравнения – 84 пациентки с регулярным менструальным циклом. В группу контроля вошли 60 здоровых девочек-подростков с нормальным индексом массы тела (ИМТ), без нарушений менструального цикла. Группы были сопоставимы по возрасту, который в среднем составлял 15 (17; 14,7) лет. Обследование в I и II группах проводилось в соответствии с действующими Стандартами специализированной медицинской помощи несовершеннолетним при олигоменорее, аменорее и ожирении. Кроме стандартных исследований, методом иммуноферментного анализа (ИФА) определены сывороточные концентрации лептина, его растворимого рецептора (sR-Лептина), по стандартной формуле рассчитан индекс свободного лептина (ИСЛ). Разработан способ прогнозирования риска развития овариальной дисфункции и выбора тактики лечения у девочек-подростков, страдающих ожирением. При уровне лептина $\leq 27,4$ нг/мл, ИСЛ $\leq 181,03$ риск формирования овариальной дисфункции низкий, прогноз восстановления менструального цикла благоприятный, лечебная тактика оценивается как эффективная. При уровне лептина $> 27,4$ нг/мл, ИСЛ $> 181,03$ имеется высокий риск развития овариальной дисфункции, прогноз восстановления менструального цикла неблагоприятный, проводимое лечение оценивается как неэффективное. Применение данного способа позволит с позиций доказательной медицины своевременно прогнозировать дальнейшее течение заболевания, объективизировать раннюю диагностику овариальной дисфункции, индивидуализировать врачебную тактику, избежать полипрагмазии, а также объективно оценить эффективность проводимой терапии.

Ключевые слова: девочки-подростки, олигоменорея, овариальная дисфункция, ожирение

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Андреева В.О., Петров Ю.А. Олигоменорея у подростков, страдающих ожирением: прогноз и выбор лечебной тактики // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2021. Т. 17, № 4. С. 20–27. DOI: <https://www.doi.org/10.33029/1816-2134-2021-17-4-20-27>

Статья поступила в редакцию 30.07.2021. Принята в печать 01.11.2021.

Andreeva V.O., Petrov Yu.A.

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 344022, Rostov-on-the-Don, Russian Federation

Oligomenorrhea in obese adolescents: the prognosis and choice of treatment tactics

The aim of the study is to optimize the tactics of managing adolescents with oligomenorrhea and obesity by developing a way to predict the recovery of the menstrual cycle and the risk of developing ovarian dysfunction in this category of patients. The object of the study is 184 adolescent girls with obesity of the I degree, randomized into 2 groups. The main group consisted of 100 patients suffering from oligomenorrhea. The comparison group is 84 patients with a regular menstrual cycle. The control group included 60 healthy adolescent girls with normal BMI, without menstrual irregularities. The groups were comparable in age, which averaged 15 (17; 14.7) years. The examination in groups I and II was carried out in accordance with the current Standards of Specialized Medical Care for Minors with Oligomenorrhea, Amenorrhea and Obesity. In addition to standard studies, serum concentrations of leptin, its soluble receptor (sR-Leptin), were determined by elisatic, and the free leptin index (FLI) was calculated according to the standard formula. A method for predicting the risk of developing ovarian dysfunction and choosing treatment tactics in adolescent girls suffering from obesity has been developed. At the level of leptin ≤ 27.4 ng / ml, and FLI ≤ 181.03 the risk of ovarian dysfunction is low, the prognosis of menstrual cycle recovery is favorable, therapeutic tactics are assessed as effective. With a leptin level of >27.4 ng/ml, and FLI >181.03 – there is a high risk of developing ovarian dysfunction, the prognosis of menstrual cycle recovery is unfavorable, the treatment is assessed as ineffective. The use of this method will allow from the standpoint of evidence-based medicine to predict the further course of the disease in a timely manner; objectify the early diagnosis of ovarian dysfunction, individualize medical tactics, as well as objectively assess the effectiveness of the therapy.

Keywords: teenage girls, oligomenorrhea, ovarian dysfunction, obesity

Funding. The study had no sponsor support.

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

For citation: Andreeva V.O., Petrov Yu.A. Oligomenorrhea in obese adolescents – the prognosis and choice of treatment tactics. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov* [Pediatric and Adolescent Reproductive Health]. 2021; 17 (4): 20–7. DOI: <https://www.doi.org/10.33029/1816-2134-2021-17-4-20-27> (in Russian)

Received 30.07.2021. **Accepted** 01.11.2021.

Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет в мире резко возросла – с 4% в 1975 г. до 18% в 2016 г., составив в абсолютных значениях 340 млн человек. В России данный показатель составляет 11,8–16,6% и продолжает увеличиваться, особенно в последнее десятилетие. Параллельно росту ожирения среди подростков увеличивается уровень гинекологической заболеваемости, выявляемой приблизительно у 20% российских женщин и девушек [1]. Известно, что при алиментарном ожирении в 6 раз чаще отмечаются нарушения менструального цикла и почти в 2 раза чаще – первичное бесплодие. При ожирении у подростков запускается порочный круг, обуславливающий развитие инсулинорезистентности (ИР), изменения липидного спектра крови и дисфункцию яичников.

Жировая ткань – эндокринный орган, взаимодействующий с другими органами

и системами посредством секреции адипоцитокинов. Дисрегуляция секреции адипоцитокинов, обусловленная увеличением массы жировой ткани, участвует в патогенезе осложнений ожирения, в том числе овариальной дисфункции. Следовательно, адипоцитокины могут быть высокочувствительными биомаркерами для оценки риска развития и тяжести течения патологии, ассоциированной с избыточной массой тела, в том числе овариальной дисфункции.

В формировании метаболических расстройств, связанных с ожирением, ИР и нормогонадотропной овариальной недостаточностью, важную роль играет лептин.

Лептин – истинный адипоцитокин, гормон, продуцируемый жировой тканью, с плейотропным действием, которое он оказывает как на центральном, так и на локальном уровне. Основная функция данного адипоцитокина – это регуляция энергетического гомеостаза и репродуктивной функции.

Многочисленные исследования показали ключевую роль лептина как метаболического сигнала для функционирования репродуктивной системы человека и животных [2].

Секреция лептина имеет циркадный ритм, регулируется многими факторами, включая инсулин, половые гормоны и глюкокортикоиды (11–13). Влияние на репродукцию лептин оказывает главным образом через модуляцию секреции лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов [3]. Лептин стимулирует высвобождение гонадотропинов и ингибирует высвобождение эстрадиола фолликулярными клетками яичников [4].

Прохождение лептина через гематоэнцефалический барьер осуществляется путем связывания с рецептором с последующим переносом образовавшегося комплекса в мозг. Роль транспортера гормона выполняет растворимая форма рецептора (sR-Леп) [5]. В настоящее время активно обсуждается вопрос о селективной лептиновой резистентности [6], обусловленной нарушением механизма обратной связи в системе «лептин–рецептор».

При развитии лептинорезистентности у пациенток с избыточной массой тела нарушается нормальная активность клеток гранулезы в яичниках, что приводит к нарушению фолликулогенеза и овариальной дисфункции. Имеются работы, доказывающие участие лептина в фолликулогенезе и апоптозе фолликулов [7].

Увеличение секреции лептина сопровождается увеличением секреции инсулина поджелудочной железой и дальнейшим развитием ИР в качестве компенсаторного механизма [8]. В исследованиях K.K. Miller, M.S. Parulekar и соавт. [9] выявлена корреляция между уровнем лептина в плазме крови и нарушениями в репродуктивной системе, а также описана роль лептина в регуляции репродуктивной функции. Обсуждается существование критического уровня лептина, при котором возможно становление овариально-менструального

цикла. Предполагается, что противодействие нормальной активности клеток гранулезы у лиц с избыточной массой тела может вызывать повышение уровня лептина более критического уровня [9].

Лептин является сигнальным белком гомеостаза, регулирующим процессы жирового обмена и участвующим в процессах поддержания гормонального и иммунологического равновесия организма. Генетически обусловленные нарушения синтеза лептина, аномалии рецепторного аппарата в центральных отделах (лептинорезистентность) и транспорта данного белка приводят к изменению течения лептинзависимых реакций организма. По мнению ряда авторов, гиперинсулинемия как ключевая причина овариальной дисфункции ассоциирована с гиперлептинемией [10, 11]. Имеются работы, указывающие на необходимость коррекции ИР как ключевого звена овариальной дисфункции [12].

При этом тактика ведения подростков с ожирением и овариальной дисфункцией до сих пор четко не разработана. До настоящего времени не определены прогностические критерии риска развития овариальной дисфункции у подростков с ожирением, а также прогностические критерии восстановления менструального цикла на фоне проведения комплексной терапии, направленной на лечение метаболических нарушений, сопутствующих ожирению. Таким образом, несмотря на имеющиеся научные работы по данной проблеме, ряд вопросов остается недостаточно освещенным, что определяет актуальность исследований, направленных на выявление наиболее значимых прогностических факторов в развитии олигоменореи у подростков с ожирением.

Отсутствие индивидуализированного алгоритма ведения девочек-подростков с ожирением с точки зрения прогноза формирования овариальной дисфункции, а также отсутствие единой точки зрения на целесообразность и сроки назначения как

сенситайзеров инсулина, так и гормональных контрацептивов подросткам с ожирением, создает необходимость разработки способа прогнозирования риска развития овариальной дисфункции и/или восстановления менструального цикла у подростков с ожирением, что будет способствовать оптимизации тактики ведения данной категории больных путем дифференцированного подхода к лечению.

Цель исследования – оптимизация тактики ведения подростков с олигоменореей и ожирением путем разработки способа прогнозирования восстановления менструального цикла и риска развития овариальной дисфункции у данной категории больных.

Для реализации данной цели необходимо было разработать четкие дифференциально-диагностические критерии, по которым можно прогнозировать дальнейшее течение заболевания, т.е. определить: 1) риск развития овариальной дисфункции у подростков с ожирением и сохраненным менструальным циклом; 2) прогноз восстановления менструального цикла у подростков с ожирением и нарушением менструального цикла по типу олиго-аме-нореи; 3) оценить эффективность проводимых лечебных мероприятий.

Материал и методы

Учитывая взаимосвязь гиперинсулинемии с гиперлептинемией, для установления значимости лептина, его растворимых рецепторов и индекса свободного лептина в формировании овариальной дисфункции мы проанализировали данные показатели в сыворотке крови 184 девочек-подростков с ожирением I степени, которые соответствовали разработанным критериям включения в исследование: возраст не старше 18 лет, гинекологический возраст не менее 2 лет, отсутствие в анамнезе половых контактов, специфических гинекологических воспалительных заболеваний, острого или обострения хронического инфекционного заболевания, хромосомной

патологии, нормальный плазменный уровень пролактина. В зависимости от наличия олигоменореи (коды по МКБ-10 N91.3, N91.4) пациентки были разделены на 2 группы: основную группу (1-я группа) составили 100 пациенток, страдающие ожирением I степени и олигоменореей [индекс массы тела (ИМТ)=32,6 (34,8; 30,2) кг/м²]. В группу сравнения вошли 84 пациентки с регулярным менструальным циклом и ожирением [ИМТ=32,4 (34,3; 31,2) кг/м²].

Оценку состояния питания в 1-й, 2-й и контрольной группах пациенток проводили согласно референсным значениям для девочек в возрасте 5–19 лет, предложенным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2015 г. [13]. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям и рекомендациям ВОЗ, ожирение у детей и подростков от 0 до 19 лет следует определять как ИМТ, равный или превышающий +2,0 standard deviation score (SDS) ИМТ, а избыточную массу тела – как ИМТ от +1,0 до +2,0 SDS ИМТ. Нормальная масса тела диагностируется при значениях ИМТ в пределах 1,0 SDS ИМТ [13]. ИМТ пациенток 1-й группы соответствовал диагнозу ожирение I степени (E66.0) – SDS ИМТ=2,17. Во 2-й группе SDS ИМТ=2,16, что также соответствовало диагнозу ожирения I степени (E66.0), т.е. 1-я и 2-я группы пациенток были сопоставимы по росту-весовым показателям.

Из исследования исключались пациентки, страдающие онкологической и тяжелой соматической патологией, а также заболеваниями, которые могут способствовать нарушению фолликулогенеза (сахарный диабет типа 1, гиперкортицизм, гиперпролактинемия); принимавшие ранее гормональные контрацептивы, препараты, влияющие на стероидогенез в яичниках или надпочечниках, а также препараты, побочным эффектом которых является ановуляция [14].

В группу контроля вошли 60 здоровых девочек-подростков с ИМТ=18,2 (19,2; 18) кг/м², без нарушений менстру-

ального цикла. Группы были сопоставимы по возрасту, который в среднем составлял 15 (17; 14,7) лет.

Средний возраст менархе в основной группе составил 12 (13,6; 11) лет, в группе сравнения – 12 (14; 11) лет, в контрольной группе – 12 (12,5; 11) лет.

Все пациентки были обследованы согласно действующим Стандарту специализированной медицинской помощи несовершеннолетним при олигоменорее и аменорее [15] и Стандарту специализированной медицинской помощи детям при ожирении [16]. Кроме исследований, включенных в стандарты, методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-систем Human Leptin Platinum ELISA и Human sR-Leptin Platinum ELISA (производитель Bender MedSystems, Austria) у всех пациенток были определены сывороточные концентрации лептина и его растворимого рецептора (sR-Лептина). Индекс свободного лептина (ИСЛ) рассчитывался по формуле:

$$\text{Лептин} / \text{sR-лептина} \times 100\%,$$

где первый показатель – значение показателя лептина в сыворотке крови, второй – значение показателя растворимых рецепторов лептина в сыворотке крови). Следует отметить, что нормативы ИСЛ у девочек-подростков в научной литературе отсутствуют.

Наиболее высокий ИСЛ выявлен в 1-й группе, превышающий показатели кон-

троля в 3,65 раза ($p=0,000001$) и показатели II группы – в 5,97 раза ($p=0,000001$) (см. таблицу).

В нашем исследовании во всех группах ИСЛ имел положительную корреляционную связь с уровнем лептина и отрицательную – с показателями рецепторов лептина ($p=-0,7$ при $p=0,041037$), что подтверждало универсальность механизмов регуляции в системе лептин-рецептор у пациенток с различным ИМТ.

Следует отметить, что статистически обоснованных различий между II и контрольной группами мы не выявили. Следовательно, по значениям ИСЛ можно не только оценить лептинорезистентность, но и прогнозировать ее влияние на овариальную функцию. На основании данного заключения мы разработали алгоритм, который позволит прогнозировать развитие олиго-аменореи у подростков с ожирением, а также выбрать оптимальную тактику лечения и оценить его эффективность у данной категории больных (см. рисунок).

Для создания алгоритма применен статистический метод CART (Classification and Regression Tree) – бинарное дерево решений.

В качестве классификатора использованы выделенные в исследуемой совокупности показатели – уровень лептина и значения ИСЛ.

Нами установлено, что при неосложненной форме ожирения у девочек-подрост-

Показатели лептина, рецепторов лептина, индекс свободного лептина, лептин/индекс массы тела пациенток исследуемых групп

Показатель	1-я группа (n=100)	2-я группа (n=84)	Контрольная группа (n=60)
ИМТ, кг/м ²	31,3 (34,01; 28)•	29,0 (30,3; 27,5)	18,4 (20; 18,1)
Лептин, нг/мл	49,4 (74,1; 41,5)•	27,67 (33,6; 12,2)♦	10,1 (14,7; 7,7)
Лептин/ИМТ	1,8 (2,3; 1,3)•	0,91 (1,08; 0,41)♦	0,5 (1,04; 0,4)
sR-Леп, нг/мл	13,6 (15,3; 10,05)•	16,8 (19,8; 14,5)♦	17,56 (24,2; 14,4)
ИСЛ	220,4 (302,9; 119,24)•	36,9 (165,8; 28,4)♦	60,4 (132,4; 31,6)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ИСЛ – индекс свободного лептина; условные обозначения статистически обоснованных различий ($p<0,05$): ♦ – с 1-й группой; • – с группой контроля.

Алгоритм ранней диагностики лептинорезистентности у девочек-подростков с избыточной массой тела и олигоменореей

ИСЛ – индекс свободного лептина.

ков, т.е. при регулярном менструальном цикле, показатели лептина в сыворотке крови $\leq 27,4$ нг/мл, а значения ИСЛ $\leq 181,03$.

При осложненной форме ожирения – с развитием лептинорезистентности и олигоменореи у девочек-подростков значения данных показателей превышают установленные диагностические пороги. Диагностическая точность представленной классификационной модели – 94%, чувствительность – 95%, специфичность – 90%.

Если значения ИСЛ $>181,03$ – прогноз восстановления менструального цикла – неблагоприятный, проводимое лечение оценивается как неэффективное, что требует проведения углубленного исследования углеводного обмена для выявления ИР. При наличии ИР имеются показания для включения в комплексную терапию

сенситайзеров к инсулину, а с целью полноценной секреторной трансформации эндометрия – гестагены во вторую фазу менструального цикла.

Заключение

Таким образом, применение данного метода позволяет определить целевые группы девочек, страдающих ожирением, для проведения углубленных лечебно-диагностических мероприятий, направленных на профилактику овариальной дисфункции, что в значительной мере позволит повысить эффективность лечения данной категории больных и избежать полипрагмазии.

Результат, достигаемый при применении данного алгоритма, состоит в возможности своевременно прогнозировать дальнейшее течение заболевания; объ-

ективизировать и улучшать раннюю диагностику овариальной дисфункции, что также позволит индивидуализировать терапевтическую тактику; своевременно применять этиопатогенетическую терапию и избежать полипрагмазии, а также объективно оценить эффективность проводимой терапии.

При применении данной методики значительно повышаются точность прогнозирования и сроки его осуществления на доклинической стадии заболевания, когда возможна эффективная и адекватная терапия.

Метод позволяет с высокой точностью определить: 1) риск развития овариальной дисфункции у подростков с ожирением и сохраненным менструальным циклом; 2) возможность восстановления менструального цикла на фоне модификации образа жизни – диетотерапии и рациональных физических нагрузок у подростков с ожирением и нарушением менструального цикла по типу олиго-аменореи; 3) оценить эффективность проводимых лечебных мероприятий.

Сведения об авторах

Андреева Вера Олеговна (Vera O. Andreeva) – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела НИИАП, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Российская Федерация)

E-mail: vandreyeva@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7534-134X>

Петров Юрий Алексеевич (Yuriy A. Petrov) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Российская Федерация)

E-mail: kafedra.ginekologii2rostgm@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2348-8809>

Литература

1. Джамалудинова А.Ф., Гонян М.М. Репродуктивное здоровье населения России. Молодой ученый. 2017. № 14.2. С. 10–3.
2. Wade G.N., Jones J.E. Neuroendocrinology of nutritional infertility // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004. Vol. 287. P. 1277–1296. DOI: <https://www.doi.org/10.1152/ajpregu.00475.2004>
3. Wauters M., Considine R.V., Chagnon M., Mertens I., Rankinen T., Bouchard C., Gaal L.F.V. Leptin levels, leptin receptor gene polymorphisms, and energy metabolism in women // *Obes Res*. 2002. Vol. 10, N 5. P. 394–400.
4. Sirotkin A.V., Grossmann R. Leptin directly controls proliferation, apoptosis and secretory activity of cultured chicken ovarian cells // *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2007. Vol. 148, N 2. P. 422–429. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.cbpa.2007.06.001>
5. Wauman J., Zabeau L., Tavernier J. The Leptin Receptor Complex: Heavier Than Expected? // *Frontiers in Endocrinology*. 2017. Vol. 8. Pt 1. P. 30.
6. Catli G., Anik A., Tuhan H.Ü., Kume T., Bober E., Abaci A. The relation of leptin and soluble leptin receptor levels with metabolic and clinical parameters in obese and healthy children // *Peptides*. 2014. Vol. 56. P. 72–76.
7. Рязанцева Е.М., Потин В.В., Тарасова М.А., Мишарина Е.В. Роль гиперлептинемии, инсулинорезистентности и гиперэстрогемии в развитии овариальной недостаточности у женщин с ожирением // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016. Т. LXV, № 5. С. 56–63.
8. Пальцев М.А., Кветной И.М., Ильницкий А.Н. Ожирение: молекулярные механизмы и оптимизация таргетной терапии // *Молекулярная медицина*. 2013. № 2. С. 3–12.
9. Miller K.K., Parulekar M.S. Decreased leptin levels in normal weight women with hypothalamic amenorrhea: the effects of body composition and nutritional intake // *J Clin Endocrinol Metab*. 1998. Vol. 83, N 7. P. 2309–2312.

10. Myers M.G., Cowley M.A., Munzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance // *Ann. Rev. Physiol.* 2008. Vol. 70, N 1. P. 537–556. DOI: <https://www.doi.org/10.1146/annurev.physiol.70.113006.100707>
11. Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г. Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом // *Ожирение и метаболизм.* 2017. Т. 14, № 1. С. 30–34.
12. Шилин Д.Е. Синдром поликистозных яичников: роль инсулинорезистентности и ее коррекция. Петрозаводск : ИнтелТек, 2004. 52 с.
13. Всемирная организация здравоохранения. Ожирение и избыточный вес // Информационный бюллетень, январь 2015. № 311. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>
14. Андреева В.О., Хошаби К.Э., Андреева С.С. Роль адипоцитокинов и их рецепторов в формировании овариальной дисфункции у девочек-подростков с ожирением // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2018. Т. 14, № 4. С. 14–22.
15. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1075н.
16. Приказ Минздрава России от 07.11.2012 № 677н.

References

1. Jamaludinova A.F., Ghonyan M.M. Reproductive health of the population of Russia. *Molodoy uchoniyy [Young Scientist].* 2017; (14.2): 10–3. (in Russian).
2. Wade G.N., Jones J.E. Neuroendocrinology of nutritional infertility. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004; 287: 1277–96. DOI: <https://www.doi.org/10.1152/ajpregu.00475.2004>
3. Wauters M., Considine R.V., Chagnon M., Mertens I., Rankinen T., Bouchard C., Gaal L.F.V. Leptin levels, leptin receptor gene polymorphisms, and energy metabolism in women. *Obes Res.* 2002; 10 (5): 394–400.
4. Sirotkin A.V., Grossmann R. Leptin directly controls proliferation, apoptosis and secretory activity of cultured chicken ovarian cells. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2007; 148: 422–9.
5. Wauman J., Zabeau L., Tavernier J. The Leptin Receptor Complex: Heavier Than Expected? *Frontiers in Endocrinology.* 2017; 8 (Pt 1): 30.
6. Catli G., Anik A., Tuhan H.Ü., Kume T., Bober E., Abaci A. The relation of leptin and soluble leptin receptor levels with metabolic and clinical parameters in obese and healthy children. *Peptides.* 2014; 56: 72–6.
7. Ryazantseva E.M., Potin V.V., Tarasova M.A., Misharina E.V. The role of hyperleptinemia, insulin resistance and hyperestrogenemia in the development of ovarian insufficiency in obese women. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney [Journal of Obstetrics and Women's Diseases].* 2016; LXV (5): 56–63. (in Russian)
8. Paltsev M.A., Kvetnoy I.M., Ilnitsky A.N. Obesity: molecular mechanisms and optimization of targeted therapy. *Molekulyarnaya meditsina [Molecular medicine].* 2013; (2): 3–12. (in Russian)
9. Miller K.K., Parulekar M.S. Decreased leptin levels in normal weight women with hypothalamic amenorrhea: the effects of body composition and nutritional intake. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83 (7): 2309–12.
10. Myers M.G., Cowley M.A., Munzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Ann. Rev. Physiol.* 2008; 70 (1): 537–56. DOI: <https://www.doi.org/10.1146/annurev.physiol.70.113006.100707>
11. Smirnova E.N., Shulкина S.G. Leptin content, soluble leptin receptors and free leptin index in patients with metabolic syndrome. *Ozhirenie i metabolizm [Obesity and metabolism].* 2017; 14 (1): 30–4. (in Russian)
12. Shilin D.E. Polycystic ovary syndrome: the role of insulin resistance and its correction. *Petrozavodsk: IntelTek, 2004.* 52 p. (in Russian)
13. World Health Organization. Obesity and overweight. *Informatsionniy byulleten', yanvar' 2015 [Information bulletin, January 2015].* N 311. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> (in Russian)
14. Andreeva V.O., Khoshabi K.E., Andreeva S.S. The role of adipocytokines and their receptors in the formation of ovarian dysfunction in adolescent girls with obesity. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov [Pediatric and Adolescent Reproductive Health].* 2018; 14 (4): 14–22. (in Russian)
15. Order of the Ministry of Health of Russia dated 20.12.2012 No 1075n. (in Russian)
16. Order of the Ministry of Health of Russia dated 07.11.2012 No 677n. (in Russian)