

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Хошаби Карина Эдуардовна

**Взаимосвязь эндокринных и иммунных нарушений в генезе
нормогонадотропной олигоменореи и аменореи у девочек-подростков с
ожирением**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук Андреева В.О.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент

Левкович М.А.

Ростов-на-Дону
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....		5
ГЛАВА I	СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЛИЯНИИ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА НА ФОРМИРОВАНИЕ ОВАРИАЛЬНОЙ ГИПОФУНКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).	24
	1.1. Ожирение и демография.....	24
	1.2. Влияние избыточной массы тела на репродуктивную систему женщин.....	27
	1.3. Роль жировой ткани в генезе расстройств менструального цикла.....	29
	1.4. Исследование генов, ответственных за развитие ожирения.....	43
ГЛАВА II	КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ.....	46
	2.1. Возрастная и антропометрическая характеристика групп.....	46
	2.2. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у пациенток исследуемых групп.....	47
	2.2.1. Анализ стадий полового развития и меноциклограмм пациенток исследуемых групп.....	47
	2.2.2. Оценка гормонального профиля гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и адреналовой систем пациенток исследуемых групп.....	50
	2.3. Структура заболеваемости пациенток.....	54
	2.4. Факторы риска формирования овариальной дисфункции у пациенток с ожирением.....	65
	2.4.1. Возраст и заболевания родителей пробандов на момент наступления беременности в I, II и контрольной группах.....	65
	2.4.2. Перинатальный период жизни пациенток 1, 2 и контрольной групп.....	70
ГЛАВА III	РОЛЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ, АДИПОЦИТОКИНОВ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ (ЛЕПТИН, R-	

	ЛЕПТИНА, НЕСФАТИН, ФНО-А, SФНО-AR ₁ , IL-6) В ФОРМИРОВАНИИ ОВАРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С АНОМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА.....	76
	3.1. Исследование сывороточного содержания лептина и растворимых рецепторов лептина у пациенток 1, 2 и контрольной групп.....	76
	3.2. Исследование сывороточного содержания несфатина у пациенток 1, 2 и контрольной групп.....	85
	3.3. Исследование уровней ФНО-α, полиморфизма гена ФНО-α, растворимых рецепторов ФНО-α, (sФНО RI) и соотношения ФНО-α/sФНО RI у пациенток I, II и контрольной групп.....	88
	3.3.1. Исследование уровней ФНО-α в сыворотке крови пациенток I, II и контрольной групп.....	88
	3.3.2. Исследование полиморфизма гена ФНО-α у пациенток I, II и контрольной групп.....	90
	3.3.3. Исследование уровней растворимых рецепторов ФНО-α, (sФНО RI) и соотношения ФНО-α/sФНО RI в сыворотке крови пациенток I, II и контрольной групп.....	91
	3.4. Исследование уровней ИЛ-6 пациенток I, II и контрольной групп.....	94
ГЛАВА IV	Роль Толл-подобных рецепторов (TLR-2, TLR-4, TLR-6) и полиморфизма генов Толл-подобных рецепторов в генезе олигоменореи у подростков с ожирением.....	99
	4.1. Роль Толл-подобных рецепторов (TLR-2, TLR-4, TLR-6) в генезе олигоменореи у подростков с ожирением.....	99
	4.2. Роль полиморфизма генов TLR в генезе олигоменореи у подростков с ожирением.....	101

ГЛАВА V. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	121
ВЫВОДЫ.....	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	124
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТЕМЫ.....	125
ПРИЛОЖЕНИЯ	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Основной особенностью состояния здоровья современных подростков является рост заболеваемости по всем основным классам болезней, увеличение доли хронической патологии, подростковой инвалидности и смертности [Михайлин Е.С., 2015; Умаров Т.А., Бандаев И.С., 2019].

В течение последних 25 лет избыточная масса тела и ожирение возведены в ранг основных проблем здоровья детей и подростков, как в развитых, так и в развивающихся странах. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 30 миллионов детей и подростков имеют избыточную массу тела и более 15 миллионов - страдают ожирением [Никитина И.Л., 2018]. В России распространенность избыточной массы тела среди детского населения составляет от 5,5% до 11,8%, а ожирение выявляется у 8,5% детей [Никитина И.Л., 2018; Дедов И.И., Петеркова В.А., 2014; Петеркова В.А., Васюкова О.В., 2015].

Актуальность изучения влияния избытка жировой массы на формирование различных видов овариальной дисфункции и, связанной с ановуляцией репродуктивной патологии, обусловлена ростом гинекологической заболеваемости у репродуктивного потенциала – детей и подростков, что в будущем отразится на демографических показателях.

Различные нарушения менструального цикла выявляются у 70% пациенток, страдающих ожирением.

Взаимосвязь между количеством жировой ткани, возрастом наступления менархе и регулярностью менструального цикла у девочек-подростков обсуждается, но до настоящего времени консенсус не достигнут [Андреева В.О., 2016; Frisch. R.E., 2004].

Реакция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы на увеличение массы жировой ткани в организме неоднозначна. Известно, что пациентки с гипоталамическим ожирением страдают первичной аменореей. Напротив, у подростков с конституционально-экзогенным ожирением отмечается более раннее менархе, чем у сверстниц. Возможно, это имеет связь с не только с опережающим

возрастные нормативы количеством жировой ткани в организме девочки, при котором возможно наступление менархе, но и с плейотропным действием мутации гена β_3 -адренорецепторов (β_3 -АР) [Рудык Ю.С., 2011].

Жировая ткань относится к органам эндокринной системы, так как в ней происходит синтез и метаболизм стероидов, а также адипоцитокинов - лептина, адипонектина, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), и их растворимых рецепторов которые, в свою очередь, участвуют в регуляции функции других эндокринных желез и иммунных реакциях [Чубриева С. Ю., Глухов Н. В., Зайчик А. М., 2008]. При ожирении происходит инфильтрация жировой ткани иммунокомпетентными клетками - лейкоцитами и макрофагами, что указывает на участие в иммунных реакциях и получило название «феномен воспаления жировой ткани». Воспаление нарушает чувствительность к инсулину посредством активации семейства рецепторов распознавания образов Toll-Like Receptor (TLR).

Активация TLR происходит за счет связывания с молекулярными паттернами – PAMP (pathogen-associated molecular patterns) – структурными компонентами клеточной мембраны различных патогенов [Schenten D., Medzhitov R., 2011].

В составе мембран адипоцитов верифицированы более 13 видов TLR, которые участвуют в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета [Poulain-Godefroy O., et al., 2010]. Из них наибольшая экспрессия в адипоцитах - у TLR-4 [Medzhitov R., 2009].

Особый интерес представляет участие TLR-4 в регуляции секреции адипокинов - IL-6, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) [Schenten D., Medzhitov R., 2011], играющих важную роль в регуляции физиологических и патологических процессов как в жировой ткани, так и на системном уровне [Allison J.P., Benoist C., Chervonsky A., 2011].

В настоящее время получены данные, свидетельствующие о взаимосвязи иммунной и эндокринной функции жировой ткани. В опытах продемонстрировано, что после воздействия на изолированные адипоциты

пальмитиновой и стеариновой кислотами, происходит активация TLR-4, приводящая к секреции адипокинов – адипонектина и резистина [Janeway C.A. Jr., 2002]. После парентерального введения липополисахаридов у людей повышалось сывороточное содержание лептина и ФНО- α [Schenten D., Medzhitov R., 2011]. Обзор результатов исследований, проведенных зарубежными авторами, показывает, что существует отрицательная обратная связь между активацией TLR и секрецией адипокинов. Так, известно, что активированные TLR-4 стимулируют выработку адипонектина, который ингибирует эффекты TLR-4, например, продукцию ФНО- α [Schenten D., Medzhitov R., 2011].

ФНО- α , стимулирует в адипоцитах секрецию лептина, являясь одним из медиаторов инсулинорезистентности (ИР), участвует в патогенезе метаболического синдрома и воспаления жировой ткани, выраженность которого напрямую взаимосвязана со степенью ожирения [Cassis L.A., English V.L., 2003; Chan D. S., Watts G. F., Ng T. W. et al., 2003].

Степень разработанности темы

СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ. Участие лептина в патогенезе ИР, ожирения и овариальной дисфункции исследовано рядом ученых Jin L. 2000; Caprio M., Fabrini E., 2001; Fliers E., Kreier F., Voshol P.J., et al., 2003; Huang K.C., Lin R.C., Kormas N., et al., 2004]. Роль других адипокинов в генезе ановуляции и нарушений регуляции гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы представлено небольшим количеством работ [Левкович М.А., Андреева В.О., Билим М.В., 2014; Билим М.В., 2015], а в популяции девочек подростков практически не рассматривалась. Недостаточно изучена роль асептического воспаления жировой ткани в генезе олигоменореи у подростков с ожирением [Билим М.В., 2015]. Имеются противоречия в результатах исследований различных авторов о влиянии нарушения секреции гормонов жировой ткани на метаболические процессы и на риск развития овариальной дисфункции у подростков с ожирением. Так, например, считается, что снижение или увеличение сывороточного содержания Несфатина-1 может выступать в качестве маркера

синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). С этой целью проведено измерение сывороточного содержания Несфатина-1 в различных популяциях больных. Два исследования продемонстрировали взаимоисключающие результаты. В одном из них сделано заключение о том, что низкий уровень Несфатина-1 может играть роль в развитии СПКЯ [Deniz R., Gurates B., Aydin S., 2012], во втором – описана высокая сывороточная концентрация Несфатина-1 как один из патогенетических факторов СПКЯ [Ademoglu E.N., Gorar S., Carliloglu A., 2014]. Эти противоречия могут быть связаны с различным дизайном исследования или полиморфизмом гена Несфатина-1, изучение которого может обеспечить лучшее понимание его роли в развитии различных заболеваний.

Таким образом, сравнение ранее полученных результатов, касающихся участия цитокинового звена иммунной системы в формировании овариальной дисфункции, показало их некоторую противоречивость. Кроме того, основной возрастной контингент – подростки, страдающие нарушением менструального цикла на фоне ожирения, исследованы в крайне малом количестве работ, поэтому, говорить о достаточном размере выборки для глобальных выводов пока не приходится. Следовательно, на сегодняшний день актуальными являются новые исследования, которых помогут подтвердить или опровергнуть достоверность уже полученных результатов и добиться ответов на поставленные нами задачи. Необходим дальнейший поиск ранних диагностических маркеров формирования репродуктивной патологии, проявлением которой в пубертате является нарушение менструального цикла, что поможет оптимизировать алгоритм обследования и методы лечения подростков с ожирением, страдающих нарушением менструального цикла.

Цель исследования

Разработать новые прогностические критерии формирования овариальной дисфункции у девочек-подростков с ожирением на основании комплексной оценки цитокинового профиля, клинико-лабораторных и молекулярно-генетических маркеров.

Для достижения поставленной в работе цели определены следующие **задачи**

исследования:

1. Определить факторы риска формирования овариальной дисфункции у подростков с ожирением.
2. Исследовать взаимосвязь между формированием овариальной дисфункции и дисбалансом секреции адипоцитокинов у подростков с ожирением.
3. Изучить роль активации врожденной иммунной системы в генезе овариальной дисфункции на фоне аномальной массы тела по уровню экспрессии TLR-4, TLR-2 TLR-6 и продукции исследуемых маркеров жировой ткани.
4. Установить взаимосвязь между риском формирования овариальной дисфункции и полиморфизмом генов TLR-4, ФНО- α (308A), ИЛ-6 у подростков с ожирением.
5. Разработать алгоритм обследования девочек подростков с ожирением с учетом установленных прогностических критериев формирования овариальной дисфункции.

Научная новизна работы

В диссертационной работе впервые определены факторы риска формирования овариальной дисфункции у подростков с ожирением, показана взаимосвязь между формированием овариальной дисфункции на фоне ожирения и дисбалансом секреции с про- и противовоспалительных адипоцитокинов с преобладанием провоспалительного звена.

Впервые установлена взаимосвязь уровня экспрессии Толл-подобных рецепторов (TLR-2, TLR-6) на моноцитах периферической крови с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, формированием инсулинрезистентности и яичниковой гиперандрогенией и определены маркеры риска формирования овариальной дисфункции у девочек подростков с ожирением.

Теоретическая и практическая значимость работы

Расширены теоретические знания о роли провоспалительных цитокинов, адипоцитокинов и их растворимых рецепторов в генезе олигоменореи у подростков с ожирением;

Учет факторов риска развития ожирения и риска формирования овариальной дисфункции позволит определить целевые группы девочек для диспансерного наблюдения и профилактики указанных заболеваний;

Разработанные прогностические критерии риска формирования овариальной дисфункции у подростков с ожирением и оценки эффективности проводимой терапии помогут оптимизировать тактику ведения данной категории больных

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование проведено на базе гинекологического, эндокринологического отделений и консультативной поликлиники федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России), в период с ноября 2015 г. по ноябрь 2017 г.

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России. Включенные в исследование пациентки и их родители были информированы и собственноручно дали свое письменное согласие на участие в исследовании.

На подготовительном этапе мы тщательно проработали состояние вопроса, после чего сформулировали **научную гипотезу**: в патогенезе олигоменореи у подростков с ожирением важную роль играет не только масса жировой ткани, но и феномен «воспаления жировой ткани» - неадекватная активация сигнальных путей TLR, приводящая к дисбалансу секреции адипокинов, нарушающих чувствительность к инсулину и формированию инсулинрезистентности – ключевого звена овариальной дисфункции.

Для проверки данной гипотезы необходимо было провести комплексное исследование цитокинового профиля, клинико-лабораторных и молекулярно-генетических маркеров в двух группах пациенток с ожирением: с олигоменореей и с регулярным менструальным циклом. Кроме этого, целесообразным, на наш

взгляд, было изучить факторы predisпозиции формирования овариальной дисфункции и частоту встречаемости олигоменореи у подростков с ожирением.

С целью формирования клинически однородных групп были разработаны общие и групповые критерии включения и исключения, которые представлены в таблицах № 1 и № 2.

Таблица 1 - **Общие критерии включения и исключения для всех групп**

Общие критерии включения	Общие критерии исключения
1) возраст 15-17 лет; 2) не менее 2 лет после менархе; 3) информированное согласие пациентки на участие в исследовании.	1) наличие на момент исследования острого или обострения хронического инфекционного заболевания; 2) хромосомная или моногенная патология; 3) тяжелая соматическая патология; 4) опухоли яичников и надпочечников; 5) возраст младше 15 и старше 18 лет; 6) отказ от участия в исследовании; 7) прием медикаментов, в том числе гормональных контрацептивов, вызывающих нарушение стероидогенеза в яичниках и надпочечниках; 8) заболевания, нарушающие стероидогенез в яичниках и/или надпочечниках (сахарный диабет 1 типа, гиперкортицизм, гиперпролактинемия, врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), болезнь Кушинга); 9) пороки развития внутренних половых органов.

Дизайн исследования

Исследование состояло из 4 этапов:

I этап. Проспективное обсервационное исследование: клинический отбор пациенток в исследование на основании общих критериев включения и исключения; клинико-лабораторное исследование: комплексная оценка состояния репродуктивной системы и цитокинового профиля.

II этап. Ретроспективное обсервационное исследование: распределение пациенток по группам в соответствии с критериями включения и исключения для каждой группы (Таблица 1).

III этап. Ретроспективное обсервационное исследование по типу случай-контроль - проведение межгруппового сравнительного анализа полученных результатов: определение распространенности олигоменореи у подростков с ожирением I степени, выявление факторов риска формирования овариальной дисфункции у подростков с ожирением, анализ взаимосвязи между иммунологическими и эндокринно-метаболическими нарушениями (Таблица 2).

Таблица 2 - Групповые критерии включения и исключения для I, II и контрольной групп

Группа	Критерии включения	Критерии исключения
Группа 1	SDS ИМТ 2,0 – 2,5 (ожирение I степени – E 66.0). Первичная олигоменорея (N91.3), вторичная олигоменорея (N91.4), вторичная аменорея (N91.1).	+2,5 < SDS ИМТ < +2,0. Регулярный менструальный цикл.
Группа 2	SDS ИМТ 2,0 – 2,5 (ожирение I степени – E 66.0). Регулярный менструальный цикл.	+2,5 < SDS ИМТ < +2,0. Нарушение менструального цикла.
Группа контроля	SDS ИМТ -1,0 – +1,0. Регулярный менструальный цикл, отсутствие отклонений в состоянии здоровья.	+1,0 < SDS ИМТ < -1,0. Нарушение менструального цикла

IV этап. Обобщение полученных результатов, разработка прогностических критериев формирования овариальной дисфункции у девочек-подростков с ожирением.

Расчет объема выборки исследования

Для определения минимального объема выборки, необходимого для достижения 80% мощности критерия хи-квадрат, используя номограмму Алтмана

[Петри А., Сэбин К., 2003] мы установили, что в каждую клиническую группу требуется включить 60 пациенток. Прогнозируя выбывание из исследования от 10% до 30% испытуемых, мы увеличили минимальный объем до 100 человек в каждой группе. В I клинической группе выбывших не было, во II группе из исследования выбыло по различным причинам 16 человек, число участниц исследования в группе № 2 составило 84 человека.

В итоге, объектом исследования явились 184 девочки-подростка, обратившихся в консультативную поликлинику ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, страдающие простым (конституционально-экзогенным) ожирением I степени (по МКБ-10 E 66.0). Простое (конституционально-экзогенное, идиопатическое) - ожирение, связанное с избыточным поступлением калорий в условиях гиподинамии и наследственной предрасположенности (Александров А. А., Петеркова В.А., 2015).

В группу контроля вошли 60 девочек-подростков с SDS ИМТ -1,0 – +1,0, регулярным менструальным циклом, обратившихся в консультативную поликлинику с целью проверки состояния здоровья, которые были отнесены к 1-2 группам здоровья.

Структура исследования

На I этапе путем обсервационного проспективного исследования был проведен клинический отбор пациенток на основании возраста, антропометрических данных и полученного информированного согласия на участие в исследовании. Структура исследования представлена в таблице № 3.

При наличии факторов, соответствующих критериям исключения, пациентка в исследование не включалась. Все пациентки были обследованы согласно «Стандарту специализированной медицинской помощи несовершеннолетним при олигоменорее и аменорее» [Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1075н - зарегистрировано в Минюсте России 13.03.2013 N 27658] и Стандарту специализированной медицинской помощи детям при ожирении [Приказ Минздрава России от 07.11. 2012 N 677н - зарегистрировано в

Минюсте России 17,01. 2013 N 26564]. Кроме исследований, включенных в стандарты, для решения поставленных задач, на 1 этапе у всех пациенток были определены сывороточные концентрации IL-6, ФНО- α , лептина, несфатина и их растворимых рецепторов (sФНО- α R1, sR-лептина).

Для изучения роли Толл-подобных рецепторов и их взаимосвязи с элементами гормональной регуляции менструального цикла в генезе олигоменореи, исследованы TLR-2, TLR-4, TLR-6. Проведено молекулярно-генетическое исследование для установления взаимосвязи между полиморфизмом генов TLR-4, ФНО- α (308A), IL-6 и риском формирования овариальной дисфункции у подростков с ожирением.

На **II этапе** в рамках ретроспективного обсервационного исследования произведена рандомизация пациенток по группам в соответствии с критериями включения и исключения для каждой группы.

Первую (основную) группу составили 100 девочек с нарушением менструального цикла по типу вторичной аменореи (N 91.1), первичной (N 91.3) и вторичной олигоменореи (N 91.4). Группу сравнения - группа № 2 - составили 84 пациентки с регулярным менструальным циклом. Проведена статистическая обработка полученных результатов.

На **III этапе** в рамках ретроспективного обсервационного исследования по типу случай-контроль проведен межгрупповой сравнительный анализ полученных результатов, в результате которого установлены взаимосвязи иммунологических и эндокринно-метаболических нарушений; факторов predisposition формирования овариальной дисфункции с ее распространенностью у подростков с ожирением, а также определена распространенность олигоменореи у подростков с ожирением I степени.

На **IV этапе** проведено обобщение полученных результатов, разработаны прогностические критерии формирования овариальной дисфункции у девочек-подростков с ожирением.

На каждую больную была заведена индивидуальная карта, в которую фиксировались данные из амбулаторных карт и стационарных историй болезни.

Таблица 3 - Структура исследования

Этапы	Действия	Конечные точки исследования		
		I группа	II группа	Контроль
I этап Проспективное обсервационное исследование	Расчет объема выборки исследования (Номограмма Алтмана).	60 человек	60 человек	60 человек
	Отбор пациенток для участия в исследовании в соответствии с общими критериями включения и исключения. Клинико-лабораторное обследование всех участниц исследования.	Получение результатов клинико-лабораторного исследования		
II этап Ретроспективное обсервационное исследование.	Распределение пациенток по группам в соответствии с критериями включения и исключения для каждой группы.	100 человек	84 человек	60 человек
	Статистический анализ и обработка данных с использованием пакета прикладных программ Statistica, версия 6.0.	Формирование файла данных в среде Excel 2003 с разделением по анализируемым группам. Определение значений медианы и интерквартильного размаха количественных величин - антропометрических данных, биохимических и гормональных показателей, результатов УЗИ матки и яичников в клинических группах.		

Продолжение таблицы 3

Этапы	Действия	Конечные точки исследования		
		I группа	II группа	Контроль
<p>III этап Ретроспективное обсервационное исследование по типу случай- контроль</p>	<p>Проведение межгруппового сравнительного анализа полученных результатов: 1) оценка категориальных переменных (частота выявляемости олигоменореи у подростков с ожирением, меноциклограмма, заболеваемость пробандов и их родственников 1, 2 и 3 степеней родства, репродуктивная функция родителей пробандов, осложнения беременности у матерей пробандов); 2) Оценка достоверности различий данных для различных (несвязанных) групп пациенток с использованием критерия Манна-Уитни, а для зависимых (связанных) групп с использованием критерия Вилкоксона при максимальном допустимом уровне вероятности ошибки первого рода $p=0,05$; 3) Оценка взаимосвязей между исследуемыми показателями с помощью корреляционного анализа по Спирмену с</p>	<p>Выявление факторов риска формирования овариальной дисфункции у подростков с ожирением; оценка корреляционной взаимосвязи между иммунологически ми и эндокринно- метаболическими нарушениями.</p>		

	допустимой ошибкой $p \leq 0,05$.		
--	------------------------------------	--	--

Продолжение таблицы 3

Этапы	Действия	Конечные точки исследования		
		I группа	II группа	Контроль
IV этап Анализ полученных данных	Классификация данных с помощью бинарного дерева решений с применением алгоритма CART (Classification and Regression Tree)	Обобщение полученных результатов, разработка прогностических критериев формирования овариальной дисфункции у девочек-подростков с ожирением.		

Клинико-лабораторные и инструментальные методы

Ультразвуковое исследование органов малого таза. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза у пациенток проводилось в отделении ультразвуковой диагностики ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России на аппарате VOLUSONE 8 EXPERT.

УЗИ внутренних половых органов проводилось согласно «Правил проведения ультразвуковых диагностических исследований» (в действующей редакции № 1 от 02.12.2016 г) при помощи конвексного, линейного и внутриволостного датчиков, после соответствующей подготовки пациентки – очищения кишечника и наполнения мочевого пузыря. Проводилась оценка положения матки, структуры и толщины миометрия и эндометрия, размеров матки и яичников с расчетом объемов, определялось число и диаметр фолликулов в яичниках. Диагностировалось наличие объемных образований и свободной жидкости в полости малого таза. Полученные результаты исследований сравнивались с нормативными размерами матки и яичников в зависимости от стадии полового развития [Кулаков В.И., Кузнецова М.Н., Мартыш Н.С., 1997] (Приложение № 1).

Гормональное исследование **Гормональное исследование** проведено методом иммуноферментного анализа (ИФА). ИФА - иммунологический метод, в основе которого лежит определение комплекса «антиген-антитело» за счет введения в один из компонентов реакции ферментативной метки с последующей ее детекцией с помощью соответствующего субстрата, изменяющего свою окраску. В основе проведения ИФА лежит определение продуктов ферментативных реакций при исследовании тестируемых образцов в сравнении с негативными и позитивными контрольными образцами. В качестве твердой фазы использовали полистироловые 96-луночные планшеты.

Метод ИФА применялся для определения сывороточного уровня гонадотропинов – лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ и ФСГ), других тропных гормонов гипофиза - аденокортикотропного и тиреотропного (АКТГ и ТТГ); пролактина (Prol); половых гормонов - эстрадиола (Э2), прогестерона (Pg) и тестостерона (Тс); надпочечниковых гормонов - 17-гидроксипрогестерона (17 ГОП) и кортизола (Cort); тиреоидных гормонов - свободных форм тироксина (Т3 св.) и трийодтиронина (Т4 св.). Также методом ИФА определяли сывороточный уровень исследуемых цитокинов - лептина, растворимых рецепторов лептина (sR-лептина), несфатина, IL-6, используемые тест-системы указаны в таблице № 4.

Таблица 4 - Используемые тест-системы в ИФА

Исследуемые показатели	Название тест-систем	Производитель
Лептин	Human Leptin Platinum ELISA	Bender MedSystems Austria
Растворимый рецептор лептина (sR-лептина)	Human sR- Leptin Platinum ELISA	Bender MedSystems Austria
Несфатин-1	Human Nesfatin-1 Platinum ELISA	Bender MedSystems Austria
Фактор некроза опухоли - α (ФНО- α)	Human sTNF- α total Platinum ELISA	Bender MedSystems Austria
Растворимый рецептор-1 фактора некроза опухоли- α (sФНО- α R1)	Human sTNF-R-1 Platinum ELISA	Bender MedSystems Austria

Интерлейкин-6 (IL-6)	Human IL-6 Platinum ELISA	Bender MedSystems Austria
----------------------	------------------------------	------------------------------

Показатели, полученные при проведении гормонального исследования, сравнивались с лабораторными нормативами ФГБУ "РНИИАП" Минздрава России, которые представлены в Приложении № 2.

Забор крови для исследования производился утром, натощак. При регулярном менструальном цикле - у девочек из группы контроля – на 5-9 дни менструального цикла одновременно с забором крови для анализов, назначенных другими специалистами или необходимыми для оформления медицинской карты. У пациенток I и II групп забор крови проводился на 5-9 дни спонтанной менструации, а в случае стойкой вторичной аменореи – на 2 день госпитализации в стационар.

Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ)

ПГТТ проводился по стандартной методике – на фоне 3 дневного обычного пищевого режима без соблюдения диеты и обычной для пациентки двигательной активности, с предшествующим тесту ночным голоданием не менее 8 часов. Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) плазмы определялся радиоиммунологическим методом с использованием коммерческих наборов фирмы "Cisbio international" (Франция).

Описание теста: измерение глюкозы и ИРИ в крови производят синхронно, натощак, затем, пациентка принимает внутрь 75 г сухой глюкозы. Вышеуказанные показатели исследуются через 60, 90 и 120 мин после приема глюкозы.

Результаты теста мы сопоставляли с нормативами: уровень глюкозы натощак < 6,1 ммоль/л; через 2 ч после нагрузки - < 7,8 ммоль/л. Референсные значения ИРИ: 2,6 - 24,9 мкЕд/мл.

Если уровень глюкозы в плазме крови через 2 ч после нагрузки $\geq 7,8$ ммоль/л (≥ 140 мг%), но < 11,1 ммоль/л (<200 мг%) – это свидетельствует о нарушении толерантности к глюкозе. Концентрация глюкозы в плазме крови

через 2 ч после нагрузки $> 11,1$ ммоль/л (>200 мг%) дает основание заподозрить сахарный диабет.

Метод полимеразной цепной реакции. Анализ полиморфизма генов TLR-2, TLR-4 и TLR-6 произведен методом аллель-специфической ПЦР с электрофоретической детекцией. Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови проводили в набором DIAtom™ DNA Prep100 по рекомендации фирмы производителя («Центр Молекулярной генетики» Россия). Аллельные варианты генов определялись методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом с использованием тест-систем для молекулярно-генетического анализа разработанными ГосНИИгенетика (Москва). ПЦР проводили при помощи программируемых термоциклеров «ДНК-Технология» (Москва) и «PТС-220» (MJ Research, США) в соответствии с программой, разработанной производителем набора. Продукты амплификации и рестрикции разделяли в 6-7% неденатурирующем полиакриламидном (ПААГ) геле, приготовленном на трис-боратном буфере, в аппарате для вертикального электрофореза, окрашивали водным раствором бромистого этидия (0,5 мкг/мл), просматривали в ультрафиолетовом свете на трансиллюминаторе «UltraLum» (США) с использованием видео-гель-документации («FlyVideo»).

Метод лазерной проточной цитофлуориметрии. Определение количества моноцитов, экспрессирующих TLR проводили методом двухпараметрического фенотипирования, используя реагенты фирмы Caltag (США), NuCultbiotechnology(Нидерланды) FITC (изотиоцианат флуоресцеина) - меченые CD282+, CD284+, и PE (фикоэритрин)-меченые CD14+. Для удаления эритроцитов пробоподготовку проводили с использованием лизирующего раствора OptiLiseC фирмы Immunotex (Франция). Результаты учитывали на проточном цитофлуориметре BECKMAN COULTER EPICS XL-II (США), используя стандартные протоколы. Для корректного исключения из зоны анализа всех частиц, которые не соответствовали по размерам и гранулярности живым

лимфоцитам, вводили необходимые логические ограничения в гистограммы распределения частиц по малоугловому, боковому светорассеянию и CD45.

Математические и статистические методы, использованные при обработке данных

Файл данных формировался в среде Excel 2003 с разделением по анализируемым группам. Анализ вида распределения данных показал, что он отличен от Гауссова. Это означает, что общая статистика могла быть оценена с применением следующего формата результатов – медиана, интерквартильный размах (Me, Kv 75%, Kv 25%) [Реброва О.Ю., 2006]. Этот расчет проводился с использованием возможностей Excel.

Для оценки связи между исследуемыми параметрами на первом этапе использовался корреляционный анализ по Спирмэну. С допустимой ошибкой $p < 0,05$.

Исследование различий данных для различных (несвязных) групп пациенток проводилось с использованием критерия Манна-Уитни, а для зависимых (связных) групп с использованием критерия Вилкоксона. Эти исследования проводились с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0.

Результаты исследований подвергнуты статистической обработке для параметрических и непараметрических критериев с использованием программы Minitab 16. Проверка распределения на нормальность проводилась с использованием теста Колмогорова–Смирнова, сравнение центральных тенденций 2 независимых выборок проведено с использованием U-критерия Манна–Уитни и сравнение средних 2 независимых выборок по критерию Стьюдента. Количественные переменные представлены в виде медианы с 1-м и 3-м квартилями – для непараметрических. Для установления распределения генотипов соответственно закону Харди–Вайнберга использовался точный тест Фишера и χ^2 . Для определения разницы в частоте генотипов и аллелей контроля и больных была использована логистическая регрессия с помощью on-line

калькулятора (<http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>). В данной работе риск по аллелю G подразумевал доминантную модель G, когда частота генотипа AG объединяется с генотипом GG и сравнивается с генотипом AA. Подсчет частоты аллеля A проводился по следующей формуле: $n_{AA} \times 2 + n_{AG}$, где: A – частота аллеля, n_{AA} – число обследуемых с генотипом AA, n_{AG} – число обследуемых с генотипом AG; для аллеля G использовалась аналогичная формула: $n_{GG} \times 2 + n_{AG}$, где: G – частота аллеля n_{GG} – число обследуемых с генотипом GG, n_{AG} – число обследуемых с генотипом AG.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У девочек-подростков с ожирением предрасполагающими факторами к развитию овариальной дисфункции можно считать: манифестацию ожирения в препубертатном периоде жизни; раннее менархе; ожирение у отца; СПКЯ у матери; сахарный диабет 2 типа у матери.

2. В формировании овариальной дисфункции и лептинрезистентности при ожирении у подростков наиболее значимую роль играет уменьшение количества растворимых рецепторов лептина, а наиболее точным маркером для оценки лептинрезистентности является индекс свободного лептина (ИСЛ).

3. У пациенток с овариальной дисфункцией на фоне ожирения имеет место дисбаланс продукции адипоцитокинов с про- и противовоспалительной направленностью со смещением в сторону провоспалительного звена, что способствует прогрессированию инсулинрезистентности, активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, гиперандрогении и формированию стойких нарушений менструального цикла.

Внедрение результатов исследований в практику

Результаты работы внедрены в практику учебно-педагогического процесса при чтении лекций и проведении практических занятий для студентов и клинических ординаторов на кафедре акушерства и гинекологии № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России), в работе детского эндокринологического и гинекологического отделений НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, гинекологического отделения Частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ростов-на-Дону».

Апробация и личное участие автора

Личное участие автора заключалось в анализе современной научной литературы, касающейся публикаций отечественных и зарубежных авторов по данной теме. Лично автором проведена курация всех пациенток, проанализированы полученные результаты изучаемых показателей, выполнены все подготовительные и основные этапы исследований, написаны все главы диссертации. В целом вклад автора составил 90%.

Апробация работы проведена на совместном заседании акушерско-гинекологического отдела НИИАП и научно-координационного совета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Публикации

– По теме диссертации опубликовано 15 работ, из них 4 статьи в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, оформлена 1 заявка на патент (получена приоритетная справка).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 151 странице компьютерного текста и состоит из введения с обоснованием целей и задач исследования, пяти глав. Завершают работу заключение, выводы, практические рекомендации и библиографический указатель, включающий 213 источник литературы, из них 115 – отечественных и 98 – иностранных авторов. Диссертация содержит 31 таблицу и 14 рисунков.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЛИЯНИИ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА НА ФОРМИРОВАНИЕ ОВАРИАЛЬНОЙ ГИПОФУНКЦИИ

1.1 Ожирение и демография

Демографическая ситуация в России в 21 веке может характеризоваться следующими проблемами: уменьшением числа детей, как следствие «демографических провалов», связанных с войнами и последствием субкультурного направления 70-х годов прошлого века под названием «чайлдфри» (англ. childfree - свободный от детей), которое основывается на идее отказа от детей во имя личной свободы, феноменом «седеющего населения» и нарастающим числом бесплодных браков [Гостева С.Р., 2012]. Проблема женского бесплодия напрямую связана с ростом гинекологической и соматической заболеваемости среди детей и подростков, что в немалой степени негативно влияет на демографические показатели.

Одной из самых серьезных проблем, стоящих перед общественным здравоохранением в 21-м веке, является ожирение среди детей ввиду быстрого роста распространенности и последствий для здоровья. Такие дети склонны к ожирению в зрелом возрасте, угрожаемы по развитию сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний в более молодом возрасте, чем их сверстники с нормальной массой тела. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от осложнений ожирения умирает больше людей, чем от истощения [2016]. В 28% случаев материнская смертность является следствием неакушерских причин, таких как малярия, СПИД, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и ожирение [ВОЗ, 2015].

Во всех регионах мира, кроме Африканского и Азиатского регионов, распространенность ожирения выше, чем гипотрофии. За последние тридцать лет – с 1980 по 2014 г.г. - распространенность ожирения выросла в 2 раза [ВОЗ,

2015]. В 2014 году по данным ВОЗ около 2 миллиардов людей старше 18 лет имели избыточный вес, из них более 600 миллионов - 11% мужчин и 15% женщин - страдали ожирением [ВОЗ, 2017].

Ожирение, начавшееся в детском возрасте, является фактором риска морбидного ожирения в зрелом возрасте, а также ранней инвалидизации и смерти [Дедов И.И., Петеркова В.А., 2014]. Критерии избыточной массы тела у детей определяются по перцентильным таблицам или стандартным отклонениям (SDS — standard deviation score) индекса массы тела (ИМТ) с учетом пола и возраста [Дедов И.И., Петеркова В.А., 2014]. Стандартные отклонения – SDS – располагаются симметрично относительно медианы (50-го перцентиль): -1 , -2 , -3 SDS, медиана и $+1$, $+2$, $+3$ SDS.

В Федеральных клинических рекомендациях, составленных согласно рекомендациям ВОЗ, ИМТ у детей и подростков, равный или превышающий $+2,0$ SDS ИМТ, расценивают как ожирение, а ИМТ от $+1,0$ до $+2,0$ SDS ИМТ – как избыточную массу тела [Петеркова В.А., Васюкова О.В., 2015]. Нормальная масса тела диагностируется при значениях ИМТ в пределах $1,0$ SDS ИМТ [Дедов И.И., Петеркова В.А., 2014].

В зависимости от этиологии по данным В.А. Петерковой и О.В. Васюковой (2015) выделяют:

- простое (конституционально-экзогенное, идиопатическое);
- гипоталамическое;
- ожирение, развившееся на фоне нейроэндокринных заболеваний (гиперкортицизм, гипотиреоз и др.);
- ятрогенное (обусловленное длительным приемом глюкокортикоидов, антидепрессантов и других медикаментов);
- моногенное (вследствие мутаций в генах лептина, рецептора лептина, рецепторов меланокортинов 3-го и 4-го типа, проопиомеланокортина, проконвертазы 1-го типа, рецептора нейротрофического фактора (тропомиозинсвязанной киназы B));
- синдромальное [Петеркова В.А., Васюкова О.В., 2015].

Кроме этого, ожирение классифицируют по наличию осложнений и коморбидных состояний:

- нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак, инсулинорезистентность);
- неалкогольная жировая болезнь печени (жировой гепатоз и стеатогепатит);
- дислипидемия;
- артериальная гипертензия;
- сахарный диабет 2-го типа;
- задержка полового развития;
- преждевременное половое развитие (ППР);
- гинекомастия;
- гиперандрогения;
- синдром апноэ;
- нарушения опорно-двигательного аппарата (болезнь Блаунта, остеоартрит, спондилолистез и др.);
- желчно-каменная болезнь [Петеркова В.А., Васюкова О.В., 2015].

Выделяют следующие степени ожирения:

- SDS ИМТ 2,0—2,5 — I степень;
- SDS ИМТ 2,6—3,0 — II степень;
- SDS ИМТ 3,1—3,9 — III степень;
- SDS ИМТ $\geq 4,0$ — морбидное [Петеркова В.А., Васюкова О.В., 2015].

Следует отметить, что на сегодняшний день в большинстве стран мира не выделяют степеней ожирения у детей и подростков, так как степень ожирения не в полной мере коррелирует с наличием осложнений. Так, при избыточной массе тела (+1,0 до +2,0 SDS ИМТ) у детей могут отмечаться различные осложнения в виде нарушений углеводного обмена, жирового гепатоза, ППР и др. В то время как при ожирении - SDS ИМТ $>4,0$ - показатели углеводного и жирового обмена могут соответствовать нормативам [Петеркова В.А., Васюкова О.В., 2015].

В 2011 году ВОЗ разработан "Глобальный план действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013–2020 гг." в соответствии с

Политической декларацией ООН по неинфекционным заболеваниям, получивший одобрение на уровне правительств [ВОЗ, 2011]. Согласно «Глобальному плану» к 2025 году будут достигнуты 9 глобальных целей в области неинфекционных заболеваний, в том числе «стабилизация глобального числа случаев ожирения на уровне 2010 года» [ВОЗ, 2011].

1.2. Влияние избыточной массы тела на репродуктивную систему женщин

В основной работе шотландского экономиста Адама Смита – «Исследование о природе и причинах богатства народов» (англ. *An Inquiry into the Nature and Causes of the Wealth of Nations*), опубликованной 9 марта 1776 года, во времена Шотландского просвещения, описано влияние веса тела на репродукцию. Так, бедные женщины Эдинбурга (худые из-за недостаточной диеты) имеют трудности с зачатием, в то время как богатые женщины (с надлежащей диетой) таких проблем не имеют. Пагубное влияние избыточной массы тела на женскую репродуктивную систему было описано еще Гиппократом: «Если женщина жиреет сверх меры, она не беременеет. И ожирение, и худобу следует осуждать. Матка не в состоянии принять семя и менструирует нерегулярно» (Гиппократ. Сочинения. Перевод с греческого: проф. В. И. Руднев. ТОМ 3. О бесплодных женщинах).

В начале XX века Mitchell J. E. и Rogers K. [1922] на основании результатов своего исследования установили связь между ожирением и ановуляцией. П.Синтери и П.Макдональд выявили, что в жировой ткани происходит ароматизация андрогенов, в результате которой образуется 1/3 эстрогенов, а также установили связь между количеством жировой ткани и уровнем эстрогенов в организме женщины [1981].

Диспансеризация 14-летних подростков в 2012 году показала 12,6% вновь выявленных заболеваний связанных с нарушениями репродуктивной функции. За последние 10 лет у подростков III возрастной группы (10-14 лет) расстройства менструаций выросли в 1,4 раза, а в IV возрастной группе (15-17 лет включительно) - в 1,2 раза (Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г.,

2014). Наиболее частой причиной нарушений менструального цикла является эндокринная патология.

Нарушение ритма менструаций является универсальным проявлением нарушения фолликулогенеза, приводящим к стойкой ановуляции, недостаточности лютеиновой фазы. К сожалению, нарушение ритма менструаций у подростков во многих случаях остается без внимания специалистов, поэтому лечебно-диагностические мероприятия откладываются на неопределенное время, что в дальнейшем приводит к стойкому нарушению репродуктивной функции и бесплодию. Последствия нарушений фолликулогенеза проявляются в различной форме, интенсивности и имеют разную продолжительность, что определяет дифференцированный подход в каждом конкретном случае.

Регулярность менструального цикла является интегральным показателем состояния здоровья девочки, а нарушение ритма менструаций может быть одним из первых симптомов эндокринной патологии – нарушения функции щитовидной железы, сахарного диабета, гиперпролактинемии, врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), ожирения [Симонова Т.О., Киселева М.М. с соавт., 2017] и свидетельствует о разбалансированности всех звеньев регуляции менструального цикла [Боярский К.Ю., Кахиани Е.И., 2018], что определяет неослабевающий интерес к дальнейшему изучению патогенеза овариальной дисфункции и разработке новых методов диагностики и лечения.

В Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-X) олигоменорея имеет следующие коды заболевания - N91.3 - первичная олигоменорея - скудные или редкие менструации с начала их появления; N91.4 - вторичная олигоменорея - скудные или редкие менструации у пациенток с ранее нормальными менструациями и N91.5 - олигоменорея неуточненная - гипоменорея без дополнительных уточнений (МКБ-X, 2005). Олигоменорея - это проявление патологической ановуляции, обусловленной целым рядом эндокринных заболеваний, связанных с патологическими изменениями на уровне головного мозга, надпочечников, щитовидной железы и аномальной массой тела. В отечественной научной литературе неоднократно поднимался вопрос о

корректности постановки диагноза «Олигоменорея», так как по мнению многих ученых – это не диагноз, а симптом патологии репродуктивной или других систем организма [Уварова Е.В., 2012; Герасимова И.А., 2013]. При этом, включение олигоменореи и аменореи в МКБ-Х, а также разработка стандартов ведения пациенток с данной патологией дает возможность выявить те заболевания, которые привели к нарушению ритма менструацией у конкретной пациентки и, тем самым, индивидуализировать диагностику и лечение [Герасимова И.А., 2013].

Вне зависимости от причин поражения гипоталамо-гипофизарной области происходит нарушение выработки гипоталамического ГнРГ, что приводит к нарушению уровня или цикличности секреции ФСГ, ЛГ, АКТГ, СТГ, ТТГ и пролактина [Савельева Г.М., 2012]. Патологическая секреция ФСГ и ЛГ приводит к нарушению развития фолликулов и, следовательно, к овариальной недостаточности [Симонова Т.О., Киселева М.М. с соавт., 2017; Боярский К.Ю., Кахиани Е.И., 2018].

Механизм возникновения нарушений репродуктивной функции у пациенток с ожирением недостаточно изучен. Нередко, аномальная масса тела специалистами не рассматривается как основная причина дисфункции яичников и репродуктивных нарушений. В результате, проводится дорогостоящее обследование, не выявляющее каких либо существенных результатов.

1.3 Роль жировой ткани в генезе расстройств менструального цикла

На протяжении десятилетия жировая ткань рассматривается как эндокринная железа, продуцирующая адипоцитокينات и гормоны, такие как лептин, несфатин, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6) [Чубриева С. Ю., Глухов Н. В., Зайчик А. М., 2008; Горбатенко Н.В., Беженарь В.Ф., 2017]. Кроме этого, жировая ткань участвует в метаболизме половых гормонов. Доказательством роли жировой ткани в инициации пубертата является наступление менархе после достижения девочкой веса 47,8 кг [Кулаков В.И., Богданова Е.А., 2005; Drummer G.M., Rosen L.W. et al., 1987] и при отношении массы жировой ткани к общей массе тела 17%. Также доказывает роль жировой ткани в регуляции репродуктивной функции и то, что для поддержания

регулярного менструального цикла этот показатель должен составлять не менее 22% [Harber V.J., 2000].

Адипоцитокينات секретируются жировой тканью, оказывают локальное (аутокринно/паракринное) и системное действие: влияют на все звенья гомеостаза, в том числе на метаболизм глюкозы, чувствительность к инсулину, участвуют в развитии воспаления белой жировой ткани (Билим М.В., 2015).

В исследованиях М. Vochud, F. Marquant, P-M Marques-Vidal (2009) показана положительная взаимосвязь между ИМТ и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и маркеров воспаления - лептина, адипонектина, С-пептида и С-реактивного белка у пациенток с ожирением [Vochud M., Marquant F., Marques-Vidal P-M, et al. 2009].

Адипоцитокينات можно условно подразделить на 2 группы – истинные, к которым относятся лептин, адипонектин, оментин и другие (неспецифические для жировой ткани) - ингибитор-1 активатора плазминогена (РАI-1), ФНО- α , ИL-6, ИL-8, и их растворимые рецепторы [Чабанова Н.Б., Матаев С.И., Василькова Т.Н., Трошина И.А., 2017].

Лептин является продуктом экспрессии об-гена, специфическим (истинным) адипоцитокинном, который контролирует массу жировой ткани путем регуляции аппетита и стимуляции обмена липидов в организме [Вербова А.Ф., Митрошина Е.В., 2014].

Лептин - гормон с плеотропным действием, которое он оказывает как на центральном, так и на локальном уровне. Основные функции данного адипоцитокина – это регуляция энергетического гомеостаза, репродуктивной функции, участие в иммунологических реакциях, в том числе и патогенезе аутоиммунных заболеваний [Gertler A., 2006].

Ввиду различий в распределении жировой ткани у мужчин и женщин, концентрация лептина имеет половые различия – у женщин уровень данного показателя в сыворотке крови выше, чем у мужчин. Гендерные различия в секреции лептина также обусловлены стимулирующим действием яичниковых

гормонов - эстрогенов и прогестерона, и подавляющим действием андрогенов [Tena-Sempere M., Barreiro M. L. 2002; Горбатенко Н.В., Беженарь В.Ф., 2017].

Возрастная динамика продукции лептина более отчетливо выражена у женщин, независимо от ИМТ и других возрастных эндокринных изменений. В пубертате уровень лептина увеличен в два раза по сравнению с детским возрастом. У девочек содержание лептина в крови в два раза выше, чем у мальчиков. В течение пубертата у мальчиков сывороточное содержание лептина в крови уменьшается, у девочек - остается неизменным. Гиперлептинемия пубертатного периода напрямую связана с физиологической пубертатной инсулинрезистентностью (Андреева В.О., 2007).

Влияние на репродукцию лептин оказывает главным образом через модуляцию секреции ЛГ и ФСГ [Wauters M., Considine R. V., Chagnon M. et al., 2002; Yu W. H.]. Лептин стимулирует высвобождение гонадотропинов и ингибирует высвобождение эстрадиола фолликулярными клетками яичников [Spicer L. J., Francisco C. C., 1997]. Предполагают, что посредником между лептином и секрецией гонадотропинрилизинг гормона (ГнРГ) может служить α -меланоцитстимулирующий гормон [Mantzoros C. S., 1999]. В результате гиполептинемии нарушаются пиковые выбросы ЛГ и эстральный цикл у крыс. При аменорее у спортсменок и женщин, страдающих нервной анорексией в стадии кахексии, наблюдаются низкие уровни лептина и ЛГ, а при восстановлении питания и ограничении физических нагрузок происходит повышение концентрации обоих показателей и восстановление менструального цикла [Mantzoros C. S., 1999; Farooqi I.S., O'Rahilly S., 2014].

Имеются работы, доказывающие участие лептина в фолликулогенезе и апоптозе фолликулов [Sirotkin A., Grossmann R., 2007; Рязанцева Е. М., 2016]. Установлено, что по мере роста и созревания фолликула в его гранулезном слое повышается количество рецепторов к лептину [Dineva J., Vangelov I., Rangelov I., 2013; Рязанцева Е. М., 2016]. В исследованиях *in vitro* было установлено, что введение ФСГ и лептина многократно повышает выработку эстрадиола и прогестерона незрелыми фолликулам. Совместное использование ЛГ и лептина

повышало секрецию прогестерона зрелыми фолликулами [Gregoraszczyk E.L., Wojtowicz A.K., Ptak A., Nowak K., 2003; Горбатенко Н.В., Беженарь В.Ф., 2017].

Показано, что на уровень секреции лептина адипоцитами влияют инсулин, кортизол, андрогены, тиреоидные гормоны, цитокины [Андреева В.О., 2007; Рязанцева Е.М., Мишарина Е.В., 2016].

Пик секреции лептина наступает после пиковых концентраций инсулина в крови после еды. По данным S. Margetic (2002) плазменный уровень лептина имеет прямую корреляционную связь с концентрацией инсулина. После инфузии инсулина концентрации лептина повышается в течение нескольких дней [Андреева В.О., 2017; Рязанцева Е.М., Мишарина Е.В., 2016].

Синтез лептина усиливается на фоне инфекционного процесса, в результате воздействия эндотоксинов и цитокинов (ФНО- α , интерлейкин-1). Повышение концентрации лептина в результате подъема уровня цитокинов может служить одной из причин анорексии и потери веса при воспалительных заболеваниях [Баранов С.Н., Киселева М.М., 2017; Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г., 2017].

Лептин регулирует вес тела за счет активации симпатической нервной системы, что ведет к увеличению теплообразования и расхода энергии [Смельшева Л.Н., Кузнецов А.П. с соавт., 2016; Симонова Т.О., Киселева М.М. с соавт., 2017]. Холодовое воздействие и катехоламины снижают экспрессию лептина путем активации β -адренергических рецепторов. Эффекты катехоламинов на уровень лептина связаны с прямым действием на ген *ob*, поскольку сайт связывания для соответствующих ядерных транскрипционных факторов присутствует в промоторе *ob*. Курение, которое сопровождается развитием гиперadrenergического состояния, также способствует снижению уровня лептина [Драпкина О.М., Корнеева О.Н. с соавт., 2011; Кузнецов А.П., Смельшева Л.Н., 2014].

При достижении определенной концентрации лептина в сыворотке (25-30 нг/мл) дальнейшее ее повышение не сопровождается параллельным увеличением концентрации лептина в ткани мозга и спинномозговой жидкости. Этот феномен может играть определенную роль в развитии резистентности к лептину и

ожирения [Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г., 2017]. Подобно инсулинорезистентности у больных с сахарным диабетом, лептинрезистентность является обязательным спутником ожирения [Vasilenko M., Kirienkova E., 2017].

Снижение эффективности биологического действия лептина может быть результатом связывания его с белками или с другими ингибиторами крови, нарушением переноса гормона из крови в ЦНС, снижением эффективности проведения гормонального сигнала лептина в клетках [Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г., 2017]. Существует мнение, что лептиновая резистентность связана с нарушением переноса гормона транспортными белками или растворимыми рецепторами лептина [Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г., 2017].

Рецепторы лептина. 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) [Wauters J., Zabeau L., 2017].

Большая распространенность лептиновых рецепторов в организме может свидетельствовать о многофункциональном действии лептина. Однако весь спектр его влияний, связанный с активацией лептиновых рецепторов, изучен пока недостаточно. Необходимы дальнейшие исследования по уточнению пострецепторных механизмов передачи лептинового сигнала для разработки методов лечения, которые могли бы способствовать увеличению чувствительности к лептину [Иевлева К.Д., Баирова Т.А. с соавт., 2017].

В немногочисленных научных работах изучалась возрастная динамика плазменного уровня лептина и его рецепторов [Иевлева К.Д., Баирова Т.А. с соавт., 2017; Вербова А.Ф., Митрошина Е.В., 2014]. В работе M. Wauters, R. V. Considine, M. Chagnon (2002) показано, что наиболее высокая концентрация растворимых форм рецепторов лептина отмечена в первые годы жизни, постепенно снижающаяся с возрастом [Wauters M., Considine R. V., Chagnon M. et al, 2002]. Установлена обратная взаимосвязь между концентрацией sR-Леп и ростом, возрастом, уровнем ИФР-1, стадией пубертата и показателями лептина. У мальчиков и девочек выявлен различный уровень (sR-Леп) и индекс свободного

лептина (отношение уровня лептина к концентрации его растворимых рецепторных фракций - 65 и 48 соответственно), при этом половые различия с возрастом не изменяются [Баранов С.Н., Киселева М.М., 2017].

Полагают, что в кровотоке растворимые формы рецептора лептина выполняют функцию транспортных лептин-связывающих белков, тогда как другие изоформы этой рецепторной молекулы участвуют в процессе переноса лептина в интерстициальную ткань головного мозга и спинномозговую жидкость через гематоэнцефалический барьер [Чабанова Н.Б., Матаев С.И., 2017]. Связываясь со специфическими рецепторами, лептин повышает продукцию нейропептидов с аноректическим действием (меланинотимулирующий гормон, кортикотропин релизинг-гормон) и снижает уровень пептидов, стимулирующих потребление пищи [Панкрушина А.Н., Толстых К.Ю., 2008; Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г., 2017].

Рецептор лептина – макроглобулин α_2 -М, относится к 1 типу семейства цитокинов и существует в виде 6 изоформ. Пять изоформ – Ob-Ra, ObRb, Ob-Rc, Ob-Rd и Ob-Rf – имеют трансмембранные домены. Основные эффекты лептина реализуются через длинную изоформу Ob-Rb, которая содержит внутриклеточный домен, необходимый для активации киназного пути передачи сигналов JAK (Janus kinase)-STAT (signal transducers and activators of transcription) [Лещенко Д.В., Костюк Н.В., с соавт., 2015]. Связывание лептина с рецептором Rb, вызывает фосфорилирование цитоплазматической тирозинкиназы JAK 2 (Janus kinase), которая фосфорилирует белки-переносчики сигнала и активаторы транскрипции STAT 3 [Рязанцева Е.М., 2016]. У рецептора Ob-Re отсутствует трансмембранный и внутриклеточный домен и он циркулирует как растворимый рецептор [Коваренко М.А., Руюткина Л.А., Петрищева М.С. с соавт., 2003; Баранов С.Н., Киселева М.М., 2017].

Экспрессия рецептора лептина выявлена в хориоидальном сплетении, мягкой мозговой оболочке, гипоталамусе, гонадотрофных клетках передней доли гипофиза, эпителиальных клетках молочных желез, яичниках (клетки гранулезы, теки и интерстиции), эндометрии, яичках (клетки Лейдига), плаценты и желудка

[Баранов С.Н., Киселева М.М., 2017]. В гипоталамусе рецепторы лептина локализованы в аркуатном, вентромедиальном и паравентрикулярном ядрах, которые известны как важные регуляторы питания и репродукции [Баранов С.Н., Киселева М.М., 2017].

Рецепторы к лептину обнаружены в клетках мозгового вещества надпочечников, что свидетельствует о его участии в стимуляции синтеза катехоламинов. Описано взаимодействие рецепторов лептина с гормоном роста [Андреева В.О., 2007], а также влияния на гемопоз и иммунную систему. Продемонстрировано, что гипоталамические эффекты лептина зависят от действия интерлейкинов (IL) и, в частности, от IL-6 и IL-1 [Андреева В.О., 2007].

Интерлейкин-6 (IL-6) - концентрация IL-6 в сыворотке крови нарастает пропорционально увеличению массы жировой ткани, которая, являясь вторым (после иммунной системы) источником его продукции, синтезирует до 35% циркулирующего цитокина [Левкович М.А., Андреева В.О., с соавт., 2015]. Напротив, снижение веса при ожирении сопровождается уменьшением продукции IL-6 [Парахонский А.П., 2011].

IL-6 является ауто- и паракринным регулятором функции адипоцитов, участвует в регуляции энергетического гомеостаза [Левкович М.А., Андреева В.О., с соавт., 2015; Красильникова Е.И., Благосклонная Я.В., Быстрова А.А., 2012]. IL-6 продуцируется активированными Т-клетками, моноцитами или макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластами [Сташкевич Д. С., Филиппова Ю. Ю. с соавт., 2016]. Основным биологическим эффектом IL-6 заключается в активации и дифференцировке Т, В-лимфоцитов, стимуляции синтеза С-реактивного белка в печени и усилении гемопоза [Гордеева Е.К., Каде А.Х., 2016; Груздева О.В., 2014].

При аутоиммунных процессах отмечается значительное увеличение экспрессии IL-6 [Левкович М.А., Андреева В.О., с соавт., 2015].

Открытие феномена воспаления жировой ткани побудило многих исследователей к изучению его патогенеза, в том числе, к исследованию роли иммунных факторов. Воспаление жировой ткани, наблюдающееся у большинства

больных ожирением, сопровождается выраженным увеличением продукции ИЛ-6. Источником цитокина при этом являются не только адипоциты, но и макрофаги, инфильтрирующие жировую ткань [Левкович М.А., Андреева В.О., с соавт., 2015]. Было установлено, что причиной гиперпродукции ИЛ-6 является гипертрофия адипоцитов, наступившая вследствие воспалительного процесса [Парахонский А.П., 2011].

Наряду с этим также известно угнетающее действие ИЛ-6 на воспалительную реакцию путем торможения синтеза ряда провоспалительных субстанций, в том числе ФНО- α [Левкович М.А., Андреева В.О., с соавт., 2015].

ИЛ-6 оказывает прямое воздействие на метаболические процессы в печени путем подавления в ней чувствительности рецепторов инсулина. Степень повышения уровня ИЛ-6 коррелирует с выраженностью инсулинрезистентности [Парахонский А.П., 2011]. Молекулярный механизм влияния ИЛ-6 на действие инсулина в печени заключается в синтезе SOCS-3 (suppressor of cytokine signaling), который ретроградно ответственен за сигнальный путь цитокина. SOCS-3 может связываться с рецепторами инсулина и уменьшать их активность, что препятствует проведению инсулинового сигнала [Парахонский А.П., 2011; Красильникова Е.И., Благосклонная Я.В., Быстрова А.А., 2012].

Высокие показатели ИЛ-6 в сыворотке крови ассоциированы с ингибированием печеночной гликогенсинтетазы, активацией гликоген-фосфорилазы и липолиза, увеличением продукции триглицеролов. В жировых клетках *in vivo* и *in vitro* ИЛ-6 проявляет липолитический эффект, усиливает оксидацию жира, а также стимулирует секрецию и активность липопротеинлипазы [Ковалева Ю.В., 2015]. Кроме того, в жировых клетках ИЛ-6 подавляет транскрипционную активность генов субстрата инсулинового рецептора-1 (IRS-1), глюкозного транспортёра тип 4 (GLUT-4), адипонектина, что ведет к снижению чувствительности клетки к инсулину и формированию инсулинрезистентности на уровне жировой ткани [Байракова Ю. В., Казачек Я. В., с соавт., 2013]. ИЛ-6 в печеночных и жировых клетках активировывает высвобождение носителей энергии – глюкозы и липидов. Этот эффект, по-

видимому, реализуется за счет непосредственного влияния цитокина на соответствующие внутриклеточные энзимы, а также путем снижения чувствительности клеток к инсулину [Байракова Ю. В., Казачек Я. В., с соавт., 2013].

Кроме IL-6 в локальном и системном воспалении ключевую роль играют провоспалительные цитокины IL-1 β и ФНО- α [Симбирцев А.С., 2006]. Предполагается, что IL-1 β и IL-6 служат регуляторами нейро-эндокринных функций, участвует в секреции инсулина и регуляции аппетита [Байракова Ю. В., Казачек Я. В., с соавт., 2013]. Кроме того, IL-1 β , как и ФНО- α и IL-6, подавляет экспрессию мРНК и снижают сывороточный уровень лептина [Байракова Ю. В., Казачек Я. В., с соавт., 2013].

Фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) получил свое название из-за способности вызывать некроз опухолевых клеток *in vitro*. Дальнейшие исследования ФНО- α позволили установить многофункциональность его действия, в частности, участие в развитии аутоиммунных и воспалительных процессов. Исследованиями G.S. Hotamisligil, N.S.Shargill, B.M. Spiegelman, (1993) установлено, что в жировой ткани у мышей с ожирением повышена экспрессия ФНО- α [Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M., 1993.]. Впоследствии были выявлены другие биологические эффекты данного цитокина - стимуляция секреции лептина в адипоцитах, угнетение экспрессии адипонектина, участие в развитии инсулинрезистентности при ожирении, подавление дифференцировки адипоцитов [Ruan H., Lodisch H.F., 2003; Белоусова О.Н., Сиротина С.С. с соавт, 2015]. Кроме того, было выявлено, что после однократной инъекции ФНО- α у здоровых животных повышалась температура тела, возникал озноб, появлялись анорексия, угнетенное состояние, диарея, а после курсового введения развивалась кахексия [Дунаев П.Д., Бойчук С.В., Мустафин И.Г., 2012].

Данные исследования позволяют сделать вывод о том, что ФНО- α является ключевой молекулой в метаболических расстройствах и воспалении.

ФНО- α уменьшает образование оксида азота, что, в свою очередь, угнетает дилатацию сосудов и способствует дисфункции эндотелия [Hess K., Marx N.,

2007]. Соответственно, ФНО- α может способствовать развитию гипертрофии адипоцитов и росту ожирения, а также стимулировать фиброз жировой ткани. ФНО- α также можно признать медиатором, который делает воспаление жировой ткани самоподдерживающимся процессом. Выраженность этого воспаления строго коррелирует со степенью ожирения [Шварц В.Я., 2010].

Несфатин-1 - был открыт Oh-I в 2006 году и выделен в 2006г. Masatomo Mori с соавт. Несфатин-1 - пептид, состоящий из 82 аминокислот, секретируемый периферическими тканями, центральной и периферической нервной системой, проникает через гемато-энцефалический барьер в 2-х направлениях [Oh-I et al., 2006; Stengel et al., 2011]. Несфатин-1 участвует в регуляции энергетического гомеостаза, путем регуляции приема пищи и воды. Данный пептид стимулирует секрецию лептина и инсулина, обладает анорексигенным действием. Несфатин-1 - продукт белка нуклеобиндинга-2 (NUCB2), экспрессирующегося в некоторых областях мозга, в первую очередь, в гипоталамусе, а также в периферических тканях – жировой ткани, β -клетках поджелудочной железы и в ткани яичек [Oh-I et al., 2006; Stengel et al., 2011; Ayada C., Toru Ü., Korkut Y., 2015].

Несфатин-1 тесно связан с серотонин- и холецистокининергическими системами в ЦНС, что позволяет предположить их взаимодействие в регуляции пищевого и эмоционального поведения. Известно, что секреция несфатина резко снижается на фоне голодания [Ayada C., Toru Ü., Korkut Y., 2015].

В настоящее время активно проводятся исследования по применению экзогенного Несфатина-1 для лечения ожирения, обусловленного мутацией гена лептина, и сахарного диабета.

Распространенность экспрессии Несфатина-1 в тканях эндокринных органов позволяет предположить его участие в регуляции секреции гормонов [Ayada C., Toru Ü., Korkut Y., 2015]. Экспрессия Несфатина-1 в поджелудочной железе указывает, на его участие в секреции инсулина [Riva M., Nitert M.D., Voss U., 2011].

Экспрессия NUCB2 повышается параллельно увеличению секреции ЛГ и наступлению пубертата, что позволило сделать вывод о роли Несфатина-1 в

инициации пубертата [Garca-Galiano D., Navarro V.M., Roa J., 2010]. Результаты исследования G.Çatlı, A. Anık, T. Küme (2015) показали, что уровни Несфатина-1 и лептина в сыворотке крови девочек с преждевременным телархе, имеющим нормальный ИМТ достоверно выше, чем у здоровых сверстниц. По мнению авторов это свидетельствует о роли лептина и Несфатина-1 в инициации пубертата и участии данных адипоцитокинов в регуляции репродуктивной функции [Çatlı G., Anık A., Küme T., 2015].

Наличие Несфатина-1 в плазме рассматривается как доказательство того, что он действует как гормон. Считается, что снижение или увеличение сывороточного содержания Несфатина-1 может выступать в качестве маркера болезни. С этой целью проведено измерение сывороточного содержания Несфатина-1 в различных популяциях больных. Два исследования продемонстрировали взаимоисключающие результаты. В одном из них сделано заключение о том, что низкий уровень Несфатина-1 может играть роль в развитии СПКЯ [Deniz R, Gurates B, Aydin S, 2012], во втором – описана высокая сывороточная концентрация Несфатина-1 как один из патогенетических факторов СПКЯ [Ademoglu E.N., Gorar S., Carliloglu A., 2014]. Эти противоречия могут быть связаны с различным дизайном исследования или полиморфизмом гена Несфатина-1, изучение которого может обеспечить лучшее понимание роли Несфатина-1 в развитии различных заболеваний.

Воспаление жировой ткани. В патогенезе метаболического синдрома одну из ведущих ролей играет воспаление жировой ткани. Причем, воспалительный процесс носит асептический характер [Monteiro R., Azevedo I., 2010]. Работами последних лет установлена взаимосвязь между ожирением, воспалением жировой ткани и формированием инсулинорезистентности [Spencer M., Yao-Borengasser A., 2010; Билим М.В., 2015].

Поддержание метаболического гомеостаза требует сбалансированной иммунной реакции и интегрированной сети несколькими типами клеток. Различают врожденный и приобретенный (адаптивный) иммунитет. Врожденный иммунитет включает многоэтапную систему защитных факторов организма,

обеспечивающих первичную реакцию с патогенным фактором, его обезвреживание и элиминацию, а также презентацию чужеродного антигенного материала для распознавания элементами системы адаптивного иммунитета [Левкович М.А., Андреева В.О., Билим М.В., 2014].

Первым звеном реакции на внедрение микроорганизмов является распознавание структурных компонентов различных патогенов, так называемых молекулярных паттернов - PAMP (pathogen-associated molecular patterns). Примерами молекулярных паттернов служат бактериальные липопроотеины, липополисахариды (ЛПС), пептидогликаны грамположительных микроорганизмов, вирусная двуспиральная РНК, а также ДНК. Молекулярные паттерны являются консервативными структурами, обычно компонентами клеточной стенки микроорганизмов, связываются с паттерн-распознающими рецепторами (pattern recognition receptors, PRRs), продуцируемыми клетками организма и специфичными для определенных PAMP микроорганизмов. Клеточные PRRs являются рецепторами для запуска неспецифических реакций в виде тканевого воспаления. После взаимодействия микроорганизмов или их компонентов с мембранными PRRs запускается внутриклеточный каскад передачи сигнала, во многом сходный для всех PRRs, приводящий к усилению функциональной активности клеток. Среди клеточных PRRs наибольшее значение имеют Toll-подобные рецепторы (TLRs) [Medzhitov R. 2001].

TLRs являются важнейшими компонентами врожденного иммунитета. Они играют решающую роль в защите против инфекции, а также обеспечении нормальной флоры кишечника.

В настоящее время идентифицировано 13 разных TLRs: 10 у человека (TLR-1-10) и 12 у грызунов (TLR-1-9 и 11-13), часть которых гомологична. Эти молекулы экспрессируются конститутивно и находятся в составе клеточной мембраны макрофагов, лейкоцитов, эпителиальных и эндотелиальных клеток, а также клеток паренхиматозных органов, играя специфическую роль в локальных защитных реакциях врожденного иммунитета. Кроме того, они локализируются на мембранах внутриклеточных органоидов. TLRs распознают основные

молекулярные паттерны бактерий, вирусов, грибов и других патогенов и активируют провоспалительные сигнальные пути в ответ на микробные патогены.

Наиболее широко изучены TLR2 и TLR4, которые активируются бактериальными липопротеинами и липополисахаридом [Wolowczuk I, Verwaerde C, Viltart O, et al., 2008]. Захват любого из рецепторов приводит к транслокации ядерного фактора κB в ядро.

В дополнение к их признанной роли в иммунитете участие в регуляции обмена веществ также связано с TLR. Было показано, что эти рецепторы могут быть активированы конкретными типами липидов. Было обнаружено, что насыщенные жирные кислоты активируют TLR2 и TLR4, и вместо этого ненасыщенные жирные кислоты ингибируют TLR-опосредованную сигнализацию и экспрессию генов [Qatanani M., Lazar M.A., 2007]. Активация TLR-4 происходит при повышении в крови концентрации насыщенных жирных кислот, которые являются естественными лигандами TLR-4. Липиды не только активируют TLR, но и повышают их число на клеточной мембране [Шварц В., 2009].

TLR4 был обнаружен в мышинных преадипоцитах, и, как было показано, присутствует и функционирует в подкожных адипоцитах человека.

Активация рецепторов врожденного иммунитета приводит к развитию инсулинрезистентности жировых, печеночных и мышечных клеток, что сопровождается гиперлипидемией. Способность TLRs снижать чувствительность к инсулину реализуется за счет увеличения секреции цитокинов, прерывающих внутриклеточный сигнальный путь инсулина, в первую очередь - путем инактивации молекулы субстрата рецептора инсулина [Schaeffler A., Gross P., Buettner R., 2009]. В результате активации TLRs жирными кислотами в адипоцитах повышается синтез провоспалительных цитокинов - IL-6, ФНО- α и хемокинов [Poulain-Godefroy O., et al., 2010], а также моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1), адипонектина и резистина [Schaeffler A., Gross P., Buettner R., 2009]. Примечательно, что не только TLR-4 стимулирует

секрецию адипокинов; последние, в свою очередь, способны влиять на функциональное состояние рецепторов врожденного иммунитета и их внутриклеточный сигнальный путь. Адипонектин угнетает реакции, опосредованные TLR-4. В частности, он ингибирует продукцию ФНО- α [Cheng K.H., Chu C.S., Lee K.T., 2008]. Наряду с ключевой ролью в процессах врожденного иммунитета, TLRs также участвуют в реакциях адаптивного иммунитета: от их инициирования до развития иммунологической памяти. Есть все основания признать TLRs одним из связующих звеньев врожденного и адаптивного иммунитета.

Учитывая последствия увеличения циркуляции неэстерифицированных жирных кислот при дисфункции жировой ткани, весьма вероятно, что активация TLR происходит в гиперлипидемических состояниях, что приводит к усиленному воспалению и способствует развитию или обострению метаболического синдрома.

Таким образом, существующую взаимосвязь между воспалением и метаболизмом можно объяснить совпадением функций макрофагов и неэстерифицированных жирных кислот при ожирении. Способность моноцитов-макрофагов продуцировать провоспалительные молекулы (цитокины и хемокины) является одним из патогенетических механизмов в развитии локального и системного воспалительного ответа при этой патологии. Острая, так и хроническая перегрузка липидами, стрессовая реакция усиливают инфильтрацию жировой ткани макрофагами, нейтрофилами и Т-лимфоцитами. Накопление макрофагов в жировой ткани, является клеточной основой воспаления. Хронический характер ожирения приводит к активации иммунной системы, которая влияет на метаболический гомеостаз [Chen Y., et al., 2008; Emilsson V., et al., 2008].

Сигналы от активированных макрофагов могут привести к ухудшению липогенеза в жировых клетках, а дизрегуляция макрофагами гепатоцитов может влиять на чувствительность к инсулину [Huang W., Metlakunta A., Dedousis N., 2010; Косыгина А.В., 2011].

Вышеизложенные данные свидетельствуют о том, что наличие и активация TLR и их сигнальных путей - необходимое условие развития ожирения и инсулинрезистентности, сопровождающихся воспалением жировой ткани.

1.4 Исследование генов, ассоциированных с развитием ожирения

Поиск генов, ассоциированных с ожирением, ведется в течение более 70 лет. Начало новой эры в изучении проблемы ожирения положило обнаружение в 1950 году одиночной рецессивной мутации (ob/ob), которая вызывала ожирение у мышей, однако полное свое развитие генетическая теория получила после открытия ob/ob-гена в 1974 г., а в 1994 г. продукта жировой ткани – лептина, секретируемого в результате экспрессии ob/ob-гена. Мутации в этом гене вызывают нарушение обмена веществ и приводят к ожирению у мышей. Coleman D.L. (1973, 1978) доказал опытным путем, что при поступлении крови нормальных животных в организм мышей ob/ob у них увеличивается энергетический обмен, снижается потребление пищи и уменьшаются жировые запасы [Coleman D.L., 1978]. Позднее, в 1992 году, J.M. Friedman описал генетические мутации, ассоциированные с ожирением, для которых характерно повышенное отложение липидов в жировой ткани, развитие диабета II типа и снижением энергетического обмена [Friedman J.M., 1992]. К настоящему времени открыто более 20 генов, ответственных за развитие ожирения. Так, изменения в генах рецепторов лептина ведут к уменьшению количества и/или снижению чувствительности к лептину рецепторов центра насыщения в гипоталамусе, снижение активности гормоночувствительной липазы жировой ткани к липолитическим гормонам (гормон роста, катехоламины, глюкагон) приводит к уменьшению липолиза и преобладанию липогенеза.

Экспрессия лептиновых рецепторов кодируется геном db. Формирование лептинрезистентности обусловлено мутациями как в гене лептина, так и в гене его рецептора. В результате, сигнал лептина не проводится в гормоночувствительные нейроны и периферические ткани и происходят изменения обмена веществ и физиологических функций. У мышей линии ob/ob эти изменения вызваны отсутствием лептина [Zhang, ea 1994], а у мышей линии db/db – отсутствием

рецептора [Lee ea 1996, Chen ea 1996], что приводит к неспособности эндогенного гормона проявлять свое биологическое действие в связи с нарушением механизма обратной связи в системе «лептин–рецептор». Мутации db вызывают гипогонадотропный гипогонадизм и аменорею [Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г., 2017].

Описаны моногенные синдромы, при которых, наряду с типичными признаками, формируется ожирение. Мутации в генах лептина и его рецептора редкая причина ожирения – не более 1,3 % всей человеческой популяции [Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. 2002, Гинзбург М. М. 2009, Рунихин А.Ю. 2006]. У 98%, страдающих ожирением, данных мутаций не обнаружено, но имеется лептинрезистентность.

В настоящее время определено, что гены в отдельности лишь определяют тенденцию к избыточному накоплению жировой ткани, а степень проявления генных эффектов во многом зависит от факторов окружающей среды. В результате многочисленных исследований установлено, что ожирение в детстве – мощный предиктор ожирения в зрелом возрасте, особенно когда им страдают один или оба родителя.

Широко обсуждается вопрос генетической предрасположенности к продукции цитокинов адипоцитами [Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М., 2008].

Stunkard A.J. в 1990г установил, что ожирение у детей и подростков развивается при сложном взаимодействии генетических и средовых факторов [Stunkard A.J. et al., 1990], в последующем это подтвердил Gillman M.W. в 2010 году [Gillman M.W. 2010]. По мнению Walley A.J. и др, ожирение представляет собой результат сложных взаимоотношений генотипа и его окружения [Walley A.J. et al., 2009].

Развитию и прогрессированию ожирения способствует сочетание ряда факторов, к которым относят особенности поведения (гиподинамия, переедание), генетическая предрасположенность, нарушения эндокринной системы, окружающая среда [Петеркова В.А., Васюкова О.В., 2008]. Всего в публикациях

последних лет описано более 430 генов, маркеров и хромосомных участков, связанных с ожирением у людей [Петеркова В.А., Васюкова О.В., 2008]. Несколько работ посвящено изучению взаимосвязи между -308 G/A, -238 G/A, -376 G/A, -163 G/A вариаций гена ФНО- α с диабетом и ожирением. У носителей 308A гена ФНО- α отмечается повышение уровня инсулина плазмы, а риск развития ожирения на 23% выше по сравнению с здоровыми людьми. Это подтверждает гипотезу, о том, что ген ФНО- α вовлечен в патогенез метаболического синдрома [Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., 2003].

Несмотря на успехи современной генетики, так и не открыт главный ген, ответственный за развитие ожирения, в связи с чем, заболевание нельзя рассматривать как моногенное. Проблема генетической детерминации ожирения пока не нашла конструктивного разрешения, имеет много дискуссионных сторон.

Резюмируя сведения, представленные в обзоре литературы, можно сделать вывод о том, что для применения в клинической практике необходим дальнейший поиск ранних биомаркеров овариальной дисфункции, ассоциированной с ожирением в пубертате.

ГЛАВА II. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

2.1 Возрастная и антропометрическая характеристика групп

Возраст пациенток I группы, в среднем, составлял 15 (15,5; 15) лет, II группы - 15 (16; 14,5) лет, в контрольной группе 15 (16; 14) лет. Межгрупповые различия отсутствовали. Состав, возраст и антропометрическая характеристика групп представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Состав исследуемых групп

Группы	Возраст (годы)	Возраст начала ожирения (годы)	Возраст менархе (годы)	ИМТ (кг/м ²)	Диагноз (МКБ-Х)
Группа I n=100	15 (15,5; 15)	9,8 (10,6; 8,4) •	11,3 (12,1; 10,5) •	32,6 (34,8; 30,2) •	Аменорея II (N91.1) Олигоменорея I и II (N91.3; N91.4) Ожирение I степени (E66.0)
Группа II n=84	15 (16; 15,2)	13,2 (14,4; 10,9) ♦	13,6 (15,2; 12) ♦	32,4 (34,3; 31,2) •	Ожирение I степени (E66.0)
Контроль ная группа n=60	15 (16; 15,4)	–	12 (13,3; 11,2)	18,2 (19,2; 18)	Пубертатный период (2 фаза)

¹Данные в исследуемых группах во всех таблицах представлены в формате: Me (Kv 75%, Kv 25%).

Условное обозначение статистически обоснованных различий ($p < 0,05$):

♦ статистически обоснованные различия с I группой $p < 0,05$

• статистически обоснованные различия с группой контроля, $p < 0,05$

По антропометрическим характеристикам – рост, вес и ИМТ – пациентки I и II групп не различались ($p=0,345344$). ИМТ у девочек из группы контроля был в 1,8 раза ниже, чем в I и II группах ($p < 0,05$) и соответствовал групповым критериям включения (18,2 (19,2; 18)).

Оценку состояния питания в I, II и контрольной группах пациенток проводили согласно референсным значениям для девочек в возрасте 5-19 лет, предложенным Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) в 2015 г. [ВОЗ.

Информационный бюллетень № 311, 2015]. 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 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 [Александров А.А., Петеркова В.А., 2015].

ИМТ пациенток I группы составлял 32,6 (34,8; 30,2) кг/м² и соответствовал диагнозу ожирение I степени (E66.0) - SDS ИМТ = 2,17. Во II группе SDS ИМТ = 2,16, что также соответствовало диагнозу ожирение I степени (E66.0) (32,4 (34,3; 31,2) кг/м²). Как видно из представленных данных, I и II группы пациенток были сопоставимы по росто-весовым показателям.

2.2 Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у пациенток исследуемых групп

2.2.1 Анализ стадий полового развития и меноциклограмм пациенток исследуемых групп

Половое развитие пациенток исследуемых групп оценено по градациям Джеймса Таннера (1969). Менструальный цикл мы оценивали по его регулярности и продолжительности, длительности и объему менструальной кровопотери, наличию болей и их оценке по числовой шкале боли (ЧШБ) [McCaffery M., Veebe A., 1993], возрасту наступления менархе.

У 16 пациенток I группы выявлена гиперплазия молочных желез (16% случаев), в 6 случаях (6%) сочетаемая с анизомастией. У 6 пациенток (6%) I группы развитие вторичных половых признаков соответствовало III стадии полового развития, в 27 случаях (27%) – IV стадии и у 67 (67%) - V стадии [Таннер Дж., 1969].

Во II группе у 18 (21,4%) пациенток была выявлена IV и у 66 (78,6%) – V стадия полового развития [Таннер Дж., 1969].

В контрольной группе у 18 пациенток выявлялась V и у 2 девочек – IV стадия полового развития по градациям Таннер.

Хронологически менархе совпадает с завершением созревания костной ткани и окончанием роста тела в длину. Процесс созревания костной ткани и наступление менархе напрямую зависят от уровня эстрогенов в крови.

Средний возраст начала менструаций в I группе составил 11,3 (12,1; 10,5) лет, что статистически обоснованно отличалось от групп сравнения – 13,6 (15,2; 12) лет и контроля – 12 (12,5; 11) лет. В таблице 6 представлено распределение пациенток по возрасту менархе. Наглядно продемонстрировано, что у 36% пациенток I группы менархе было более ранним, чем в группах сравнения (3,5%) и контроля (8,3%) ($p < 0,05$) (таблица 6).

Таблица 6 - Возраст наступления менархе в I, II и контрольной группе

Возраст (годы)		≤ 11	12-14	≥ 15	Итого
I группа n=100	Абс. число	36	43	21	100
	%	36	43	21	100
II группа n=84	Абс. число	3	47	34	84
	%	3,5	56	40,5	100
Контрольная группа n=60	Абс. число	5	52	3	60
	%	8,3	86,7	5	100

Менархе является интегративной характеристикой гармонического развития девочки. Возраст менархе зависит от множества факторов и, прежде всего, от росто-весовых соотношений. По данным Frish R.E. (2004) наступление менархе связано не только с набором «критической массы жировой ткани», но и достижением определенного роста [Frisch R. E., 2004]. Frish R.E. (2004) было установлено, что самое существенное изменение состава тела перед менархе – это значительное возрастание количества жировой ткани – на 120% (5 -11 кг) [Frisch R. E., 2004]. При этом, «тощая» масса тела увеличивается лишь на 44%. Так, если в начале пубертата соотношение между «тощей» массой и количеством жира составляет 5:1, то к моменту менархе – 3:1. Вес в менархе у подростков различный, но соотношение между «тощей» массой и количеством жира, а также

относительное содержание воды в организме – одинаковое. Вода составляет, в среднем, 55% массы тела, а содержание жира – 24% [Frisch R. E., 2004].

Анализ данных научной литературы показал, что менархе в возрастном промежутке 12,2 – 12,6 лет (средний возраст менархе у жительниц России) начинается лишь у 31% женщин, страдающих ожирением. В связи с нарушенными при ожирении росто-весовыми соотношениями, первая менструация может наступить ранее ожидаемого срока, или, наоборот, задержаться [Цаллагова Е.В., 2012]. По данным Кулакова В.И., Богдановой Е.А. (2005) у девочек с избыточной массой тела отмечается более позднее менархе по сравнению со сверстницами, имеющими нормальный индекс массы тела [Кулаков В.И., Богданова Е.А., 200]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о справедливости данного заключения для пациенток II группы. В таблице № 6 показано, что у 34 девочек II группы (40,5%) менархе наступало в возрасте старше 15 лет, тогда как в I группе – у 21 (21%), а в группе контроля – только у 3 девочек – 5% от общего числа группы.

Следует отметить, что в I группе у 36 девочек (36%) отмечено раннее менархе – в возрасте до 11 лет, что превышало показатели 2 и контрольной групп (3,5% и 8,3% соответственно) (таблица 6).

Менструальный цикл у пациенток основной группы носил нерегулярный характер. Продолжительность межменструальных промежутков составляла 45 - 220 дней, длительность менструального кровотечения от 2 до 8 дней, в скудном или умеренном количестве. Проявления дисменореи имелись у 4 девочек – 4% общей численности группы. Оценка болей по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ) – 6,8 (7,2; 4,1) балла.

Во второй группе менструации продолжались от 3 до 9 дней, приходили регулярно через 28-35 дней, в умеренном количестве, сопровождались болями внизу живота у 7 пациенток (8,3%) с оценкой боли по ВАШ 4,3 (6,1; 3,9) балла.

У пациенток группы контроля менструации начались с 12 (13,3; 11,2) лет, установились спустя 1,9 (2,1; 1,7) месяцев, цикл был длительностью 28,6 (30,2;

27,5) дня, продолжительность менструаций - 4,7(4,9; 4,5) дня, протекали умеренно, безболезненно.

Степень выраженности гирсутизм оценивалась по диаграмме и шкале Ferriman D. и Gallwey J. (1967). Исходя из общего количества баллов, которое равняется 36, рассчитывается показатель «гормонального» статуса больной [Ferriman D., Gallwey J., 1967). Для европейской женской популяции нормативы гирсутного числа составляют до 7 баллов. От 7 до 14 баллов число следует считать пограничным, свыше 14 баллов – свидетельствуют о гирсутизме (Серов В.Н. и соавт., 1995).

В I группе у 54 пациенток гирсутное число соответствовало гирсутизму умеренной тяжести (54%), у 28 – определены пограничные значения (28%) и у 3 (3%) обследованных обнаружен гипертрихоз. В 15 случаях (15%) гирсутное число соответствовало нормативам.

Во II группе гирсутизм умеренной тяжести присутствовал в 13 случаях (15,5%), у 17 пациенток (20,2%) гирсутное число имело пограничные значения, у 19 (22,6%) - гипертрихоз и у 35 (41,7%) обследованных гирсутное число было в норме. В контрольной группе гирсутизм не выявлялся ни в одном случае. Следует отметить, что этнический состав групп был однородным.

Таким образом, гирсутизм умеренной тяжести в I группе выявлен у наибольшего числа больных по сравнению с контролем ($p < 0,0001$, χ^2 тест) и II группой ($p < 0,0001$, χ^2 тест). Учитывая наличие признаков стертой вирилизации – гирсутизм, для дифференциальной диагностики субстрата гиперпродукции андрогенов, необходимо было исследовать гормональный профиль пациенток.

2.2.2 Оценка гормонального профиля гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и адреналовой систем пациенток исследуемых групп

Анализ полученных результатов гормонального исследования, проведенного во всех группах пациенток, выявил активацию адреналовой системы у пациенток I группы, на что указывали повышенные значения кортизола, 17 ГОП и АКТГ (таблица 7).

Таблица 7 - Показатели половых, адrenaловых, тиреоидных, тропных гормонов гипофиза и пролактина в сыворотке крови пациенток исследуемых групп

Показатели	Нормативы*	I группа (n=100)	II группа (n=84)	Группа контроля (n=60)
ЛГ (мМЕ/л)	1,1 – 8,7	5,8 (7,7; 4,4) •	7,4 (9,1; 5,1) •	5,2 (4,7; 3)
ФСГ (мМЕ/л)	1,8 – 11,3	4,9 (7,5; 4,3)	6,4 (7,3; 5,3) •	4,8 (5,9; 2,8)
ЛГ/ФСГ	< 2	1,1 (1,6; 0,8)	1,04 (1,1; 0,8)	1,05 (1,3; 0,7)
Э ₂ (пг/мл)	30 – 120	47,4 (70,3; 39,5)	36,3 (39,2; 32,1) ♦	51,4 (72,1; 43,2)
Рg (нмоль/л)	1,3 - 3,4	2,7 (5,2; 1,1)	2,2 (2,9; 1,4)	3,1 (3,3; 1,9)
АКТГ (нг/мл)	8,3 – 57,8	53,6 (67,1; 39,4) •	42,6 (63,3; 39,4) •	13,9 (15,7; 12,8)
Кортизол (нмоль/л)	150 - 660	774,9 (854,8; 511,3) •	631,4 (719; 539) •	490 (513; 430)
Ts (общий) (нмоль/л)	0,5 – 4,3	3,4 (3,9; 2,4) •	3,1 (3,7; 2,3) •	0,9 (1; 0,7)
17-ГОП (нг/мл)	0,4 – 1,02	1,2 (2; 1,1) •	1,2 (2,2; 0,7) •	0,7 (1,1; 0,5)
ГСПГ (нмоль/л)	14,1 - 129	21,4 (57,6; 17,7) •	87,4 (99,4; 62,2) ♦	92,1 (101;7; 66,7)
Ts (свободный) (пг/мл)	0,04 - 4,2	15,9 (16,2; 9,7) •	3,55 (6,4; 2,8) ♦	0,98 (1,6; 0,7)
Prol (мМЕ/л)	67 -726	714,4 (731,4; 624,7)•	639,8 (694,4; 394,8) ♦	369,7 (541,4; 216,8)
Андростендион (нмоль/л)	1 – 12,2	10,7 (13,1; 6,8) •	4,9 (5,8; 3,1) ♦	2,4 (3,1; 1,6)
ДГЭАс мкг/мл	0,8 – 3,9	3,6 (3,9; 2,4) •	3,1 (3,6; 2,2) •	1,7 (2,1; 0,9)

Условное обозначение статистически обоснованных различий ($p < 0,05$):

♦ статистически обоснованные различия с I группой $p < 0,05$

• статистически обоснованные различия с группой контроля, $p < 0,05$

*Нормативы ИФА-лаборатории НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ

Показатели АКТГ в I группе превышали значения группы контроля в 3,9 раза ($p=0,003527$), во II группе были выше, чем в контроле в 3 раза. У 24% пациенток I группы (24 человека) и у 11% пациенток II группы (9 человек) уровень АКТГ был выше нормативов. Следует также отметить, что статистически обоснованных различий между показателями АКТГ в I и II группах выявлено не было ($p>0,05$) (таблица 7).

Показатели 17 ГОП в сыворотке крови также были повышены у пациенток I и II групп по сравнению с контролем в 1,7 раза ($p<0,05$) и превышали нормативы (таблица 7).

Уровень кортизола в сыворотке крови пациенток I группы имел наибольшие значения по сравнению с группами сравнения и контроля, превышая значения II группы в 1,2 раза ($p>0,05$) и показатели контроля в 1,6 раза ($p<0,05$). Статистически обоснованных различий между I и II группами мы не выявили, поскольку у 11 пациенток группы сравнения (13,1%) показатели кортизола также превышали референсные значения (таблица 7).

Показатели общего тестостерона у пациенток I и II групп не различались ($p>0,05$), но превышали показатели контроля в 3,8 ($p=0,003122$) и 3,4 раза ($p=0,0011122$) соответственно (таблица 7).

Исследуя значения ГСПГ, мы определили, что, не выходя за границы нормативов, в I группе данный показатель был снижен в 4,1 раза по сравнению со II группой ($p=0,001352$) и в 4,3 раза по сравнению с контролем ($p=0,002671$) (таблица 7).

Сниженные значения ГСПГ повлияли на уровень свободного тестостерона, который в I группе имел максимальные значения – 15,9 (16,2; 9,7) пг/мл, что превышало значения группы контроля в 16,2 раза ($p=0,000001$) и II группы в 4,48 раза ($p=0,001$) (таблица 7).

Для уточнения генеза гиперандрогении мы исследовали уровни андростендиона и ДГЭАс в сыворотке крови пациенток всех групп. Данные показатели соответствовали нормативам, но, следует отметить, что значения ДГЭАс I группы превышали уровень контроля в 2,1 раза ($p=0,005314$), а

показатели андростендиона I группы были выше, чем в контроле - в 4,6 раза ($p=0,001403$). По уровню ДГЭАс I и II группы статистически обоснованно не различались ($p>0,05$), а показатели андростендиона у пациенток I группы превышали показатели II группы в 2,2 раза ($p=0,004531$) (таблица 7).

В I группе установлено повышение показателей пролактина относительно значений контроля и II группы (в 1,93 и 1,12 раза соответственно) ($p<0,05$) (таблица № 7), а у 26% больных уровень пролактина был выше нормативного, в связи с чем проводилось МРТ гипоталамо-гипофизарной области, но опухолевый генез гиперпролактинемии был исключен.

Остальные исследуемые показатели – уровни гонадотропинов и половых гормонов (эстрадиол и прогестерон) – не выходили за границы нормативов, поэтому несмотря на межгрупповые различия диагностической значимостью не обладали (таблица 7).

Таким образом, гормональный профиль пациенток I и II групп свидетельствовал о наличии гиперандрогении адrenaлового генеза, на что указывали повышенные значения 17 ГОП, АКТГ и кортизола. Участие гиперандрогении в патогенезе ожирения доказано работами многих авторов [Anderson A.D., 2014; Hirschberg A.L., 2012; Петеркова В.А., 2015].

Гиперкортизолемиа указывает на состояние дистресса - как результат хронического психогенного стресса [Пухальский А.Л. и др., 2014]. Повышенный уровень кортизола в течение длительного времени снижает чувствительность глюкокортикоидных рецепторов нейронов гипофиза и гипоталамуса, что нарушает механизм обратной связи между уровнем кортизола, выработкой АКТГ и кортикотропин-рилизинг гормона [Bornstein S.R. et al., 2008]. Формируется «порочный» круг, приводящий к гиперактивности гипоталамо-гипофизарно-адrenaловой системы, гиперандрогении, нарушению овуляции и формированию поликистозных яичников.

На состояние дистресса также указывает повышение другого исследуемого гормона стресса – пролактина у пациенток I группы, в которой гиперандрогения

носила овариально-адrenalовый генез. На овариальный генез указывает повышенный уровень тестостерона, в основном, его свободной фракции.

Результаты биометрии яичников, представленные в таблице 8 наглядно демонстрируют увеличение объема яичников у пациенток 1 группы по сравнению со 2 и контрольной группами, что в совокупности с поликистозной морфологией яичников, выявленной клинической и/или биохимической гиперандрогенией, а также ановуляцией, проявлением которой явилась олиго-аменорея, являются диагностическими критериями СПКЯ [Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2003].

Таблица 8 - Результаты ультразвукового исследования матки и яичников у пациенток исследуемых групп

Группы	Объем матки ¹	Толщина М-эхо ²	Объем левого яичника ¹	Объем правого яичника ¹	Диаметр фолликулов ²	Число фолликулов ³
I группа (n=100)	20,4 (23,2; 19,6) •	0,6 (0,7; 0,4) •	14,7 (17,6; 10,1) •♦	13,8 (19,1; 11,4) •♦	0,6 (0,8; 0,5) •	16 (20; 12) ♦•
II группа (n=84)	29,4 (34,4; 22,7) •♦	0,8 (10,1; 0,7) •♦	11,0 (12,4; 7,9) •	10,8 (10,2; 6,7) •	0,5 (0,7; 0,3) •	11 (10; 7)
Контроль (n=60)	27,4 (31,3; 24,8)	0,6 (0,8; 0,4)	9,8 (10,2; 7,9)	8,1 (9,6; 7,9)	0,9 (1,0; 0,7)	9 (11; 7)

¹см³ ²см

2.3 Структура заболеваемости пациенток

Структура заболеваемости пациенток исследуемых групп представлена в таблице 9.

Среди пациенток I и II групп выявлена высокая частота эндокринной патологии, представленной ожирением в 100% случаев (таблица 9).

Факторами риска формирования избыточной массы тела у детей и подростков в настоящее время считают несбалансированное питание, гиподинамию, психологические, социально-экономические и наследственные факторы [Наймушина Е.С., Червинских Т.А., Колесникова М.Б., 2014].

Таблица 9 - Структура заболеваемости обследованных девочек-подростков.

Заболевания	I группа n=100		II группа n=84		Группа контроля n=60	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Болезни эндокринной системы	100	100	84	100	0	0
Болезни органов дыхания	94	94	53	63,1	11	18,3
Болезни органов пищеварения	85	85	34	40,5	12	20
Болезни костно-мышечной системы	100	100	11	13,1	8	13,3
Болезни кожи	68	68	3	3,6	0	0
Болезни мочевыделительной системы	43	43	6	7,1	5	8,3
Болезни глаза и придаточного аппарата	19	19	13	15,5	13	21,7
Воспалительные заболевания наружных половых органов	45	45	21	25	0	0

Среди психологических факторов мы обращали внимание на избыточное потребление пищи при стрессе, нарушения сна, ночную еду. Из социально-экономических факторов мы выделяли уровень образования родителей, достаток семьи, пищевые предпочтения семьи.

О сбалансированности питания по соотношению жиров, белков и углеводов, равном 1:1:4, а также по кратности (число дней в недели) употребления продуктов с высоким, средним и низким гликемическим индексом, мы судили по анализу пищевых дневников пациенток за 1 неделю. Гликемический индекс – термин, предложенный Дэвидом Дж. Дженкинсом в 1981 году [Jenkins D.J., Wolever T.M., Taylor R.H., 1981.

Для разработки показателя «Гликемический индекс» автором были рассчитаны площади треугольников, образуемых осями графиков и кривыми гликемии после расщепления различных продуктов, поступивших в организм натощак. Гликемический индекс = 100 x площадь треугольника исследуемого углевода/площадь треугольника глюкозы.

Условно все продукты разделяются на три группы:

- 1) гликемический индекс <55 – низкий;
- 2) гликемический индекс $=55-69$ – средний;
- 3) гликемический индекс >70 – высокий.

У пациенток с ожирением (I и II групп) было отмечено практически ежедневное употребление продуктов с высоким гликемическим индексом (кондитерские изделия, молочный шоколад, конфеты) – в среднем 6,8 (6,9; 6,1) и 6,9 (7; 5,9) дней в исследованном временном промежутке, что статистически обоснованно различалось с показателями группы контроля, превышая их в 3 раза ($p=0,003411$ и $p=0,003281$) (таблица 10).

Продукты с низким гликемическим индексом (клетчаточные и крахмалистые овощи, каши, макароны из твердых сортов пшеницы, мясо, рыба, обезжиренные молочные продукты) употреблялись пациентками I и II групп в 3 раза реже, чем в группе контроля (таблица 10).

Суточная калорийность пищевого рациона у пациенток I и II групп не различалась, но была выше в 1,3 ($p=0,003224$) и 1,2 ($p=0,022365$) раза соответственно, чем в группе контроля (таблица 10).

При одинаковой частоте основных приемов пищи во всех группах, частота перекусов и поздних ужинов в I группе была достоверно выше, чем во II и контрольной группах ($p=0,002144$ и $p=0,032415$) (таблица 10). Частые перекусы пациентки I группы связывали с различными стрессовыми факторами – неприятности в школе, различные конфликтные ситуации и т.д.

Пациентки I и II групп были из семей с низким и средним достатком, группу контроля составляли представительницы семей со средним и высоким уровнем доходов.

Таким образом, анализ данных, представленных в таблице № 10 показал, что основными факторами, формирующими избыточную массу тела у девочек-подростков, можно считать неправильные пищевые предпочтения в виде ежедневного употребления продуктов с высоким гликемическим индексом и

высокой калорийностью, частые перекусы («заедание стресса») и поздний последний прием пищи.

Таблица 10 - Анализ пищевых дневников пациенток исследуемых групп за 1 неделю

Показатели пищевого дневника	I группа n=100	II группа n=84	Контроль n=60
Кол-во дней недели с употреблением продуктов с высоким глик. индексом	6,8 (6,9; 6,1) •	6,7 (7; 5,9)•	2,3 (2,8; 1,8)
Кол-во дней недели с употреблением продуктов со средним глик. индексом	5,9 (6,7; 5,5)•	6,6 (6,9; 5,4)•	5,1 (5,4; 4,9)
Кол-во дней недели с употреблением продуктов с низким глик. индексом	2,2 (3,1; 1,8)•	2,3 (2,9; 1,9)◆•	6,8 (7; 6,1)
Показатели пищевого дневника	I группа n=100	II группа n=84	Контроль n=60
Суточная калорийность пищевого рациона (ккал)	3200 (4020; 2903) •	3050 (3870; 2705) •	2450 (2630; 1900)
Количество приемов пищи (число)	3,6 (4,1; 2,9)	3,8 (4,1; 2,7)	3,7 (4,1; 3,5)
Количество перекусов (число)	6,1 (8,1; 4,1) •	4 (4,8; 2,3) ◆•	3 (3,6; 2,6)
Кол-во дней недели с поздним ужином (число)	6 (6,4; 5,5) •	4 (5,1; 3,5) ◆•	1,7 (2; 1,1)

Условное обозначение статистически обоснованных различий ($p < 0,05$):

◆ статистически обоснованные различия с I группой $p < 0,05$

• статистически обоснованные различия с группой контроля, $p < 0,05$

Анализ представленных в таблице 11 данных показал, что манифестация ожирения происходила в препубертатном периоде жизни – до 10 летнего возраста

- у 58% пациенток I группы, в среднем, в 9,8 (10,6; 8,4) лет, тогда как во II группе – только у 26,2% девочек ($p < 0,001$, χ^2 тест).

Таблица 11 - Возраст манифестации ожирения в I и II группах

Возраст (годы)		0 - 4	5 - 9	10 - 14	15-17	Итого
I группа n=100	Абс. число	17	41	40	2	100
	%	17	41	40	2	100
II группа n=84	Абс. число	0	22	59	3	84
	%	0	26,2	70,2	3,6	100

Во II группе у 70,2% девочек манифестация ожирения совпала с периодом менархе – в возрасте от 10 до 14 лет включительно – в среднем, в 13,2 (14,4; 10,9) лет (таблица № 11). В таблице 11 представлены данные о возрасте, в котором началась избыточная прибавка в весе у пациенток I и II групп.

Следовательно, значимыми факторами формирования овариальной дисфункции можно считать манифестацию ожирения в препубертатном периоде жизни.

Изучению инсулинорезистентности (ИР), как основному компоненту патогенеза ожирения, посвящено немало работ отечественных и зарубежных авторов. ИР — это нарушение биологического действия инсулина и реакции инсулинчувствительных тканей на инсулин на пре- и пострецепторном уровнях, приводящее к хроническим метаболическим изменениям и сопровождающееся на первых этапах компенсаторной гиперинсулинемией [Дедов И.И., Петеркова В.А., 2014]. В повседневной практике для оценки инсулинорезистентности при ожирении у детей и подростков наибольшей диагностической значимостью обладают уровень инсулина при стимулированном выбросе [Дедов И.И., Петеркова В.А., 2014]. В Федеральных клинических рекомендациях (протоколах) по ведению детей с эндокринными заболеваниями (2014) указано, что ввиду спорности метода оценки ИР, а также отсутствия на сегодняшний день официально одобренной медикаментозной терапии данного состояния оценка

инсулинорезистентности проводится по показаниям и не является обязательной в рутинной практике [Дедов И.И., Петеркова В.А., 2014].

Индекс инсулинорезистентности – математическая гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину (НОМА-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) [Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., et al., 1985]. Пороговое значение ИР, выраженной в НОМА-IR, определяют как 75 перцентиль его кумулятивного популяционного распределения. Индекс НОМА-IR не входит в основные диагностические критерии метаболического синдрома, но его можно использовать как дополнительный лабораторный метод исследования, так как данный показатель более информативен, чем однократные определения тощаковых показателей глюкозы и /или инсулина.

У пациенток I и II групп для определения ИР был проведен 3-часовой пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ). Результаты данного фрагмента исследования представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Показатели глюкозы, ИРИ, НОМА-IR у пациенток I и II групп при проведении ПТТГ¹

Показатели	I группа (n=30)	II группа (n=24)	Нормативы*
Глюкоза 0 мин. (ммоль/л)	5,5 (5,9; 3,7)	4,9 (5,5; 3,4)	3,3- 5,9
120 минут	6,3 (6,9; 4,7)	5 (6,5; 3,9)	3,3 - 7,8
ИРИ 0 минут (мкЕд/мл)	17,7 (18,25; 10,8) •	11,4 (12,6; 7,1) •	2,6 - 24,9.
120 минут	35,5 (49,5; 28,5) •	34,1 (48,2; 26,1) •	Менее 28
НОМА-IR	2,6 (4,6; 1,5) •	1,7 (3,8; 1,1) •	Менее 2,7

¹ Данные в исследуемых группах даны в формате: Ме (Кv 75%, Кv 25%).

Условное обозначение статистически обоснованных различий ($p < 0,05$):

• с нормативами [Творогова М.Г., Яськова К.Н., Чазова И.Е., 2003]

♦ с показателями группы сравнения

В группе контроля данное исследование не проводилось ввиду отсутствия показаний. Индекс НОМА-IR вычисляют по формуле: инсулин натощак (мкЕд/мл) * глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) / 22,5. В норме данный показатель не должен превышать 2,7.

Критериями гиперинсулинемии является повышение уровня инсулина через 60 минут после введения глюкозы более чем в 4 раза и отсутствие его снижения через 120 минут до 28 мкЕд/мл [Творогова М.Г., Яськова К.Н., Чазова И.Е., 2003]. Нормогликемия – состояние, при котором уровень глюкозы натощак менее 5,6 ммоль/л, через 2 ч - менее 7,8 ммоль/л [Дедов И.И., Петеркова В.А., 2014]. В таблице № 12 продемонстрировано, что у пациенток I и II групп показатели глюкозы в процессе глюкозотолерантного теста соответствовали нормогликемии [Дедов И.И., Петеркова В.А., 2014], а уровень ИРИ через 120 мин после приема 75 г глюкозы был повышен по сравнению с нормативами [Творогова М.Г., Яськова К.Н., Чазова И.Е., 2003], то есть была констатирована глюкозостимулированная гипергликемия.

Индекс НОМА-IR превышал нормативы у 52 (52%) девочек из 1 группы и у 32 девочек (38%) из 2 группы, что в сочетании с глюкозостимулированной ГИ свидетельствовало о состоянии ИР.

В настоящее время доказано влияние патологии щитовидной железы на половое созревание и становление менструального цикла [Альферович Е.Н., Грак Л.В., Кокорина Н.В., 2017].

Исследуя тиреоидную функцию, мы выявили повышение значений ТТГ в I группе, относительно значений контроля и II группы, хотя за пределы нормативов данный показатель выходил только у 34% больных I группы (34 человека) (таблица 13).

Титр АТ к ТПО был повышен у 18% I группы, что указывало на аутоиммунный тиреоидит, подтвержденный консультативно эндокринологом.

Таблица 13 - Показатели тиреотропина, тиреоидных гормонов и антител к тироксинпероксидазе в сыворотке крови пациенток исследуемых групп

Показатели	Нормативы*	I группа (n=100)	II группа (n=84)	Группа контроля (n=60)
ТТГ (мкМЕ/мл)	0,23 – 3,4	3,05 (3,7; 2,4) •	2,4 (3,1; 1,5)	1,7 (2,1; 1,1)
Т ₄ св. (пмоль/л)	10,3 - 24	11,7 (12,4; 9,6) •	14,7 (16,5; 12,1)	17,2 (18,6; 13,8)
Т ₃ св. (пг/мл)	1,4 – 4,2	2,9 (3,6; 2,2)	3,1 (3,7; 2,1)	2,8 (3,1; 1,9)
ат к ТПО (Е/мл)	0 - 30	31,3 (44,4; 21,7) •	11,1 (13,4; 6) •♦	1,1 (1,4; 1)

Условное обозначение статистически обоснованных различий ($p < 0,05$):

♦ статистически обоснованные различия с I группой $p < 0,05$

• статистически обоснованные различия с группой контроля, $p < 0,05$

*Нормативы ИФА-лаборатории НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ

Заболевания щитовидной железы (диффузный нетоксический зоб (ДНТЗ) 1-2 степени, субклинический гипотиреоз – (Е02 по МКБ-10) выявлены у 34 девочек I группы (34%) и у 24 – во II группе (28,6%). ДНТЗ 1-2 степени, субклинический гипотиреоз и аутоиммунный тиреоидит (АИТ) выявлены у 18 девочек I группы (18%) и у 3 – во II группе (3,6%) (таблица 14).

Таблица 14 - Заболевания щитовидной железы

Заболевания	I группа		II группа		Группа контроля	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
ДНТЗ 1-2 степени, эутиреоз (Е04.0)	34	34	24	28,6	0	0
ДНТЗ 1-2 степени, субклинический гипотиреоз (Е02)	12	12	11	13,1	0	0
ДНТЗ 1-2 степени, субклинический гипотиреоз (Е02), АИТ	18	18	3	3,6	0	0
Нормальный тиреоидный статус	36	36	46	54,7	60	100
Итого	100	100	84	100	60	100

Нормальный тиреоидный статус имели 43 пациентки 1 группы (43%) и 46 – 2 группы (54,7%), а также все пациентки из группы контроля (таблица 14).

Таким образом, патологию щитовидной железы имели 57% пациенток 1 группы и 45,3% пациенток 2 группы, что, возможно, имело определенное значение в формировании овариальной дисфункции на фоне ожирения.

Нами установлено, что у 18 пациенток 1 группы (18% случаев) был диагностирован аутоиммунный тиреоидит (АИТ), что в 6 раз превышало показатели 2 группы (3; 3,6% - $p=0,0024$, χ^2 тест) (таблица 14).

В ряде работ представлены данные о том, что заболевания щитовидной железы - АИТ, эндемический зоб, гипо- и гипертиреоз - негативно влияют на становление и регулярность менструального цикла [Коколина В.Ф., 1998; Кулаков В.И., Богданова Е.А., 2005]. Это связано с изменением метаболизма ряда ферментных систем, вследствие чего синтезируется большое количество эстриола (E_3), а не эстрадиола (E_2) [Уварова Е.В., 2009]. Более того, по данным С. Йена и Р. Джаффе (1998), у больных с гипотиреозом возможно развитие вторичного СПКЯ [Йен С., Джаффе Р., 1998]. Имеется ряд данных о том, что наличие тиреоидной недостаточности у мальчиков и юношей не оказывает влияния на их репродуктивную систему, тогда как у девочек с данной патологией формируется ряд репродуктивных нарушений, характер которых сопоставим с тяжестью гипотиреоза [Буканова С. В., 2005].

По данным С.В. Букановой (2005) и Е.Н Альферович (2017) у девочек-подростков с минимальной тиреоидной недостаточностью частота гипоэстрогенемии составляет 27%, олигоменореи – 54%; у девочек-подростков с гипотиреозом частота гипоэстрогенемии составляет 80%, частота гиперпролактинемии - 40% и в 60% случаев отмечается аменорея [Альферович Е.Н. , 2017; Буканова С. В., 2005].

Подтверждением тесной взаимосвязи тиреоидной и репродуктивной систем является то, что в «переходные» периоды жизни женщины – пубертат, беременность, лактация, перименопауза - отмечается гиперплазия щитовидной железы и изменение ее функциональной активности [Громова В.А., Ворохобина

Н.В., Малыгина О.Ф., с соавт., 2015]. В ряде работ представлены данные о том, что заболевания щитовидной железы - аутоиммунный тиреоидит (АИТ), эндемический зоб, гипо- и гипертиреоз - негативно влияют на становление и регулярность менструального цикла [Кулаков В.И., Богданова Е.А., 2005].

Частота и структура перенесенных детских инфекций была практически одинаковой во всех группах, включая контроль, поэтому не учитывалась. Данные о профилактических прививках и соблюдение Национального календаря прививок выяснялись в каждом случае. Не вакцинированных детей в исследуемой когорте не было.

Во всех группах, с равной частотой наблюдений в каждой, имелись некоторые отклонения в соблюдении календаря прививок, обусловленные медотводами из-за эпидемических ситуаций, связанных с превышением порога заболеваемости гриппом и ОРВИ.

Болезнями органов дыхания (хронический тонзиллит) страдали 94% пациенток основной группы и 63% пациенток группы сравнения, в то время как в группе контроля - только 18,3% девочек (таблица № 9). Наличие хронического очага инфекции в носоглотке является фактором риска формирования овариальной дисфункции, что обусловлено влиянием бактериальных токсинов на гипоталамо-гипофизарную область, вызывающее повреждение центральных механизмов регуляции менструального цикла [Кулаков В.И., Богданова Е.А., 2005; Антипина Н.Н., 2004].

При расчете инфекционного индекса (отношение числа эпизодов инфекционных заболеваний за 1 год к возрасту ребенка), выявлены наиболее высокие значения данного показателя у пациенток I группы – 0,73 (0,81; 0, 55). У девочек из II группы инфекционный индекс составлял 0,46 (0,61; 0,32), в группе контроля – соответствовал нормативам – 0,1 (0,3; 0,08). Таким образом, у пациенток I группы инфекционный индекс статистически обоснованно различался с показателями 2 и контрольной групп, превышая их соответственно в 1,6 ($p=0,003115$) и 7,3 раза ($p=0,000001$). Частая заболеваемость, отражением которой был высокий инфекционный индекс, подразумевала высокую

лекарственную нагрузку, что могло оказывать токсическое воздействие на печень и привести к нарушению ее белковосинтетической функции, в том числе к уменьшению продукции глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). При низком уровне ГСПГ нарушается соотношение свободных и связанных форм половых стероидов.

В I и II группах был отмечен высокий уровень болезней органов пищеварения. Хронический поверхностный гастрит (K29.3) был выявлен у 53,3% пациенток I группы и у 50% пациенток II группы, в группе контроля – у 12% девочек (таблица 9).

В структуре заболеваний группы контроля выделены болезни костно-мышечной системы – сколиоз в 13,3% случаев, болезни глаз – 21,7% (в 84% за счет миопии) и болезни органов пищеварения – 19% (в 72,3% случаях за счет гастритов и дуоденитов) (таблица 9). Кроме этого, у 11% девочек контрольной группы выявлялись болезни органов дыхания (хронический тонзиллит). Таким образом, более высокий уровень заболеваемости был выявлен в I и II группах (таблица 9).

С соматическим здоровьем девочки непосредственно связано благополучное развитие и становление функции репродуктивной системы. У 50–75% подростков отмечаются заболевания, способные оказать негативное влияние на реализацию репродуктивной функции, причем примерно треть подростков имеют патологию репродуктивной системы [Андреева В.О., 2016]. Девочки, относящиеся к 2-3 группам здоровья и имеющие хронические заболевания, в 50-60% случаев страдают гинекологической патологией [Кулаков В.И., Богданова Е.А., 2005).

По данным ежегодной диспансеризации детей и подростков Российской Федерации, среди 13,5 млн детей, обучающихся в школах, только 20% имеют первую группу здоровья [Зернюк А. Д., Гуркин Ю. А. с соавт., 2015]. По данным Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, во время углубленного медицинского обследования, проведенного в 2012 году среди 26 864 подростков в возрасте 14 лет было выявлено 56365 заболеваний. При этом, у 34,7% обследованных подростков зарегистрированы впервые выявленные

заболевания. Только 5,23% детей были здоровы (I группа здоровья), 59,59% имели функциональные отклонения (II группа здоровья), 35,18% имели хронические заболевания (III–IV–V группы здоровья) [Зернюк А. Д., Гуркин Ю. А. с соавт., 2015].

2.4 Факторы риска формирования овариальной дисфункции у пациенток с ожирением

2.4.1 Возраст и заболевания родителей пробандов на момент наступления беременности в I, II и контрольной группах

Влияние неблагоприятной наследственности может спровоцировать более тяжёлое течение гинекологической патологии или высокий риск её возникновения [Наймушина Е.С., Червинских Т.А., Колесникова М.Б., 2014].

В связи с изложенным, мы исследовали семейный анамнез пациенток 1, 2 и контрольной групп, с фокусом на эндокринопатии, сердечно-сосудистые заболевания, а также пищевые традиции в семье. Причем подробно изучен не только материнский, но и отцовский анамнез, результаты данного исследования представлены в таблицах 15 и 16.

Таблица 15 - Возраст родителей пациенток и количество беременностей у матерей I, II и контрольной групп

Заболевания	I группа n=100		II группа n=84		Группа контроля n=60	
	мать	отец	мать	отец	мать	отец
Возраст	27,4 (30,1; 27) •	29 (30,3; 27,4) •	28,2 (30,2; 27,1) •	30,1 (32,4; 29,3) ♦•	25,4 (27,1; 23,4)	26,1 (28,1; 23,0)
Кол-во беременностей	1,2 (1,5; 1,0)	-	2,1 (2,3; 1,0) ♦	-	1,4 (2,0; 1,1)	-

¹Данные в исследуемых группах во всех таблицах представлены в формате: Me (Kv 75%, Kv 25%).

Условное обозначение статистически обоснованных различий ($p < 0,05$):

♦ статистически обоснованные различия с I группой $p < 0,05$

• статистически обоснованные различия с группой контроля, $p < 0,05$

Как представлено в таблице № 15, средний возраст матерей пациенток I и II групп на момент наступления беременности не различался, но был выше, чем в группе контроля, в среднем, на 2 года (в I группе) и на 2,8 года – во II группе ($p < 0,05$).

Возраст отцов пациенток 2 группы был выше, чем в I группе на 1,1 года ($p = 0,000322$) и выше, чем в группе контроля на 4 года ($p = 0,003221$) (таблица 15).

По количеству беременностей (до рождения пробанда) I и контрольная группа не различались (показатель составлял, в среднем, 1,2 и 1,4 соответственно), а во II группе 49 девочек были рождены от 2 и 3 родов (58,3%) (таблица 15).

Ожирением страдало 26 (52%) матерей и 25 (50%) отцов пациенток I группы, что превышало значения группы контроля в 4,3 и в 7,1 раза соответственно (таблица 16).

Во II группе ожирением на момент наступления беременности пробандом страдали 21 (50%) матерей и 25 (29,8%) отцов, что в процентном отношении было в 1,1 и 1,75 раза соответственно ниже, чем в I группе (таблица 16).

Сахарный диабет 2 типа развился до наступления беременности у 24% матерей и 6 (12%) отцов пациенток I группы и у 9,5% матерей и 4,8% отцов пациенток II группы. В группе контроля случаев сахарного диабета 2 типа среди родителей не было (таблица 16).

Среди других эндокринопатий у родителей пациенток I группы обращали на себя внимание заболевания щитовидной железы (ДНТЗ 1-2 степени, гипотиреоз) – у 15 (30%) матерей и 7 (14%) отцов, а также СПКЯ у 19% матерей (таблица 16).

Табакокурение среди отцов пациенток I группы превышало показатели II группы и контроля на 11,8% и 28% соответственно, а табакокурение среди матерей было наиболее распространено во 2 группе, превышая значения I группы на 4,3% и группы контроля на 8,1% (таблица 16).

Случаи алкоголизма среди матерей I и контрольной групп не выявлены, в группе сравнения – 1 (2,3% матерей). Среди отцов алкоголизм был одинаково

распространен в I и II группах, значительно превышая показатель группы контроля – 1,7% (1 человек) (таблица 16).

Таблица 16 - Заболевания родителей пациенток I, II и контрольной группы *

Заболевания	I группа n=100		II группа n=84		Группа контроля n=60	
	Матери n=50	Отцы n=50	Матери n=42	Отцы n=42	Матери n=30	Отцы n=30
Ожирение	26 (52%)	25 (50%)	21 (50%)	25 (29,8%)	6 (20%)	3 (10%)
Сахарный диабет 2 типа	12 (24%)	6 (12%)	4 (9,5%)	2 (4,8%)	0	0
Заболевания щитовидной железы	15 (30%)	7 (14%)	2 (4,8%)	1 (2,3%)	2 (6,6%)	0
СПКЯ	19 (28%)	-	4 (9,5%)	-	0	-
Болезни органов дыхания	6 (12%)	9 (18%)	7 (16,6%)	7 (16,6%)	4 (13,3%)	4 (13,3%)
Болезни органов пищеварения	10 (20%)	11 (22%)	8 (19%)	9 (21,4%)	6 (20%)	8 (26,7%)
Ревматизм	9 (18%)	0	0	0	0	0
Болезни мочевыделитель- ной системы	11 (22%)	16 (32%)	4 (9,5%)	3 (7,1%)	1 (3,3%)	0
Алкоголизм	0	12 (24%)	1 (2,3%)	5 (11,9%)	0	1 (1,7%)
Наркомания	1 (2%)	1 (2%)	0	1 (2,3%)	0	0
Табакокурение (более 15 сигарет в сутки)	7 (14%)	44 (88%)	9 (21,4%)	32 (76,2%)	4 (13,3%)	18 (60%)
Восп. заболева- ния наружных и внутренних половых органов	6 (12%)	6 (12%)	10 (23,8%)	4 (9,5%)	3 (5%)	3 (5%)
Артериальная гипертензия (АГ)	29 (58%)	16 (32%)	20 (47,6%)	25 (29,8%)	0	1 (3,3%)
Сердечно- сосудистые заболевания (кроме АГ)	2 (4%)	3 (6%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	2 (6,6%)	1 (3,3%)

*данные представлены как абсолютное число пациенток, %;

Случаи наркомании были единичными среди родителей I и II групп, в контроле – не выявлены. Воспалительные заболевания наружных и внутренних половых органов перед зачатием имели одинаковую частоту встречаемости среди родителей I и II групп, незначительно превышая (на 7%) показатели контроля (результаты представлены в таблице 16).

Артериальной гипертензией (АГ) страдали 58% матерей I группы, что было выше, чем во II группе на 10,4% и на 58% выше, чем в контроле, где данный показатель был равен 0. Среди отцов была отмечена та же тенденция – показатели I и II групп практически не различались (32% и 29,8%, соответственно), а в группе контроля среди отцов АГ отмечена лишь в 3,3% случаев (1 человек) (таблица 16).

Нами произведена статистическая обработка полученных результатов (категориальных переменных), включающая построение многопольных таблиц сопряженности для расчёта критерия χ^2 -Пирсона с поправкой Йейтса для малых частот (таблица 17, таблица 18).

Таблица 17 - Заболевания матерей пациенток I и II групп – факторы риска развития овариальной дисфункции у подростков с ожирением*

Заболевания матерей	I группа n=50	II группа n=42	p-уровень (χ^2)
Сахарный диабет 2 типа	12 (24%)	4 (9,5%)	0,041233
Заболевания щитовидной железы	15 (30%)	2 (4,8%)	0,004123
СПКЯ	19 (28%)	4(9,5%)	0,016132
Ревматизм	9 (18%)	0	0,000113
Болезни мочевыделительной системы	11 (22%)	4 (9,5%)	0,0413252
Воспалительные заболевания наружных и внутренних половых органов	6 (12%)	10 (23,8%)	0,032252
Артериальная гипертензия (АГ)	29 (58%)	20 (47,6%)	0,048321

*данные представлены как абсолютное число пациенток, %;

**p-уровень - χ^2 – критерий Пирсона

Таблица 18 - Заболевания отцов пациенток I и II групп – факторы риска развития овариальной дисфункции у подростков с ожирением*

Заболевания отцов	I группа n=50	II группа n=42	p-уровень (χ^2)
Ожирение	25 (50%)	25 (29,8%)	0,032941
Заболевания щитовидной железы	7 (14%)	1 (2,3%)	0,004123
Болезни мочевыделительной системы	16 (32%)	3 (7,1%)	0,041325
Алкоголизм	12 (24%)	5 (11,9%)	0,042351

*данные представлены как абсолютное число пациенток, %;

**p-уровень (χ^2 - критерий Пирсона)

Исходя из полученных результатов данного фрагмента исследования, представленных в таблицах 17 и 18, можно сделать заключение, что для формирования овариальной дисфункции на фоне ожирения у пациенток 1 и 2 групп имели значение следующие заболевания родителей ($p < 0,05$, χ^2 -Пирсона):

- 1) ожирение у отца;
- 2) алкоголизм отца;
- 3) сахарный диабет 2 типа у матери;
- 4) СПКЯ;
- 5) ревматизм у матери;
- 6) артериальная гипертензия у матери;
- 7) заболевания щитовидной железы у отца и/или матери;
- 8) болезни мочевыделительной системы у отца и/или матери.

По данным Т.В. Кобец, В.В. Яковенко (2012) ожирение носит наследственный характер, причем, чем больше родственников им страдают, тем выше риск его развития у последующих поколений. Риск ожирения повышается, если им страдает мать пробанда, а также если в семейном анамнезе есть случаи заболеваний артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 (в особенности по материнской линии) [Кобец Т.В., Яковенко В.В., 2012].

На основании результатов данного фрагмента исследования, представленных в таблице 19, можно сделать вывод о том, что для развития ожирения у ребенка имеет значение ($p < 0,05$, χ^2 -Пирсона):

- 1) ожирение у отца и/или матери;
- 2) сахарный диабет 2 типа у отца и/или матери;
- 3) заболевания щитовидной железы (ДНТЗ 1-2 степени, осложненный гипотиреозом) у отца и/или матери;
- 4) СПКЯ у матери;
- 5) артериальная гипертензия у отца и/или матери.

Таблица 19 - **Заболевания родителей пациенток с ожирением (1 и 2 группы) в сравнении с группой контроля***

Заболевания	I + II группы n=184	Группа контроля n=60	p-уровень (χ^2)
Ожирение	100 (54,4%)	9 (15%)	0,002341
Сахарный диабет 2 типа	24 (13%)	0	0,004123
Заболевания щитовидной железы	25 (13,6%)	2 (3,3%)	0,028346
СПКЯ	23 (12,5%)	0	0,003012
Артериальная гипертензия (АГ)	90 (48,9%)	1(1,7%)	0,025411

*данные представлены как абсолютное число пациенток, %;

**p-уровень (χ^2 - критерий Пирсона)

2.4.2 Перинатальный период жизни пациенток 1, 2 и контрольной групп

Патология перинатального периода отрицательно влияет на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему и последующее осуществление генеративной функции, в связи с чем нами проанализировано течение беременности у матерей пациенток всех исследуемых групп. В таблице 20 представлены имевшиеся осложнения гестации.

Анализируя результаты, представленные в таблице 20, мы выявили большую распространенность гестозов 2 половины беременности (О12 - О15 по МКБ-Х) у матерей пациенток I группы, по сравнению со II и контрольной группой – 79 (79%) против 35 (41,7%) ($p=0,0014$, χ^2 тест). и 5 (8,8%) ($p=0,0014$, χ^2 тест) (таблица 20).

По данным И.В. Даньковой, О.А. Мелкозеровой с соавт. (2015) у девочек, матери которых во время беременности страдали тяжелыми формами гестоза,

отмечается наличие признаков гипогонадизма в пубертате: позднее менархе (13,1 лет), длительный период становления регулярного менструального цикла (34,4%), нарушения менструального цикла по типу гиперполименореи (13,7%), олигоменореи (19,4%) и дисменореи (27,81%) [Данькова И.В., Мелкозерова О.А., Гончарова С.В., 2015].

Таблица 20 - Осложнения гестации у матерей пациенток всех групп*

Группы		O12 *	O13 *	O14 *	O15 5*	O20.0 *	O21.0 *	O21.1 *	O23.0 *	O23.5 *	O24.4 *	O60.0 *
I n=100	Абс. число	35	26	16	2	64	12	32	17	54	13	13
	%	35	26	16	2	64	12	32	17	54	13	13
II n=84	Абс. число	19	12	4	0	33	9	3	16	19	3	5
	%	22,6	14,3	4,8	0	39,3	10,7	3,6	19	22,6	3,6	5,9
Контр оль n=60	Абс. число	3	2	0	0	4	8	0	0	10	0	2
	%	5	3,3	0	0	6,7	13,3	0	0	16,7	0	3,3

***Шифры по МКБ-Х** - Класс XV - состояния, связанные или усугубляемые беременностью, родами или послеродовым периодом (материнские или акушерские причины):

O12 Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии

O13 Вызванная беременностью гипертензия

O14 Преэклампсия

O15 Эклампсия

O20.0 Угрожающий аборт

O21.0 Рвота беременных легкая или умеренная в сроки до 22 полных недель беременности

O21.1 Чрезмерная или тяжелая рвота беременных до 22 полных недель беременности с нарушениями обмена веществ: истощение запаса углеводов, дегидратация, нарушение водно-солевого равновесия

O23.0 Инфекция почек при беременности

O23.5 Инфекция половых путей при беременности

O 24.4 Сахарный диабет, развившийся во время беременности

O60.0 Преждевременные роды без родоразрешения

Гестозы, а также другая патология во 2-3 триместрах беременности, приводят к различным эндокринопатиям – гипотиреозу, гипертиреозу, адrenaловым нарушениям - к врожденной гиперплазии коры надпочечников и повышенной

продукции андрогенов, что проявляется аденогенитальным синдромом и гиперандрогенией различной степени выраженности [Данькова И.В., Мелкозерова О.А., Гончарова С.В., 2015].

Чрезмерная или тяжелая рвота беременных до 22 полных недель с нарушениями обмена веществ (истощение запаса углеводов, дегидратация, нарушение водно-солевого равновесия - O21.1 по МКБ-Х) отмечена у 32% матерей 1 группы – в 9 раз превышая показатель 2 группы (3,6%) ($p < 0,0001$, χ^2 тест). В группе контроля данное осложнение беременности не отмечено ни в одном случае (таблица 20).

Инфекцией половых путей при беременности (O23.5) страдало 54% матерей пациенток 1 группы, что в 2,4 раза превышало заболеваемость 2 группы ($p < 0,0001$, χ^2 тест) и в 3,2 раза – заболеваемость группы контроля ($p < 0,0001$, χ^2 тест) (таблица № 20).

Гестационным сахарным диабетом (O 24.4) страдали 13% матерей пациенток 1 группы против 3,6% матерей из 2 группы ($p < 0,0001$, χ^2 тест) (таблица 20).

Угрожающий аборт (O20.0) был зарегистрирован в анамнезе 64% матерей 1 группы (64) и у 39,3% (33) - 2 группы – против 6,7% (4) в группе контроля ($p < 0,0001$, χ^2 тест) (таблица 20). В связи с данной патологией гормональную терапию гестагенами получали все 64 женщины (1 группа), 33 матери пациенток 2 группы и 4 из группы контроля.

Угрожающие преждевременные роды (O60.0) были отмечены у 7 (7%) матерей 1 группы и у 1 (1,2%) – из 2 группы (таблица № 20), по поводу данного состояния женщины были госпитализированы в акушерские отделения патологии беременных, где проводилась соответствующая терапия.

Из представленных в таблице 21 данных можно констатировать, что у 8 (8%) матерей пациенток 1 группы и у 1 (1,2%) матери пациентки 2 группы во время беременности был диагностирован синдром задержки роста плода (O36.5) (СЗРП).

В результате преждевременных родов (O60.1) рождены 7 (7%) пациенток 1 группы и 1 девочка (1,2%) из 2 группы. В группе контроля все девочки родились в срок, путем физиологических родов (таблица 21). Следует отметить, что

физиологические роды также были у 47 (56%) матерей пациенток 2 группы, тогда как в основной группе – только у 39 (39%) ($p < 0,0001$, χ^2 тест).

Оперативное родоразрешение было у 31% матерей (31) пациенток 1 группы и у 20,2% (17 человек) – 2 группы. Из них в плановом порядке были оперированы 7 матерей 1 группы (7%) и 12 (14,3%) – 2 группы. Во всех случаях это были повторные операции. Экстренные операции были выполнены в 24 (24%) случаях в 1 группе и в 5 случаях (5,9%) во 2 группе - по показаниям со стороны плода (О68.0 – Роды, осложнившиеся изменениями частоты сердечных сокращений плода) (таблица 21).

Таблица 21 - Течение родов у матерей*, вес и рост пациенток исследуемых групп при рождении

Группы		О36.5*	О60.1*	О42.0*	О80.0*	О80.1*	О82.0*	О82.1*	О36.6*
I n=100	Абс. число	8	7	9	39	12	7	24	2
	%	8	7	9	39	12	7	24	2
II n=84	Абс. число	1	1	3	47	4	12	5	12
	%	1,2	1,2	3,6	56	4,7	14,3	5,9	14,3
Контроль n=60	Абс. число	0	0	1	59	0	0	0	0
	%		0	1,7	98,3	0	0	0	0

***Шифры по МКБ-Х** - Класс XV - состояния, связанные или усугубляемые беременностью, родами или послеродовым периодом (материнские причины или акушерские причины):
 О36.5 Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери
 О60.1 Преждевременные самопроизвольные роды с досрочным родоразрешением
 О42.0 Преждевременный разрыв плодных оболочек, начало родов в последующие 24 ч
 О80.0 Самопроизвольные роды в затылочном предлежании
 О80.1 Самопроизвольные роды в ягодичном предлежании
 О82.0 Проведение elective кесарева сечения (Повторное кесарево сечение)
 О82.1 Проведение срочного кесарева сечения
 О36.6 Медицинская помощь матери при установленном или предполагаемом состоянии: "крупный плод для срока"

Особый интерес, на наш взгляд, представляли данные о весе новорожденных (таблицы 21 и 22). Так, роды крупным плодом (О36.6) были у 12 (14,3%) матерей пациенток 2 группы и, только у 2 (2%) – в 1 группе (таблица 21).

Вес и рост новорожденных 2 группы статистически обоснованно превышал показатели 1 и контрольной групп ($p < 0,05$) (таблица 22).

Наиболее низкие оценки по шкале Апгар имели новорожденные 1 группы, что обусловлено наиболее низким показателем физиологических родов в основной группе. Наиболее низкий вес также имели новорожденные 1 группы – 3120 (3220; 3000) против 3952 (4420; 3550) во 2 группе и 3300 (3480; 3058) в группе контроля ($p < 0,05$) (таблица 22).

Таблица 22 - **Вес, рост и оценка по шкале Апгар пациенток исследуемых групп при рождении**

Группы	Вес (г)	Рост (см)	Оценка по шкале Апгар (балл)
I n=100	3120 (3220; 3000)	50,4 (52,3; 49,7)	6,8 (7,0; 6,5)/7,2 (8,8; 7,1)
II n=84	3952 (4420; 3550) ♦•	53,6 (56,1; 53,0) ♦•	7,4 (7,8; 7,0)/8,9 (9,2; 8,8) ♦•
Контроль n=60	3300 (3480; 3058)	52,5 (53,1; 51,4)	8,1 (9,4; 7,8)/9,8 (9,9/9,4)

¹Данные в исследуемых группах во всех таблицах представлены в формате: Me (Kv 75%, Kv 25%).

Условное обозначение статистически обоснованных различий ($p < 0,05$):

♦ статистически обоснованные различия с I группой $p < 0,05$

• статистически обоснованные различия с группой контроля, $p < 0,05$

Известно, что новорожденные с массой тела менее 2500 г входят в группу риска по развитию сахарного диабета 2 типа и инсулинрезистентности [Сундукова Е.Л., Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И., 2008]. Считается, что у недоношенных и новорожденных с низкой массой тела при рождении заложено недостаточное количество β -клеток, что в последующем, является ключевым механизмом формирования инсулинрезистентности и метаболического синдрома ввиду «перенапряжения» и быстрого истощения инсулярного аппарата. Это приводит к относительному дефициту инсулина и развитию сахарного диабета 2 типа [Сундукова Е.Л., Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И., 2008].

Один из механизмов развития инсулинрезистентности у детей с низкой массой при рождении < 2500 г связан с эндотелиальной дисфункцией и снижением синтеза оксида азота (NO) – базового фактора антиатерогенеза. В результате

нарушается транспорт инсулина и развивается инсулинрезистентность [Сундукова Е.Л., Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И., 2008].

У новорожденных уровень лептина в крови пуповины коррелирует с массой тела. А именно, при низкой массе, особенно у недоношенных, он снижен. Предполагается, что у плода имеется самостоятельная секреция лептина, уровень лептинемии у матери и плода различен [Сундукова Е.Л., Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И., 2008].

Таким образом, показатель совокупности болезней и патологических состояний, выявленных во время беременности матерей пациенток 1 группы (показатель патологической пораженности - отношение числа заболеваний, выявленных при медицинском осмотре, к числу осмотренных лиц, умноженное на 1000) – составлял 1192,6, что в 2,35 раза превышало показатель 2 группы (508,2) ($p < 0,0001$, χ^2 тест) и в 10 раз – показатель группы контроля (118,85) ($p < 0,0001$, χ^2 тест).

Таким образом, при проведении многофакторного анализа оценки шансов формирования овариальной дисфункции у подростков с ожирением, выявлены следующие значимые факторы риска:

- 1) манифестация ожирения в препубертатном периоде жизни: рассчитанное ОШ = 2,5 (95% ДИ 1,7–3,3; $p = 0,0001$);
- 2) раннее менархе: рассчитанное ОШ = 6,2 (95% ДИ 3,1-7,4; $p = 0,0001$);
- 3) ожирение у отца: рассчитанное ОШ=4,4 (95% ДИ=1,1-8,4; $p = 0,014230$);
- 4) СПКЯ у матери: рассчитанное ОШ = 4,8 (95% ДИ=1,4- 5,4; $p = 0,001$);
- 5) сахарный диабет 2 типа у матери: рассчитанное ОШ =2,7 (95% ДИ=1,3- 3,4; $p = 0,003691$).

Полученные результаты исследования позволят определить целевые группы девочек для проведения профилактики овариальной дисфункции.

ГЛАВА III. РОЛЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ, АДИПОЦИТОКИНОВ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ (ЛЕПТИН, R-ЛЕПТИНА, НЕСФАТИН, ФНО-А, SФНО-AR₁, IL-6) В ФОРМИРОВАНИИ ОВАРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С АНОМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Жировая ткань – эндокринная железа, взаимодействующая с другими органами и системами посредством секреции собственных гормонов – адипоцитокинов. Дизрегуляции данного процесса, обусловленная как увеличением, так и уменьшением массы жировой ткани, участвует в патогенезе осложнений ожирения и дефицита массы тела. Исходя из этого, логично предположить, что адипоцитокины могут являться высокочувствительными биомаркерами для оценки, ассоциированной с аномальной массой тела патологии, в том числе овариальной дисфункцией. В связи с вышеизложенным, мы исследовали показатели лептина, ФНО- α , их растворимых рецепторов (sRI ФНО- α и sR Лептина), несфатина и IL-6 для уточнения их роли в патогенезе олигоменореи, у пациенток исследуемых групп.

3.1 Исследование сывороточного содержания лептина и растворимых рецепторов лептина у пациенток 1, 2 и контрольной групп

Лептин является «сигнальным» белком гомеостаза, регулирующим процессы жирового обмена и участвующим в процессах поддержания гормонального и иммунологического равновесия организма. Приведенные в обзоре литературы данные подтверждают влияние лептина на регуляцию менструального цикла. Генетически обусловленные нарушения синтеза лептина, аномалии рецепторного аппарата в центральных отделах (лептинрезистентность) и транспорта данного белка приводят к изменению течения лептинзависимых реакций организма. По мнению ряда авторов, гиперинсулинемия ассоциирована с гиперлептинемией [Myers M.G., Cowley M.A., Münzberg H., 2008; Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г., 2017].

Один из механизмов влияния гиперинсулинемии (ГИ) на формирование овариальной дисфункции заключается в подавлении синтеза СССГ, в связи с чем повышается уровень свободных, биологически активных половых гормонов. Учитывая взаимосвязь ГИ с гиперлептинемией, для установления значимости лептина, его растворимых рецепторов и индекса свободного лептина в формировании овариальной дисфункции, мы проанализировали данные показатели в исследуемых группах пациенток. Результаты исследования представлены в таблице 23.

Таблица 23 - Показатели лептина, рецепторов лептина, ИСЛ, Лептин/ИМТ в I, II и контрольной группах

Показатели	I группа (n=100)	II группа (n=84)	Контроль (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)
R-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)

Условное обозначение статистически обоснованных различий:

♦ с I группой $p < 0,05$; • с группой контроля, $p < 0,05$

Показатели лептина у пациенток 1 группы достоверно превышали значения группы сравнения и контроля в 1,8 ($p=0,000021$) и 4,9 раза соответственно ($p=0,000001$). Значения данного показателя во 2 группе были в 2,7 раза выше значений группы контроля ($p=0,03$) (рисунок 1).

Данные результаты свидетельствовали о гиперлептинемии у подростков с избыточной массой тела, как при олигоменореей, так и с нормальным менструальным циклом. При проведении корреляционного анализа, мы выявили умеренную взаимосвязь между уровнем лептина в сыворотке крови и значениями ИМТ у подростков 1 и 2 групп ($r=0,6$ при $p=0,00155$), а также тесную корреляционную взаимосвязь между лептином и соотношением лептин/ИМТ в

группе контроля ($\rho=0,99$ при $p=0,000001$), что позволило нам предложить соотношение Лептин/ИМТ в качестве показателя гиперлептинемии.

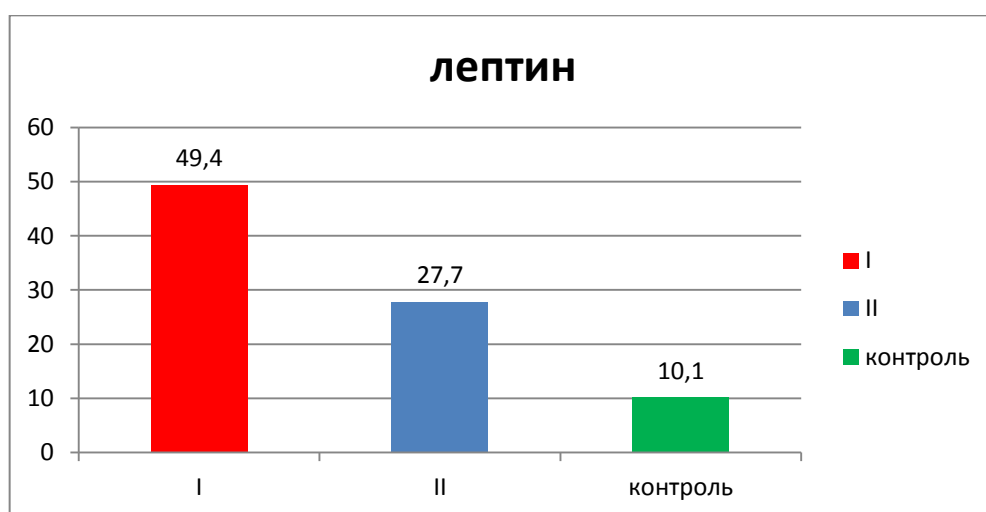


Рисунок 1. Сывороточное содержание лептина в 1, 2 и контрольной группах (в нг/мл)

Данное соотношение может быть использовано для объективной оценки адекватности секреции лептина при данном ИМТ (рисунок 2).

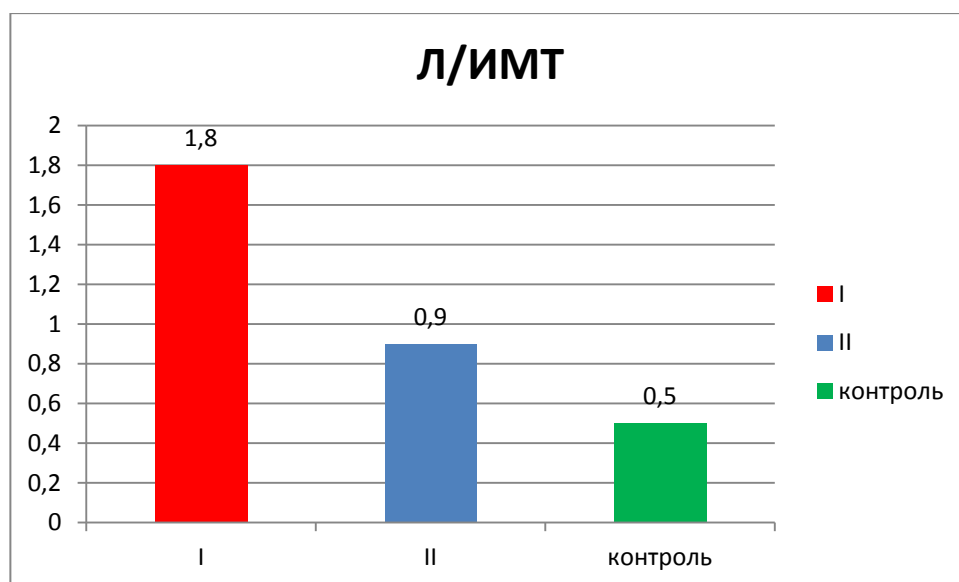


Рисунок 2. Индекс Л/ИМТ у пациенток 1,2 и контрольной групп (в (нг/мл)/(кг/м²))

В контрольной группе данный показатель, в среднем, составлял 0,5 (1,04; 0,4) (нг/мл)/(кг/м²), что согласуется с работами F. Perfetto, R. Tarquini (2005) и В.О. Андреевой (2008; 2011; 2014), установившими, что у здоровых женщин-нормостеников индекс Л/ИМТ= 0.63 ± 0.36 (нг/мл)/(кг/м²) [Perfetto F., Tarquini R., 2005], а у здоровых девочек-подростков с нормальным ИМТ - индекс Л/ИМТ= 0,85 (1,18; 0,74) (нг/мл)/(кг/м²) [Андреева В.О., 2008]. По данным В.О. Андреевой, у девочек-подростков с ожирением 1 степени индекс Л/ИМТ= 1,5 (2,1; 1,2) (нг/мл)/(кг/м²) [Андреева В.О. с соавт. 2011; Андреева В.О. с соавт. 2014]. У пациенток I группы средние значения Л/ИМТ были повышены относительно значений группы контроля в 3,6 (p=0,000001) и группы сравнения - в 2 раза (p=0,000001) (таблица 23).

У пациенток из группы сравнения данный показатель статистически обоснованно не различался с результатами контрольной группы, что свидетельствовало об адекватности выработки лептина адипоцитами при повышенном ИМТ в группе сравнения.

В настоящее время активно обсуждается вопрос о селективной лептиновой резистентности [Catli G., Anik A., Tuhan H.Ü., et al., 2014], обусловленной нарушением механизма обратной связи в системе «лептин–рецептор».

Мы исследовали сывороточное содержание растворимых рецепторов лептина в трех группах подростков и выявили наиболее низкий уровень данного показателя в 1 группе (рисунок 3).

Сывороточное содержание рецепторов лептина у девочек с ожирением и овариальной дисфункцией было ниже, чем в группе контроля – в 1,3 раза (p=0,000034) и ниже, чем в группе сравнения – в 1,24 раза (p=0,001038). При этом, в группе сравнения - у подростков с аналогичным ИМТ, но регулярным менструальным циклом (2 группа) – уровень растворимых рецепторов лептина статистически обоснованно не различался с группой контроля (p=0,607673) (таблица 23).

Это свидетельствовало о том, что в формировании лептинрезистентности и овариальной дисфункции наиболее значимую роль выполняют рецепторы

лептина. Также следует отметить, что 1 и 2 группы статистически обоснованно ($p < 0,05$) различались по уровню лептина ($p = 0,000001$) и его растворимых рецепторов ($p = 0,001038$) (таблица 23).

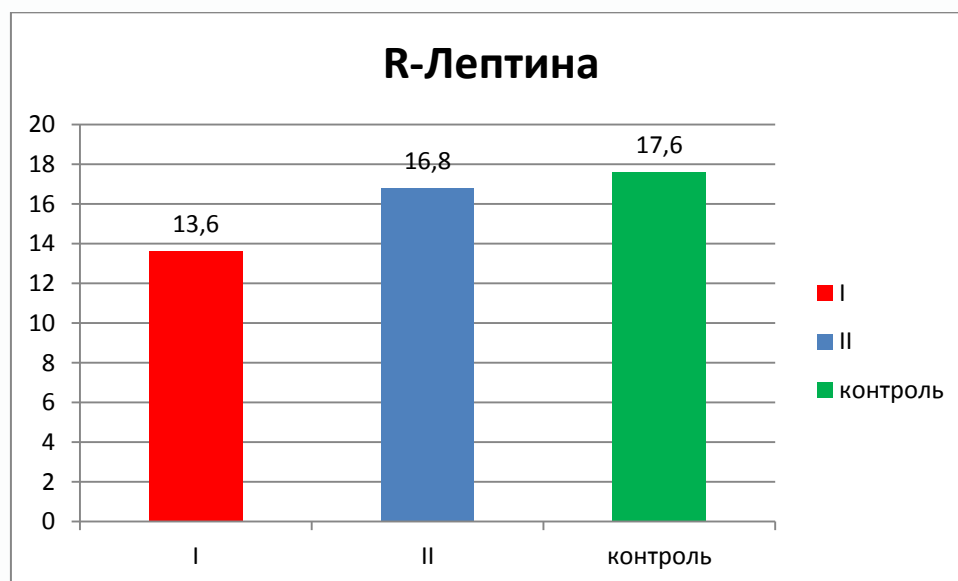


Рисунок 3. Сывороточное содержание растворимых рецепторов лептина в 1, 2 и контрольной группах (в нг/мл)

Наши результаты согласуются с работой Е.Н. Смирновой, С.Г. Шулькиной (2017), в которой указано, что уменьшение количества растворимого рецептора лептина, в зависимости от степени абдоминального ожирения, может вызвать прогрессирование резистентности лептину у пациентов с метаболическим синдромом [Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г., 2017].

Учитывая большой нормативный разброс показателей лептина, гендерную и возрастную зависимость, для объективной оценки лептинрезистентности, независимо от пола, возраста, степени ожирения и других метаболических параметров в ряде работ был предложен показатель, наиболее точно отражающий взаимоотношения в системе лептин–рецептор, – индекс свободного лептина (ИСЛ) [Zehra Ayca, Merih Berberoğlu, Gönül Ocal, 2005; Catli G., Anik A., Tuhun H.Ü., et al., 2014; Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г., 2017]. Также следует отметить, что нормативов ИСЛ у девочек-подростков в научной литературе отсутствуют.

Мы применили этот расчетный показатель как маркер активности лептина в исследуемых группах пациенток. Наиболее высокий ИСЛ выявлен в 1 группе -

220,4 (302,9; 119,24), превышающий показатели здоровых девочек в 3,65 раза ($p=0,000001$) и показатели 2 группы – в 5,97 раза ($p=0,000001$) (таблица 23). В нашем исследовании во всех группах ИСЛ имел положительную корреляционную связь с уровнем лептина и отрицательную – с показателями рецепторов лептина ($r= -0,7$ при $p= 0,041037$), что подтверждало универсальность механизмов регуляции в системе лептин-рецептор у пациенток с различным ИМТ. Примечательно, что статистически обоснованных различий между 2 и контрольной группами мы не выявили (рисунок 4).

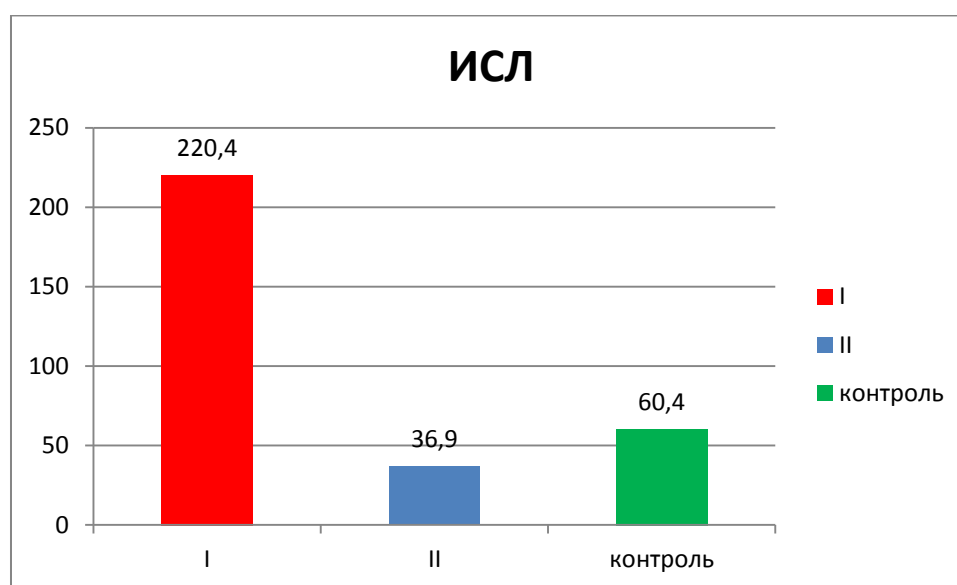


Рисунок 4. Индекс свободного лептина у пациенток 1, 2 и контрольной групп

Именно этот факт позволил нам сделать вывод о том, что данный показатель может быть лучшим маркером оценки лептинрезистентности, чем лептин или растворимые рецепторы лептина и наиболее точно отражает участие системы лептин-рецептор в патогенезе овариальной дисфункции.

Предполагается, что при повышении уровня лептина выше «критического» уровня, то есть при развитии лептинрезистентности, у девочек-подростков с избыточной массой тела нарушается нормальная активность клеток гранулезы. Представленные выше данные указывают на то, что наиболее точным показателем лептинрезистентности является ИСЛ, то есть процентное соотношение показателей лептина и его растворимых рецепторов. Следовательно, по значениям ИСЛ можно сделать оценку не только метаболического статуса, но

и прогнозировать его влияние на функциональное состояние яичников. ИСЛ мы использовали для разработки алгоритма, позволяющего прогнозировать нарушение менструального цикла у подростков с ожирением, а также выбрать оптимальную тактику и оценить эффективность лечения данной категории больных.

Для создания алгоритма мы использовали дихотомическую классификационную модель, называемую дерево решений – CART (Classification and Regression Tree). Для построения классификатора использованы показатели, по которым I и II группы имели статистически обоснованные различия – лептин и ИСЛ. По величине данных параметров мы можем принять решение о том, к какому классу (I - олигоменорея; II – регулярный менструальный цикл) принадлежит пациентка. Дерево решений для определения диагностического порога лептина и ИСЛ представлено на рисунке 5, а точность, чувствительность и специфичность данной модели отражено в таблице 24.

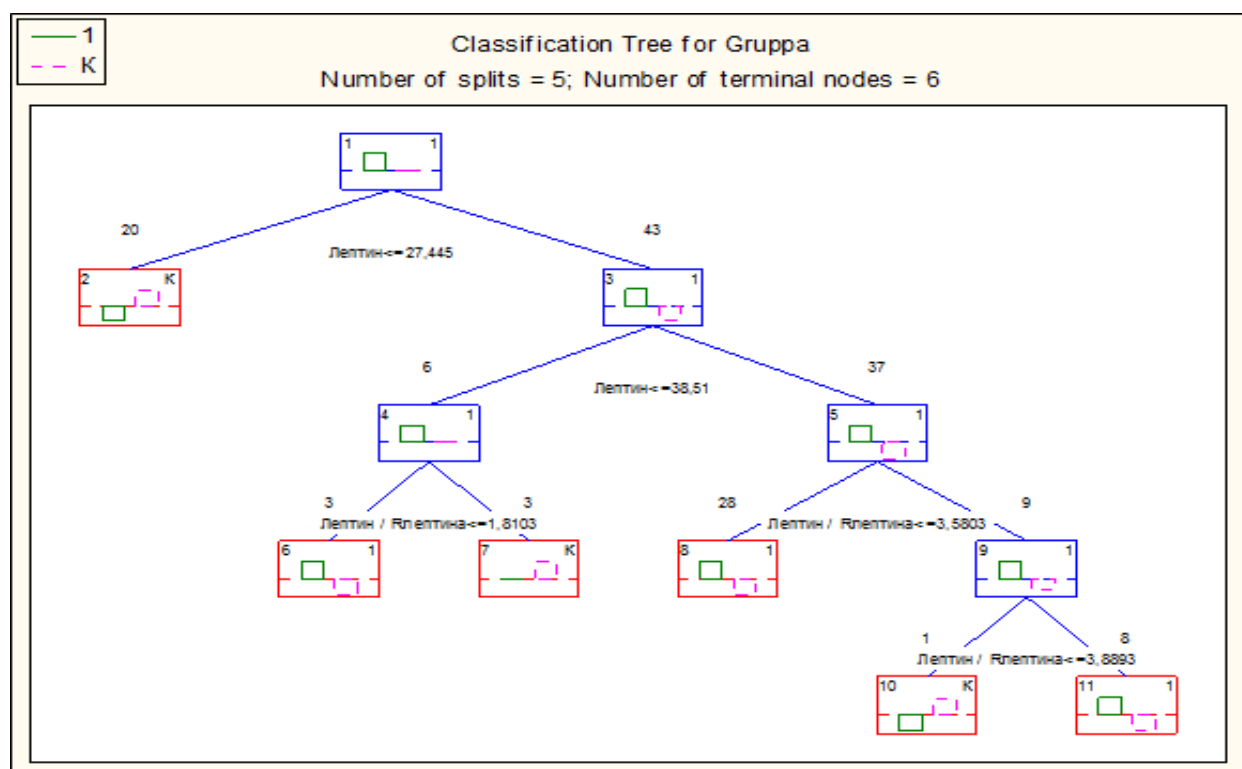


Рисунок 5. Дерево решений для определения диагностического порога лептина и ИСЛ.

Нами установлено, что у подростков с регулярным менструальным циклом и избыточной массой тела сывороточный уровень лептина не превышает 27,4 нг/мл ($\leq 27,4$ нг/мл), а ИСЛ $\leq 181,03$. При сочетании ожирения олигоменореи и лептинрезистентности у подростков значения данных показателей становятся выше установленных диагностических порогов. Диагностическая точность данной классификационной модели составляет 94%, чувствительность – 95%, специфичность – 90 %. Под точностью дерева решений понимается отношение правильно классифицированных объектов к их общему количеству, а под ошибкой – количество неправильно классифицированных объектов (таблица 24).

Таблица 24 - Точность, чувствительность и специфичность классификационной модели «Дерево решений» для определения диагностического порога лептина и ИСЛ

точность	$(ИП+ИО)/(ИП+ИО+ЛП+ЛО)$			93,55%
чувствительность	$ИП/(ИП+ЛО)$			95,24%
специфичность	$ИО/(ИО+ЛП)$			90,00%
ложноположительная доля диагнозов		$ЛП/(ЛП+ИО)$		10,00%
ложноотрицательная доля диагнозов		$ЛО/(ИП+ЛО)$		4,76%
точность положительных результатов		$ИП/(ИП+ЛП)$		95,24%
точность отрицательных результатов		$ИО/(ЛО+ИО)$		90,00%

Если сывороточный уровень лептина выше данного диагностического порога необходимо определить уровень растворимых рецепторов лептина и рассчитать ИСЛ. Значения лептина $\leq 27,4$ нг/мл и ИСЛ $\leq 181,03$ свидетельствуют об отсутствии лептинрезистентности и благоприятном прогнозе восстановления м/цикла. Лечебная тактика оценивается как эффективная и может быть ограничена диетотерапией, физическими нагрузками и изменением образа жизни.

Если значения ИСЛ $> 181,03$ – прогноз восстановления менструального цикла – неблагоприятный, проводимое лечение оценивается как неэффективное, что требует проведение углубленного исследования углеводного обмена с расчетом индекса НОМА-IR для выявления ИР. Алгоритм представлен на рисунке 6.

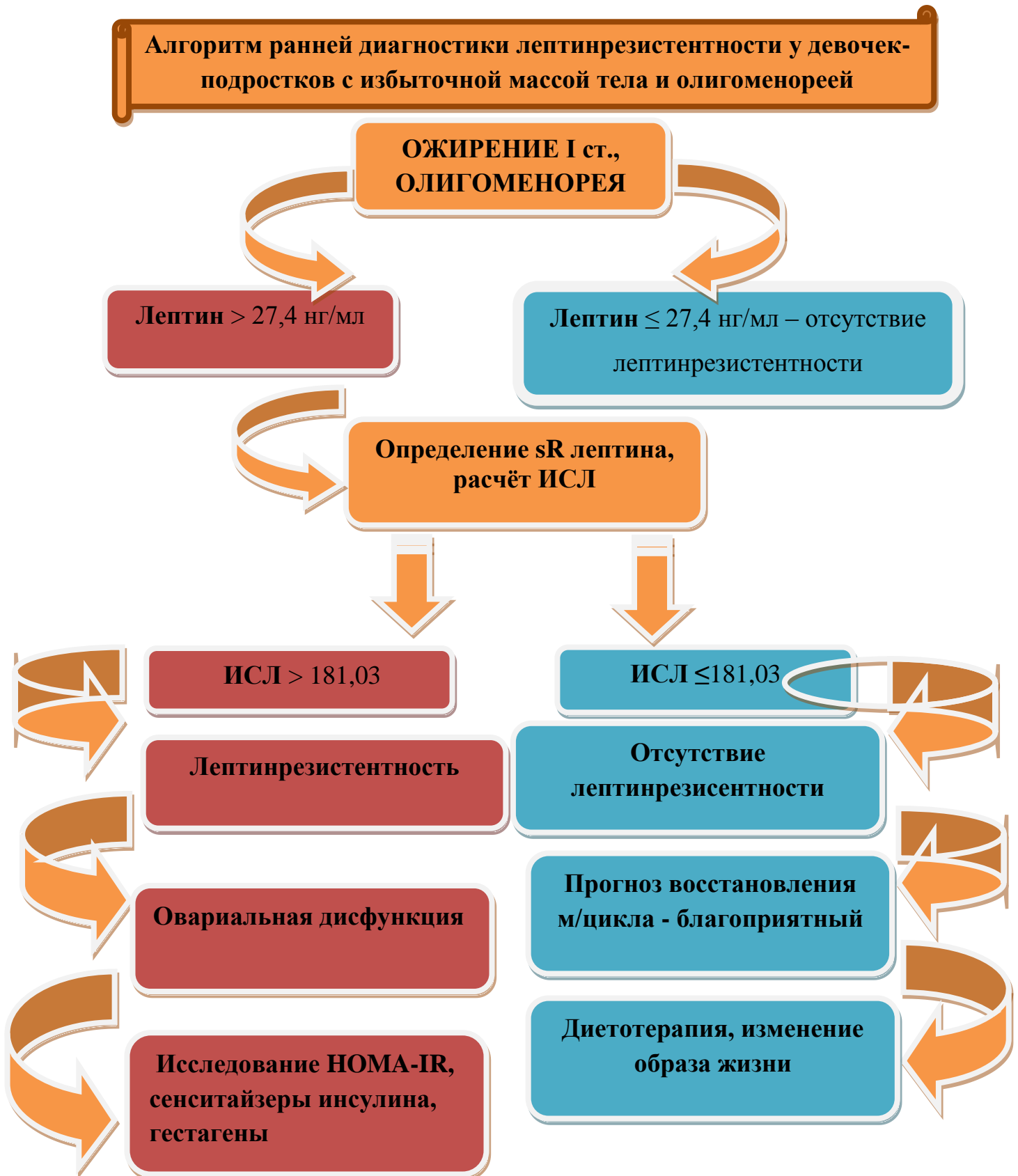


Рисунок 6. Алгоритм ранней диагностики лептинрезистентности у девочек-подростков с избыточной массой тела и олигоменореей.

При наличии ИР помимо диетотерапии и физических нагрузок в комплекс лечения необходимо включать медикаментозную терапию – сенситайзеры к инсулину и для коррекции овариальной дисфункции и создания полноценной секреторной трансформации эндометрия - гестагены во 2 фазу м/цикла.

3.2 Исследование сывороточного содержания несфатина у пациенток 1, 2 и контрольной групп

Несфатин-1 - пептид, секретируемый периферическими тканями, центральной и периферической нервной системой. Несфатин-1 участвует в регуляции энергетического гомеостаза, путем регуляции приема пищи и воды. Установлено, что уровень несфатина-1 повышается при ожирении и снижается при нервной анорексии [Hofmann T. et al., 2015], избыток несфатина-1 в мозге приводит к потере аппетита, чувству насыщения, а также к уменьшению массы тела [Zhang Z. Et al., 2011, Yang G., 2012]. Распространенность экспрессии Несфатина-1 в тканях эндокринных органов позволяет предположить его участие в регуляции секреции гормонов в качестве вторичного мессенджера.

Несфатин-1 участвует в центральной регуляции репродуктивных процессов [A. Pałasz et al., 2011], стимулирует секрецию лептина и инсулина, обладает анорексигенным действием. Лептин, оказывая влияние на продукцию нейропептидов с анорексигенным действием и на уровень орексигенных пептидов, обеспечивает регуляцию аппетита. Отсутствие гормона или рецепторов к нему ведет к неуправляемому потреблению пищи и заканчивается ожирением [Bray G. A., 2002].

Учитывая разноречивость представленных в обзоре литературы данных относительно роли Несфатина-1 в патогенезе СПКЯ и дисфункции яичников, мы исследовали сывороточное содержание данного пептида в 3-х группах пациенток (таблица 25).

В ходе исследования нами было выявлено, что уровень несфатина-1 в I группе был в 1,34 раза выше ($p=0,035432$) показателей группы контроля, но в 1.1 раза ниже показателей группы сравнения ($p=0,044578$).

Таблица 25 - Исследование концентрации несфатина-1 в крови обследованных больных

Показатели	I группа (n=90)	II группа (n=84)	Группа контроля (n=60)
Несфатин (нг/мл)	214,6 (224,3; 151,3) •	234,1 (295,8; 173,9) •♦	159,8 (205,4; 138,1)
Лептин (нг/мл)	49,4 (74,1; 41,5) •	27,67 (33,6; 12,2) •♦	10,1 (14,7; 7,7)
Несфатин/лептин	3,6 (5,6; 1,7) •	12,95 (27,25; 5,8) •♦	10,5 (17,3; 4,9)

Условное обозначение статистически обоснованных различий:

♦ с I группой $p < 0,05$; • с группой контроля, $p < 0,05$.

Во II группе уровень несфатина-1 был в 1,5 раза выше показателей контрольной группы ($p=0,005678$) и в 1,1 раза выше показателей основной группы ($p=0,044578$) (рисунок 7).

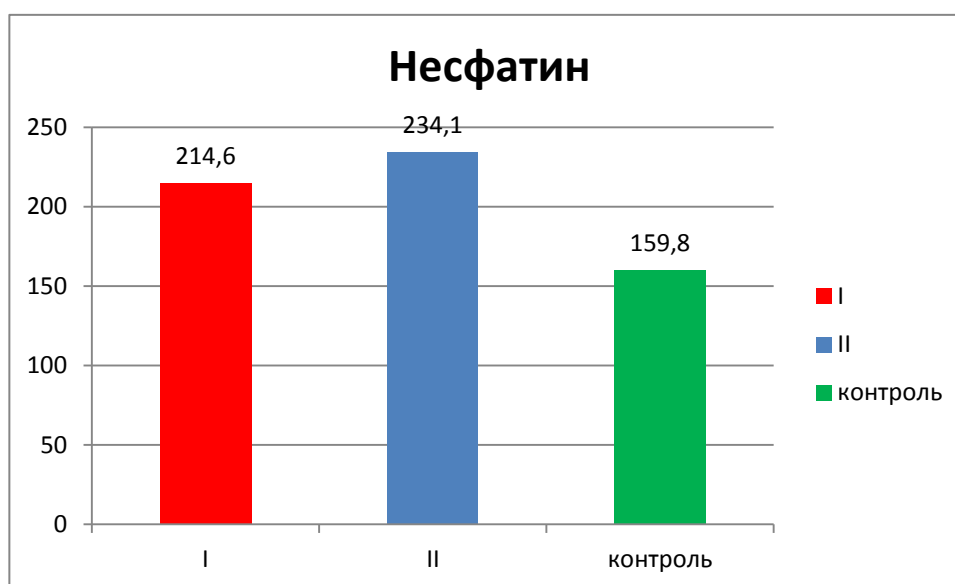


Рисунок 7. Сывороточное содержание несфатина-1 в I, II и контрольной группах (в нг/мл)

В патогенезе и течении заболеваний человека важная роль отводится активации иммунной системы и системному воспалению. Активация компонентов иммунной системы и развитие иммуновоспалительных процессов обусловлены дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов, которые являются прогностическими маркерами течения и исхода заболевания. Рассматриваемые нами адипоцитокينات имеют разнонаправленное действие в развитии системной воспалительной реакции жировой ткани. Так, лептин

является адипоцитокином с провоспалительной направленностью, а несфатин-1 – противовоспалительный адипоцитокин, оказывающий антиапоптотический эффект [Tang C.H., 2012; 36: 39-45].

Полученные нами результаты исследования Несфатина-1 не в полной мере согласуются с данными литературы об ассоциированности гиперпродукции данного пептида с формированием СПКЯ [Rulin Deniz et al., 2012]. Хотя, следует отметить, что имеющиеся в литературе сведения носят достаточно противоречивый характер. Так, в работе E. Ademoglu с соавт. (2014) приведены результаты, свидетельствующие о повышении Несфатина-1 у пациенток с СПКЯ [Ademoglu E., Gorar S., Carlioglu A. et al., 2014]. Напротив, в работе E. Binnetoglu, E.Gökhan, с соавт.(2014) указано об отсутствии межгрупповых различий у пациенток, страдающих СПКЯ и группой здоровых женщин, не различающихся по параметрам углеводного обмена, росто-весовым соотношениям и возрасту [Binnetoğlu E., Erbağ G., Gencer M., et al., 2014].

Учитывая, что оба цитокина вырабатываются жировой тканью и имеют анорексигенные свойства, а также то, что несфатин стимулирует секрецию лептина [A. Pałasz et al., 2011], для более наглядного определения дисбаланса данных цитокинов мы определили соотношение между несфатином и лептином в каждой группе пациенток (рисунок 8).

Самый низкий показатель был у пациенток 1 группы – в 2,92 раза ниже, чем в контроле ($p=0,000321$) и в 3,6 раза ниже, чем в группе сравнения ($p=0,000001$), что косвенно указывало на дисбаланс адипоцитокинов с про- и противовоспалительной направленностью со смещением в сторону провоспалительного звена (таблица 25).

В ряде работ установлена определенная корреляционная связь между про- и противовоспалительными цитокинами по способности оказывать нейтрализующее действие друг на друга [Катунина О.Р., Резайкина А.В., 2009].

Если в контрольной группе уровень несфатина имел положительные корреляционные связи с показателями лептина ($r= -0,7$, при $p= 0,041037$), то в группе сравнения и основной группе данные корреляции отсутствовали, что

свидетельствовало о превалировании лептинового пути в формировании ожирения. Влияние Несфатина-1 на формирование овариальной дисфункции у пациенток 1 группы подтверждалось отрицательными корреляционными связями с показателями ЛГ ($\rho = -0,74$ при $p = 0,031037$) и ЛГ/ФСГ ($\rho = -0,7$ при $p = 0,041103$).

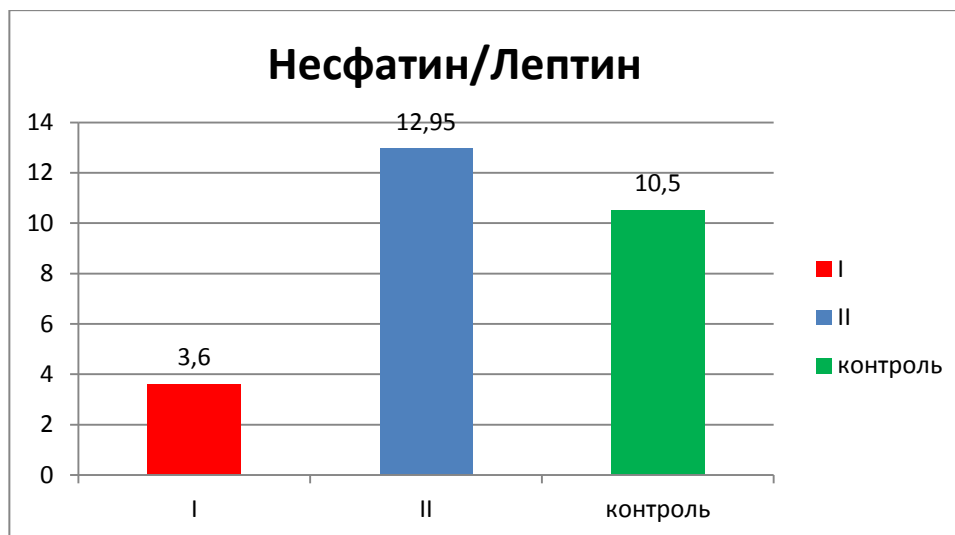


Рисунок 8. Соотношение Несфатин/Лептин в 1, 2 и контрольной группах

Провоспалительные цитокины являются основными стимуляторами гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что приводит к увеличению секреции кортизола. Действие провоспалительных цитокинов может непосредственно привести к резистентности к инсулину, дислипидемии, а также к активации эндотелия, следствием чего является сужение сосудов и нарушение системы гемостаза, дисфункция эндотелия, как неотъемлемой части хронического системного воспалительного ответа.

3.3 Исследование уровней ФНО- α , полиморфизма гена ФНО- α , растворимых рецепторов ФНО- α , (sФНО RI) и соотношения ФНО- α /sФНО RI у пациенток I, II и контрольной групп

3.3.1 Исследование уровней ФНО- α в сыворотке крови пациенток I, II и контрольной групп

ФНО- α является внеклеточным белком, относится к классу провоспалительных цитокинов, синтезируется моноцитами и макрофагами.

Многофункциональность данного цитокина проявляется его участием в запуске каскада иммуновоспалительных реакций, обуславливающих формирование различной патологии - инсулинрезистентностью, эндотелиальной дисфункции, дислипидемии, а также дисфункции яичников, включая ановуляцию, недостаточность лютеиновой фазы [Петунина Н.А., Макаров И.О., Трухина Л.В., с соавт., 2011]. У женщин с СПКЯ отмечают высокую концентрацию в плазме крови ФНО- α [Петунина Н.А., Макаров И.О., Трухина Л.В., с соавт., 2011]. ФНО- α рассматривается в качестве медиатора ИР [Александрова Е. Н., Алекперов Р. Т., Насонов Е. Л., 2005].

Сывороточный уровень ФНО- α I группы превышал значения группы контроля в 1,4 раза ($p=0,015535$). Данный показатель II группы был выше средних контрольных значений в 1,21 раза ($p=0,014387$) (таблица 26, рисунок 9). Статистически обоснованных различий по уровню ФНО- α между I и II группами нами не установлено.

Таблица 26 - Показатели провоспалительных цитокинов - ФНО- α , растворимого рецептора ФНО- α (sR₁-ФНО- α) в сыворотке крови пациенток исследуемых групп

Показатели	I группа (n=100)	II группа (n=84)	Контроль (n=60)
ФНО- α (нг/мл)	24,1 (27,7; 16,3) •	20,9 (24,98; 15,0) •	17,3 (21,4; 10,4)
sR ₁ -ФНО- α (нг/мл)	1,06 (1,3; 0,75) •	1,3 (1,6; 1,2) ♦♦	1,1 (1,4; 1,0)
ФНО- α / sR ₁ -ФНО- α	22,9 (28,4; 13,1) •	17,4 (27,0; 11,4) ♦♦	14,7 (20,2; 8,4)

Условное обозначение статистически обоснованных различий ($p < 0,05$):

♦ статистически обоснованное различие с I группой $p < 0,05$;

• статистически обоснованное различие с группой контроля, $p < 0,05$.

Продукция ФНО- α у человека определена генетически. Установлено, что ген ФНО- α расположен на 6 хромосоме и характеризуется выраженным полиморфизмом [Александрова Е. Н., Алекперов Р. Т., Насонов Е. Л., 2005].

Наличие полиморфизма генов цитокинов может влиять на уровень продукции цитокина [Кирковский Л.В., Акалович С.Т., 2008].

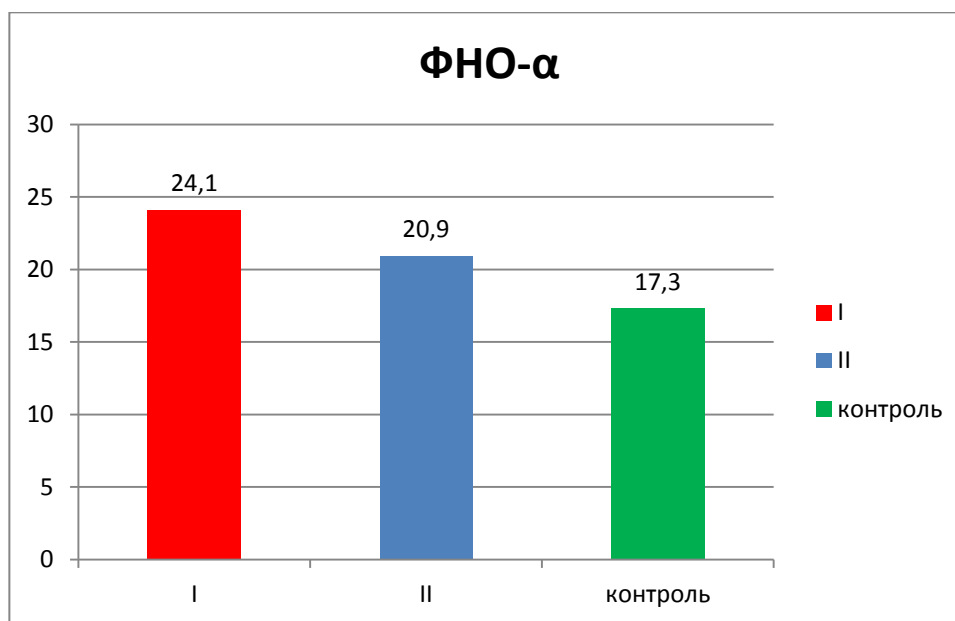


Рисунок 9. Сывороточное содержание ФНО-α у пациенток исследуемых групп.

3.3.2 Исследование полиморфизма гена ФНО-α у пациенток I, II и контрольной групп

Некоторые из полиморфизмов ФНО-α, в частности -308 G/A, как известно, вызывают изменение промоторной активности, что приводит к увеличению синтеза ФНО-α в крови. В таблице 27 представлены результаты исследования частот генотипов и аллелей ФНО-α у пациенток исследуемых групп.

Таблица 27 - Распределение частот генотипов и аллелей ФНО-α у пациенток исследуемых групп

Генотипы и аллели ФНО-α			Клинические группы		
			I (n=100)	II (n=84)	Контроль (n=60)
ФНО-α, 308 G/A (гуанин/ аденин)	Генотипы	A/A	0	0	0
		G/A	7 (22,6%)	3 (11,5%)	2 (8,7%)
		G/G	24 (77,4%)	23 (88,5%)	21 (91,3%)
	Аллели	G	55 (88,7%)	49 (94,2%)	44 (95,7%)
		A	7 (11,3%)	3 (5,8%)	2 (4,3%)

Условное обозначение статистически обоснованных различий ($p < 0,05$):

♦ с I группой;

• с группой контроля.

Проведенные исследования не выявили статистически значимых различий в распределении частоты полиморфизмов G308A гена ФНО- α между пациентками I, II и контрольной группы (таблица 27).

3.3.3 Исследование уровней растворимых рецепторов ФНО- α , (sФНО RI) и соотношения ФНО- α /sФНО RI в сыворотке крови пациенток I, II и контрольной групп

ФНО- α проявляет свою цитотоксичность путем взаимодействия с двумя типами мембранных рецепторов ФНО- α RI и RII [Александрова Е. Н., Алекперов Р. Т., Насонов Е. Л., 2005; Tanaka Y., 2010; Silva L., Ortigosa L., 2010]. Кроме этого, активность ФНО- α регулируется растворимыми формами sФНО- α R, которые рассматриваются как внеклеточный домен мембранного рецептора и как показатель активности ФНО- α [Мельников А.П., 2007]. Концентрация sФНО- α R в сыворотке крови в 1000 раз выше, чем ФНО- α [Александрова Е. Н., Алекперов Р. Т., Насонов Е. Л., 2005].

Уровни экспрессии рецепторов (RI и RII) не регулируются самим ФНО- α [Кирковский Л.В., Акалович С.Т., 2008]. Растворимые рецепторы ФНО- α являются антагонистами ФНО- α путем как прямой блокировки его действия [Silva L., Ortigosa L., 2010], так и путем конкурентного связывания с мембранными рецепторами [Мельников А.П., 2007].

Несмотря на то, что у пациенток I и II групп межгрупповых различий в показателях ФНО- α выявлено не было ($p > 0,05$), уровень растворимых рецепторов ФНО- α во II группе был в 1,2 раза выше, чем в I группе ($p = 0,025535$) и в 1,18 раза выше показателей группы контроля ($p = 0,029736$). У пациенток I группы, показатели sR1-ФНО- α были достоверно ниже, чем в группе контроля ($p = 0,043889$) (таблица 27, рисунок 10).

Наши результаты совпадают с данными Notamisligil G.S. и соавт. [1995], которые показали, что содержание растворимых рецепторов ФНО- α повышаются

в 6 раз при ожирении по сравнению с контрольной группой [Hotamisligil G.S., Arner P., Caro J.F., et al, 1995].

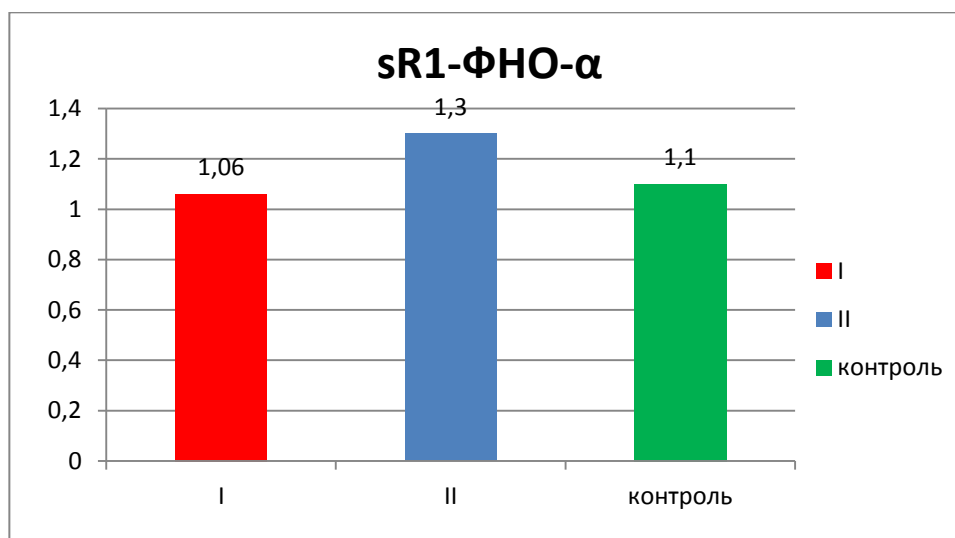


Рисунок 10. Сывороточное содержание растворимого рецептора-1 ФНО-α у пациенток исследуемых групп (нг/мл).

Дискутируется вопрос о том, что ФНО-α, мембранные и растворимые рецепторы ФНО-α составляют единую биологическую систему, активность которой зависит от дисбаланса ФНО-α и sФНО-αR [Weckmann A.L., Acoscer-Varela J., 1996]. Следовательно, по соотношению уровней sФНО-αR и ФНО-α можно судить о биологических эффектах и активности данной системы [Кирковский Л.В., Акалович С.Т., 2008]. Для проверки данной гипотезы мы исследовали ФНО-α /sR1-ФНО-α во всех группах. В I группе значения данного показателя превышали уровень группы контроля в 1,6 раза ($p=0,000001$) и показатели II группы в 1,32 раза ($p=0,010143$).

Еще в 1996 г. появились сведения о том, что sФНО-αR ингибируют модулирующий эффект ФНО-α на развитие ИР [Aderka D. et al., 1996], что можно считать защитной реакцией против развития ИР. Результаты нашего исследования напрямую подтверждают данное предположение: повышение уровня sR1-ФНО-α у пациенток II группы можно считать «защитной» реакцией против развития ИР, то есть sR1-ФНО-α путем ингибирования активности ФНО-α, обеспечивали субкомпенсацию в прогрессировании ИР. Высокий уровень рецепторов sR1-ФНО-α

во II группе отразился на показателе соотношения $\text{ФНО-}\alpha / \text{sR1-ФНО-}\alpha$, которое было ниже, чем в I группе в 1,32 раза ($p=0,010143$).

Не исключено что, в дальнейшем, при снижении уровня $\text{sR1-ФНО-}\alpha$ произойдет декомпенсация, увеличение выраженности ИР, что приведет к развитию овариальной дисфункции [Левкович М.А., Андреева В.О., 2013]. В любом случае, описанная выше «субкомпенсация» ИР и овариальной дисфункции у пациенток 2 группы – состояние временное, нестабильное, требующее тщательного наблюдения за пациенткой с использованием предложенного нами алгоритма.

У пациенток I группы показатель $\text{ФНО-}\alpha / \text{sR1-ФНО-}\alpha$ имел наивысшие значения, что указывало на модулирующий эффект системы $\text{ФНО-}\alpha - \text{sR1-ФНО-}\alpha$ в развитии ИР, лептинрезистентности и овариальной дисфункции, проявившейся олигоменореей и аменореей (рисунок 11).

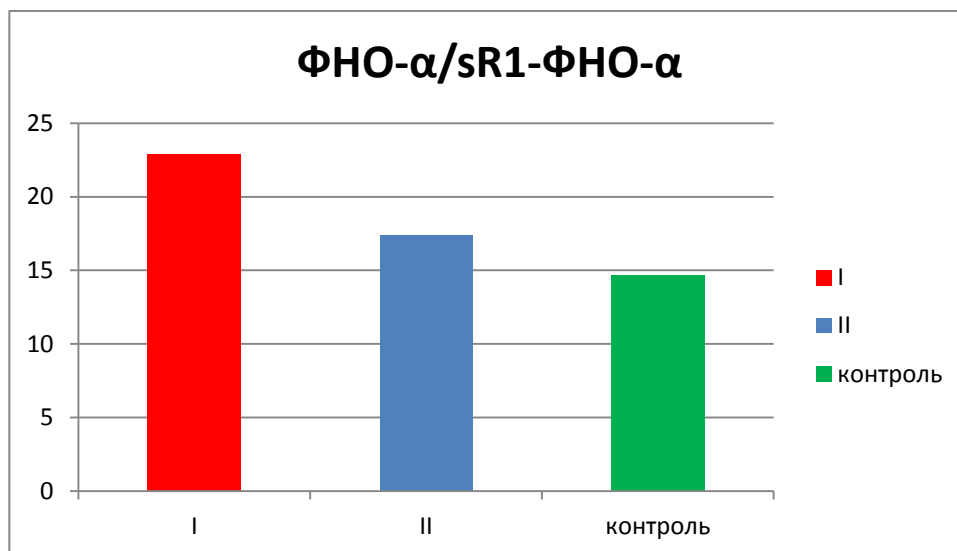


Рисунок 11. Соотношение $\text{ФНО-}\alpha / \text{sR1-ФНО-}\alpha$ в 1, 2 и контрольной группах

Вариабельность концентрации рецепторов в крови здоровых людей детерминирована генетически, что может влиять на течение заболевания при его возникновении и на тяжесть патологических процессов, взаимосвязанных с эффектами $\text{ФНО-}\alpha$ [Кирковский Л.В., Акалович С.Т., 2008]. Гипотетически, это может свидетельствовать о генетически запрограммированном нарушении

продукции данного цитокина и его рецептора у пациенток с различными формами менструальной дисфункции. Известно, что рецепторы к ФНО- α обнаружены в желтом теле, а ФНО- α участвует в яичниковом стероидогенезе, включая овуляцию, синтез прогестерона и регресс желтого тела [Александрова Е. Н., Алекперов Р. Т., Насонов Е. Л., 2005]. В ранних работах Watanobe Н. (2003 г.) было доказано, что инъекции ФНО- α в ЦНС у крыс блокировали синтез ЛГ [Watanobe Н., Hayakawa Y., 2003].

Между провоспалительными цитокинами, которые действуют как синергисты, существуют очень сложные взаиморегулирующие отношения. С одной стороны, ФНО- α является индуктором синтеза ИЛ-6, но с другой стороны, ИЛ-6, воздействуя на гипоталамо-гипофизарную систему, приводит к усилению продукции кортизола, ингибирующего экспрессию как гена ИЛ-6, так и гены других провоспалительных цитокинов. У пациенток основной группы на взаиморегулирующие отношения данных цитокинов указывают установленные нами прямые корреляционные связи между ФНО- α и ИЛ-6 ($\rho = 0,5$ при $p = 0,041103$) и sR1-ФНО- α и ИЛ-6 ($\rho = 0,53$ при $p = 0,041103$).

3.4 Исследование уровней ИЛ-6 у пациенток I, II и контрольной групп

По многообразию клеточных источников продукции и мишеней биологического действия, ИЛ-6 является одним из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа и развитии воспалительной реакции. Являясь аутокринным и паракринным регулятором функции адипоцитов, ИЛ-6 снижает экспрессию липопротеидовой липазы, что влияет на локальную регуляцию поступления свободных жирных кислот в жировую ткань.

Метаболические эффекты ИЛ-6 могут зависеть от степени повышения его секреции. ИЛ-6 реализует свои метаболические эффекты непосредственно активируя соответствующие энзиматические комплексы, однако, несомненно, что этот цитокин реализует их и опосредовано, меняя чувствительность клеток к инсулину [Winnick J.J. et al., 2008].

В нашей работе уровень IL-6 оказался статистически значимо выше в обеих группах девочек-подростков с нарушением менструального цикла по сравнению с контролем – в 7,1 ($p=0,007015$) и 2,9 раз соответственно ($p=0,026135$) (таблица 28, рисунок 12).

Таблица 28 - Показатели интерлейкина-6 в сыворотке крови пациенток исследуемых групп

Показатели	I группа (n=100)	II группа (n=84)	Контроль (n=60)
IL-6 (пг/мл)	0,85 (1,24; 0,33) •	0,56 (0,8; 0,23) •♦	0,12 (0,5; 0,07)

Условное обозначение статистически обоснованных различий ($p < 0,05$):

♦ с I группой; • с группой контроля

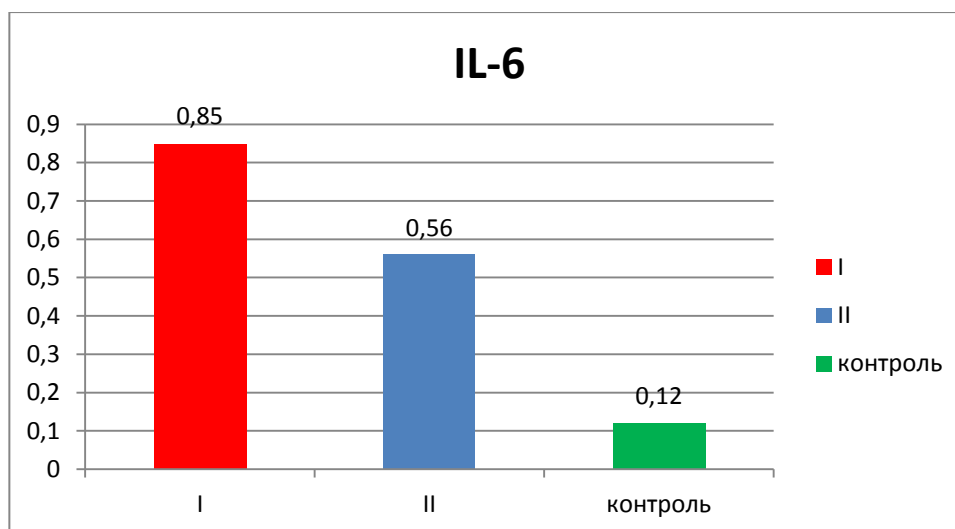


Рисунок 12. Сывороточное содержание IL-6 у пациенток исследуемых групп (пг/мл)

Однако его повышение было максимальным у пациенток I группы (с олигоменореей и ожирением) – в 1,52 раза по сравнению с II группой ($p=0,032613$), что согласуется с исследованиями, обсуждающими статус этого цитокина как биомаркера воспалительной реакции при ожирении. Высокое содержание IL-6 позволяет принять во внимание его участие в механизмах пролиферативного воспаления на системном уровне, что проявлялось у наших пациенток (I группы) в виде АМК после длительного периода аменореи.

Корреляционная взаимосвязь уровня ИЛ-6, ФНО- α и sR1-ФНО- α указывает на содружественное взаимодействие провоспалительных медиаторов в развитии репродуктивных нарушений при ожирении [Левкович М.А., Андреева В.О. 2014].

Полученные корреляционные связи между ИЛ-6, ФНО- α и показателями углеводного обмена в 1 группе (таблица 29) согласуются с представлениями о способностях, исследуемых адипоцитокинов усиливать нарушения углеводного обмена и инсулинорезистентность на фоне ожирения.

Таблица 29 - Корреляционная связь между адипоцитакинами и показателями углеводного обмена у пациенток I и II групп

Корреляции	Критерий Спирмена (ρ) при $p < 0,05$	
	I группа (n=100)	II группа (n=84)
ИЛ-6 - ФНО-α	0,45	0,53
ИЛ-6 - sR1-ФНО-α	0,54	
ИЛ-6 - ИРИ	0,9	
ИЛ-6 - глюкоза	0,5	
sR1-ФНО-α - ИРИ	-0,9	

Основным итогом наших исследований являются данные, свидетельствующие о важной и неоднозначной роли про- и противовоспалительных цитокинов в клиническом течении овариальной дисфункции на фоне ожирения.

Результаты данного фрагмента исследований свидетельствуют об участии цитокинового звена иммунной системы в патогенезе и клиническом течении овариальной дисфункции на фоне ожирения. Прежде всего, показана сопряженность между формированием овариальной дисфункции на фоне ожирения и разнонаправленным характером секреции адипоцитокинов: повышением уровня ИЛ-6, ФНО- α , лептина и снижением сывороточного содержания растворимых рецепторов лептина и показателей Несфатина-1.

Дисбаланс адипоцитокинов с про- и противовоспалительной направленностью со смещением в сторону провоспалительного звена, способствует прогрессированию инсулинрезистентности, дислипидемии, активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и гиперандрогении.

Увеличение сывороточного содержания IL-6, ФНО- α и лептина в двух группах пациенток с ожирением, по-видимому, является отражением универсального механизма иммуновоспалительной реакции жировой ткани.

В результате проведенного исследования нами установлен разнонаправленный характер секреции адипоцитокинов у подростков с ожирением I и II групп. При сформировавшейся овариальной дисфункции на фоне ожирения преобладала продукция адипоцитокинов с провоспалительной направленностью – IL-6, ФНО- α , лептина, что способствует прогрессированию инсулинрезистентности, дислипидемии, активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и гиперандрогении. При неосложненной форме ожирения происходит увеличение продукции противовоспалительного адипоцитокина Несфатина-1.

Дальнейшее изучение механизмов влияния адипоцитокинов на формирование овариальной дисфункции при ожирении может помочь в разработке новых подходов к терапии данной категории пациентов.

На основании данного фрагмента исследований можно сделать следующие выводы:

1. В формировании лептинрезистентности и овариальной дисфункции при ожирении у подростков наиболее значимую роль играет уменьшение количества растворимых рецепторов лептина.

2. ИСЛ является лучшим маркером оценки лептинрезистентности, чем лептин или растворимые рецепторы лептина и наиболее точно отражает участие системы лептин-рецептор в патогенезе овариальной дисфункции.

3. У пациенток с овариальной дисфункцией на фоне ожирения имеет место дисбаланс продукции адипоцитокинов с про- и противовоспалительной направленностью со смещением в сторону провоспалительного звена, что

способствует прогрессированию инсулинрезистентности, дислипидемии, активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, гиперандрогении и формированию стойких нарушений менструального цикла.

ГЛАВА IV. РОЛЬ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ (TLR-2, TLR-4, TLR-6) И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ TLR В ГЕНЕЗЕ ОЛИГОМЕНОРЕИ У ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ

4.1 Роль Толл-подобных рецепторов (TLR-2, TLR-4, TLR-6) в генезе олигоменореи у подростков с ожирением

Хроническое воспаление жировой ткани при ожирении снижает чувствительность к инсулину посредством активации сигнальных путей, которые оказывают тормозное воздействие на пути передачи сигналов инсулина [Olefsky J.M., Glass C.K., 2010]. Воспаление снижает чувствительность к инсулину посредством активации рецепторов распознавания образов - Toll-Like Receptor (TLR), в частности TLR2 и TLR4. Так, TLR4 генерирует врожденные иммунные ответы на патогены, ингибирует действие инсулина путем активации провоспалительных киназ и системного высвобождения провоспалительных, инсулино-десенсибилизирующих факторов [Olefsky J.M., Glass C.K., 2010].

Профиль экспрессии TLR является центральным для регулирования провоспалительных реакций. Дисбаланс в экспрессии TLR может приводить к различным типам воспалительных заболеваний. Кроме того, динамическое регулирование воспалительной активности и связанное с этим нарушение синтеза цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови у пациенток, страдающих ожирением, остается мало изученным.

Ожирение связано с системным хроническим воспалением и с резистентностью к инсулину [Ahmad R., Al-Mass A., Atizado V., et al., 2012]. Одним из причинных факторов процесса воспаления является секреция провоспалительных цитокинов иммунными клетками жировой ткани. Это воспаление вызывает или ухудшает резистентность к инсулину в тканях, чувствительных к инсулину, таких как жировая ткань, мышцы или печень. Воспаление нарушает чувствительность к инсулину посредством активации семейства рецепторов распознавания образов Toll-Like Receptor (TLR), в частности TLR-2 и TLR-4. В частности, TLR-4 является рецептором клеточной поверхности, который генерирует врожденные иммунные ответы на патогены,

индуцируя сигнальные каскады киназ и активацию транскрипционного фактора [Schaeffler A., Gross P., Buettner R., 2009].

TLR-2 и TLR-4 были описаны как молекулярные связующие между свободными жирными кислотами, воспалением и врожденной иммунной системой [Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K., et al., 2006], а TLR-6 может образовывать гетеродимеры с TLR-2. До сих пор остается неизвестным, влияют ли изменения экспрессии TLR-2, TLR-4 и TLR-6 и связанные с ними провоспалительные цитокины на системное воспаление, которое вызывает индукцию ИР. Поэтому мы определили изменения экспрессии TLR-2, TLR-4 и TLR-6 на моноцитах у девочек-подростков исследуемых групп (таблица 30).

Таблица 30 - Экспрессия TLR – 2 и TLR – 4 на моноцитах периферической крови у пациенток клинических групп

Показатель	Клинические группы		
	I (n=100)	2 (n=84)	Контроль (n=60)
TLR-2,% (CD14+CD282+)	68,8 (58,6; 70,1) •	49,5 (44,1; 52,7) ♦	44,9 (40,2; 50,3)
TLR-4,% (CD14+CD284+)	48,2 (45,2; 58,6) •	33,5 (29,5; 38,3) ♦♦	20,2 (19,85; 22,9)
TLR-6,% (CD14+CD286+)	26,8 (20,3; 33,8) •	18,3 (15,0; 24,7)	16,3 (14,3; 18,2)

¹Данные в исследуемых группах представлены в формате: Me (Kv 75%, Kv 25%).

Условное обозначение статистически обоснованных различий ($p < 0,05$):

♦ статистически обоснованные различия с I группой $p < 0,05$;

• статистически обоснованные различия с группой контроля, $p < 0,05$.

В группе I уровень экспрессии TLR–2 (CD14+CD282+) превышал показатели II группы и контроля в 1,4 и 1,5 раз соответственно ($p < 0,05$) (таблица 30).

При анализе уровня экспрессии TLR–4 (CD14+CD284+), мы обнаружили, что показатели I и II групп превышали таковые в контрольной группе в 2,4 и 1,7 раз соответственно ($p < 0,05$) (таблица 30).

Наиболее выраженные изменения отмечены в группе I. При изучении количества моноцитов, экспрессирующих TLR-6, было обнаружено, что у пациенток I группы их уровень был достоверно выше, чем в контрольной группе и II группе - в 1,5 и 1,4 раза, соответственно ($p < 0,05$) (таблица 30).

Наши результаты согласуются с данными О. Poulain-Godefroy (2010) [Poulain-Godefroy O., et al., 2010] о том, что избыточная экспрессия TLR-2 и TLR-4 приводит к синтезу провоспалительных цитокинов и хемокинов формированию резистентности к инсулину у лиц с ожирением, и нарушению менструального цикла. Результаты корреляционного анализа выявили ассоциативную взаимосвязь между показателями TLR-2 и уровнем Ts ($\rho = 0,62$, $p = 0,005481$), а также TLR-2 и НОМА IR ($\rho = 0,52$, $p = 0,007454$) у пациенток I группы.

4.2 Роль полиморфизма генов TLR в генезе олигоменореи у подростков с ожирением

Уровни иммунологической реактивности закреплены генетически, а полиморфизм генов, кодирующих экспрессию TLR, может приводить к усилению продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов и дифференцировки в сторону иммуновоспалительного фенотипа.

Toll-подобный рецептор является белком врожденной иммунной системы, предположительно опосредующим некоторые из эффектов диеты с высоким содержанием жиров, на развитие воспаления и ИР. Поскольку воспаление и ИР связаны с развитием овариальной дисфункции, генетические вариации TLR могут влиять на взаимосвязь между ожирением и нарушением менструального цикла.

Полиморфизм генов, кодирующих экспрессию факторов неспецифической резистентности (TLR-рецепторов) приводит к изменению его функций, и в свою очередь, к нарушению иммунных реакций организма. В этой связи актуальным становится поиск маркеров развития овариальной дисфункции у девочек подростков с ожирением среди аллелей генов TLR- рецепторов.

В таблице 31 представлены результаты исследования частот генотипов и аллелей TLR у пациенток исследуемых групп.

Таблица 31 - Распределение частот генотипов и аллелей TLR – рецепторов у пациенток исследуемых групп

Генотипы и аллели TLR			Клинические группы		
			I (n=100)	II (n=84)	Контроль (n=60)
TLR4 Asp299Gly	генотипы	Asp/ Asp	17 (54,8%)•	22(84,6%)♦	20 (86,9%)
		Asp/ Gly	12 (38,7%)	4 (15,4%)	3(13,0%)
		Gly/ Gly	2 (6,5%)	0,0	0
	аллели	Asp	46 (74,2%)•	48 (92,3%)	43(93,5%)
		Gly	16 (25,8%)•	4 (7,7%)♦	3(7,1%)
TLR4 Thr399Ile	генотипы	Thr/Thr	27 (87,1%)	23 (88,5%)	20 (86,9%)
		Thr/ Ile	3 (9,7%)	3 (11,5%)	3 (13,0%)
		Ile/ Ile	1 (3,2%)	0,0	0,0
	аллели	Thr	57 (91,9%)	49 (94,2%)	43 (93,5%)
		Ile	5 (8,1%)	3 (5,8%)	3 (6,5%)
TLR6 Ser249Pro	генотипы	Ser/ Ser	13 (41,9%)	7 (26,9%)	11(47,8%)
		Ser/ Pro	8(25,8%)	9 (34,6%)	10 (43,5%)
		Pro/Pro	10 (32,3%)	10 (38,5%)	2 (8,7%)
	аллели	Ser	34 (54,8%)	23 (44,2%)	32 (69,6%)
		Pro	28 (45,2%)	29 (55,8%)	14 (30,4%)

Условное обозначение статистически обоснованных различий ($p < 0,05$):

♦ статистически обоснованные различия с I группой $p < 0,05$;

• статистически обоснованные различия с группой контроля, $p < 0,05$.

Установлено, что в I группе по сравнению с контрольной и 2 группой частота генотипа Asp/ Asp гена TLR-4 встречалась в 1,6 и 1,5 раз реже, соответственно (односторонний критерий Фишера $P=0,017$ при $\alpha=0,05$ и $P=0,02$, соответственно) (рисунок 13). Отношение шансов статистически значимо на уровне 5%, т.к. доверительный интервал не включает 1 ($OR = 0,182$, $CI=0,045-0,742$ и $OR = 0,221$, $CI= 0,061- 0,793$, соответственно).

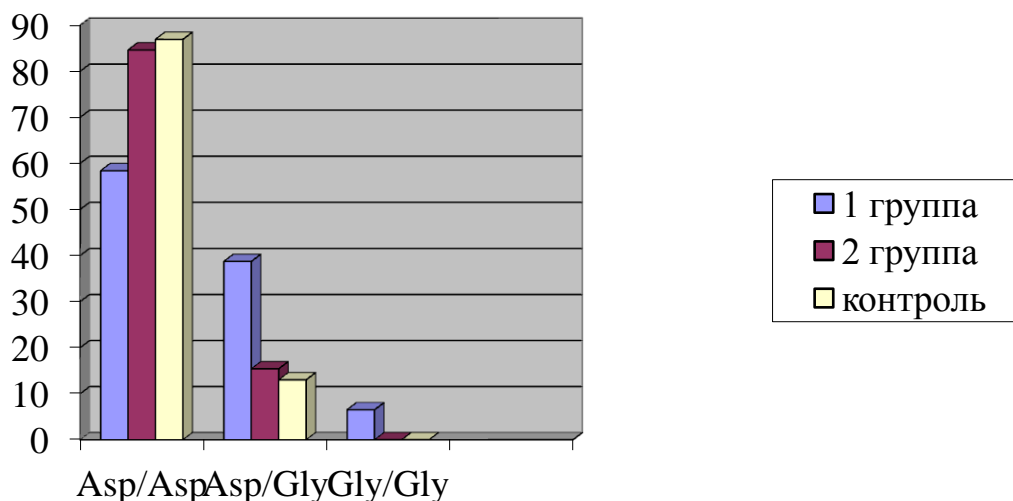


Рисунок 13. Распределение генотипов Asp²⁹⁹Gly гена TLR4 в клинических группах

Кроме того, частота аллеля Asp в этой группе была достоверно ниже, чем в контрольной группе (односторонний критерий Фишера $P=0,01043$ $\alpha=0,05$) (рисунок 14).

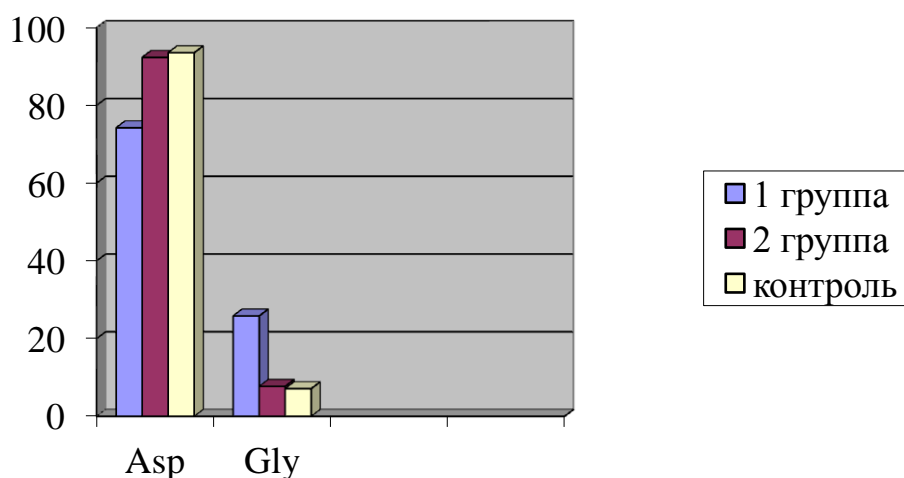


Рисунок 14. Распределение аллелей Asp²⁹⁹Gly гена TLR4 в клинических группах

Отношение шансов статистически значимо на уровне 5%, т.к. доверительный интервал не включает 1 (OR = 0,201, CI= 0,055 – 0,737), а аллеля Gly – достоверно выше, чем в контрольной и 2 группе (P= 0,01043 при $\alpha=0,05$ и P=0,01339 при $\alpha=0,05$, соответственно), что согласуется с данными [Portela-Cidade J. P., Borges-Canha M., Ferreira Leite-Moreira A., et al., 2015].

Проведенные исследования у девочек подростков не выявили статистически значимых различий в распределении частоты полиморфизмов Thr399Ile гена TLR-4 и Ser249Pro гена TLR-6 между пациентками I, II и контрольной группы.

На основании данного фрагмента исследований можно сделать вывод о том, что риск развития инсулинорезистентности и олигоменореи выше у носителей аллеля Gly гена TLR-4, а генотип Asp/Asp является протективным, что способствует благоприятному течению заболевания. Таким образом, аллельные варианты гена TLR-4 в точках полиморфизма Asp299Gly – могут являться генетическими маркерами риска формирования овариальной дисфункции у девочек подростков с ожирением.

ГЛАВА V. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Здоровье девочек-подростков является одним из основных составляющих репродуктивного здоровья нации, определяющим будущую демографическую ситуацию в стране. Актуальность изучения влияния избыточной массы тела на формирование репродуктивной патологии обусловлена ростом гинекологической заболеваемости среди детей и подростков, что в немалой степени негативно влияет на демографические показатели.

Ожирение ассоциировано с хроническим низкоактивным воспалением. Основной характеристикой данного воспаления является нарушение продукции цитокинов в белой жировой ткани, в которой отмечается массивная макрофагальная инфильтрация [Косыгина А.В., 2011]. Такое увеличение содержания макрофагов в жировой ткани ассоциировано с увеличением экспрессии провоспалительных адипоцитокинов, что в свою очередь может вносить значительный вклад в развитие связанного с ожирением хронического воспаления и метаболических нарушений [Косыгина А.В., 2011]. Воспаление, сопровождающее метаболический синдром, не сопровождается инфекцией, появлением маркеров аутоиммунного реагирования и повреждением тканей. При этом, хроническое воспаление ингибирует чувствительность к инсулину посредством активации сигнальных путей, которые непосредственно влияют на пути передачи сигналов инсулина [Olefsky J.M., Glass C.K., 2010]. Воспаление нарушает чувствительность к инсулину посредством активации семейства рецепторов распознавания образов Toll-Like Receptor (TLR). В настоящее время в составе мембран адипоцитов верифицированы более 13 видов TLR, которые участвуют в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета [Poulain-Godefroy O., et al., 2010; Himes R.W., Smith C.W., 2010]. Наиболее детально исследованы TLR-2 и TLR-4 [Medzhitov R., 2001; Krishnan J., et al., 2007; Fessler M.B., 2009]

Конституционально-экзогенное ожирение у лиц, употребляющих пищу с высоким содержанием жира, ассоциируется с повышенной экспрессией в жировых и печеночных клетках TLR-2 и TLR-4, которые активируются

бактериальными липопротеинами и липополисахаридом (LPS) [Kleinridders A. et al., 2009; Wolowczuk I., Verwaerde C., Viltart O., et al., 2008]. Активация TLRs жировой ткани ведет к усилению синтеза таких провоспалительных факторов как ИЛ-6 и ФНО- α [Poulain-Godefroy O., et al. 2010; Medzhitov R., 2001; Song M.J. et al., 2006]. Весьма вероятно, что активация TLR происходит в гиперлипидемических состояниях, что приводит к усилению воспаления и способствует развитию или обострению метаболического синдрома.

Было обнаружено, что насыщенные жирные кислоты активируют TLR2 и TLR4, и вместо этого ненасыщенные жирные кислоты ингибируют TLR-опосредованную сигнализацию и экспрессию генов [Qatanani M., Lazar M.A., 2007].

Совокупность представленных данных свидетельствует о том, что наличие и активация TLR и их сигнальных путей является необходимым условием развития ожирения и инсулинрезистентности, приводящих к воспалению жировой ткани и усиливающимся за счет данного воспаления.

Частота нарушений менструального цикла у пациенток с избыточной массой тела достигает 70%. Основой для их формирования служат инсулинрезистентность, сопряженная с хронической ановуляцией и яичниковой гиперандрогенией, в совокупности являющиеся диагностическими критериями синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) [Андреева В.О., 2016].

Несмотря на имеющиеся научные работы по данной проблеме, ряд вопросов остается недостаточно освещенным, что определяет актуальность исследований, направленных на дальнейшее изучение патогенеза и разработку ранних диагностических маркеров формирования овариальной дисфункции у девочек-подростков с избыточной массой тела в аспекте взаимосвязи нарушений эндокринно-иммунного взаимодействия. Это поможет профилактировать формирование ранней репродуктивной патологии в пубертате, разработать комплексное, этапное и дифференцированное лечебное воздействие с учетом патогенеза заболевания.

Цель настоящего исследования состояла в разработке новых прогностических критериев формирования овариальной дисфункции у девочек-подростков с ожирением на основании комплексной оценки цитокинового профиля, клинико-лабораторных и молекулярно-генетических маркеров.

На подготовительном этапе мы тщательно проработали состояние вопроса, после чего сформулировали научную гипотезу: в патогенезе олигоменореи у подростков с ожирением важную роль играет не только масса жировой ткани, но и феномен «воспаления жировой ткани» - неадекватная активация сигнальных путей TLR, приводящая к дисбалансу секреции адипокинов, нарушающих чувствительность к инсулину и формированию инсулинрезистентности – ключевого звена овариальной дисфункции.

Для проверки данной гипотезы необходимо было провести комплексное исследование цитокинового профиля, клинико-лабораторных и молекулярно-генетических маркеров в двух группах пациенток с ожирением: с олигоменореей и с регулярным менструальным циклом. Кроме этого, целесообразным, на наш взгляд, было изучить факторы predisпозиции формирования овариальной дисфункции у подростков с ожирением.

Объектом исследования явились 184 девочки-подростка, обратившихся в консультативную поликлинику ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, страдающие простым (конституционально-экзогенным) ожирением I степени (по МКБ-10 E 66.0). Согласно разработанному дизайну исследования, а также критериям включения и исключения пациентки были рандомизированы на 2 группы. Первую (основную) группу составили 100 девочек с нарушением менструального цикла по типу вторичной аменореи (N 91.1), первичной (N 91.3) и вторичной олигоменореи (N 91.4). Группу сравнения - группа II - составили 84 пациентки с регулярным менструальным циклом.

В группу контроля вошли 60 девочек-подростков с нормальным ИМТ (SDS ИМТ -1,0 – +1,0), регулярным менструальным циклом, не имевших отклонений в состоянии здоровья, обратившихся в консультативную поликлинику с целью прохождения профилактического осмотра. Возраст пациенток I группы, в

среднем, составлял 15 (15,5; 15) лет, II группы - 15 (16; 14,5) лет, в контрольной группе 15 (16; 14) лет. Межгрупповые различия отсутствовали. Все пациентки были обследованы согласно «Стандарту специализированной медицинской помощи несовершеннолетним при олигоменорее и аменорее» - Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1075н - зарегистрировано в Минюсте России 13.03.2013 N 27658 и Стандарту специализированной медицинской помощи детям при ожирении - Приказ Минздрава России от 07.11. 2012 N 677н - зарегистрировано в Минюсте России 17,01. 2013 N 26564. Кроме исследований, включенных в стандарты, для решения поставленных задач, на у всех пациенток были определены сывороточные концентрации ИЛ-6, ФНО- α , лептина, несфатина и их растворимых рецепторов (sФНО- α R1, sR-лептина).

Для изучения роли Толл-подобных рецепторов и их взаимосвязи с элементами гормональной регуляции менструального цикла в генезе олигоменореи, исследованы TLR-2, TLR-4, TLR-6. Проведено молекулярно-генетическое исследование для установления взаимосвязи между полиморфизмом генов TLR-4, ФНО- α (308A), ИЛ-6 и риском формирования овариальной дисфункции у подростков с ожирением.

Гормональный профиль пациенток I и II групп свидетельствовал о наличии гиперандрогении адrenaлового генеза, на что указывали повышенные значения 17 ГОП, АКТГ и кортизола. Участие гиперандрогении в патогенезе ожирения доказано работами многих авторов [Anderson A.D., 2014; Hirschberg A.L., 2012; Петеркова В.А., 2015].

Гиперкортизолемиа указывает на состояние дистресса – как результат хронического психогенного стресса [Пухальский А.Л. и др., 2014]. Повышенный уровень кортизола в течение длительного времени снижает чувствительность глюкокортикоидных рецепторов нейронов гипофиза и гипоталамуса, что нарушает механизм обратной связи между уровнем кортизола, выработкой АКТГ и кортикотропин-рилизинг гормона [Bornstein S.R.et al., 2008]. Формируется «порочный» круг, приводящий к гиперактивности гипоталамо-гипофизарно-

адреналовой системы, гиперандрогении, нарушению овуляции и формированию поликистозных яичников.

На состояние дистресса также указывает повышение другого исследуемого гормона стресса – пролактина у пациенток I группы, в которой гиперандрогения носила овариально-адреналовый генез. На овариальный генез указывает повышенный уровень тестостерона, в основном, его свободной фракции. Остальные исследуемые показатели – уровни гонадотропинов и половых гормонов (эстрадиол и прогестерон) – не выходили за границы нормативов, поэтому несмотря на межгрупповые различия диагностической значимостью не обладали.

Факторами риска формирования избыточной массы тела у детей и подростков в настоящее время считают несбалансированное питание, гиподинамию, психологические, социально-экономические и наследственные факторы [Наймушина Е.С., Червинских Т.А., Колесникова М.Б., 2014].

На основании результатов проведенного нами изучения пищевых дневников пациенток, можно заключить, что основными факторами, формирующими избыточную массу тела, можно считать неправильные пищевые предпочтения в виде ежедневного употребления продуктов с высоким гликемическим индексом и высокой калорийностью, частые перекусы («заедание стресса») и поздний последний прием пищи. Манифестация ожирения в препубертатном периоде жизни – до 10 летнего возраста происходила у 58% пациенток I группы, тогда как во II группе – только у 26,2% девочек ($p < 0,001$, χ^2 тест). Во II группе у 70,2% девочек манифестация ожирения совпала с периодом менархе – в возрасте от 10 до 14 лет включительно – в среднем, в 13,2 (14,4; 10,9) лет. Следовательно, значимыми факторами формирования овариальной дисфункции можно считать манифестацию ожирения в препубертатном периоде жизни.

Учитывая, что ИР является основным компонентом патогенеза ожирения и овариальной дисфункции, мы исследовали индекс НОМА-ИР и ПТТГ у пациенток I и II групп. Индекс НОМА-ИР превышал нормативы у 52 (52%) девочек из I группы и у 32 девочек (38%) из II группы, что в сочетании с

глюкозостимулированной ГИ свидетельствовало о состоянии ИР у преобладающего числа пациенток основной группы.

Патологию щитовидной железы имели 57% пациенток I группы и 45,3% пациенток II группы, что, возможно, имело определенное значение в формировании овариальной дисфункции на фоне ожирения

Влияние неблагоприятной наследственности может спровоцировать более тяжёлое течение гинекологической патологии или высокий риск её возникновения [Наймушина Е.С., Червинских Т.А., Колесникова М.Б., 2014].

В связи с изложенным, мы исследовали семейный анамнез пациенток 1, 2 и контрольной групп, с фокусом на эндокринопатии, сердечно-сосудистые заболевания, а также пищевые традиции в семье. Результаты данного фрагмента исследования показали, что для формирования овариальной дисфункции на фоне ожирения у пациенток I и II групп имели значение следующие заболевания родителей ($p < 0,05$, χ^2 -Пирсона): ожирение у отца, алкоголизм отца, сахарный диабет 2 типа у матери, СПКЯ, ревматизм у матери, артериальная гипертензия у матери, заболевания щитовидной железы у отца и/или матери, болезни мочевыделительной системы у отца и/или матери.

По данным Т.В. Кобец, В.В. Яковенко (2012) ожирение носит наследственный характер, причем, чем больше родственников им страдают, тем выше риск его развития у последующих поколений. Риск ожирения повышается, если им страдает мать пробанда, а также если в семейном анамнезе есть случаи заболеваний артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 (в особенности по материнской линии) [Кобец Т.В., Яковенко В.В., 2012].

На основании полученных нами результатов, можно сделать вывод о том, что для развития ожирения у ребенка имеет значение ($p < 0,05$, χ^2 -Пирсона): ожирение у отца и/или матери, сахарный диабет 2 типа у отца и/или матери, заболевания щитовидной железы (ДНТЗ 1-2 степени, осложненный гипотиреозом) у отца и/или матери, СПКЯ у матери, артериальная гипертензия у отца и/или матери.

При изучении перинатального анамнеза жизни, нами установлено, что показатель совокупности болезней и патологических состояний, выявленных во

время беременности матерей пациенток I группы - составлял 1192,6, что в 2,35 раза превышало показатель II группы (508,2) ($p < 0,0001$, χ^2 тест) и в 10 раз – показатель группы контроля (118,85) ($p < 0,0001$, χ^2 тест). Нарушение формирования и развития репродуктивной системы при неблагоприятном течении внутриутробного периода может явиться эпигенетическим фактором в этиологии возникновения первичной недостаточности яичников [Данькова И.В., Мелкозерова О.А., Гончарова С.В., 2015].

При проведении многофакторного анализа оценки шансов формирования овариальной дисфункции у подростков с ожирением, нами выявлены следующие значимые факторы риска:

- 1) манифестация ожирения в препубертатном периоде жизни: рассчитанное ОШ = 2,5 (95% ДИ 1,7–3,3; $p = 0,0001$);
- 2) раннее менархе: рассчитанное ОШ = 6,2 (95% ДИ 3,1–7,4; $p = 0,0001$);
- 3) ожирение у отца: рассчитанное ОШ = 4,4 (95% ДИ = 1,1–8,4; $p = 0,014230$);
- 4) СПКЯ у матери: рассчитанное ОШ = 4,8 (95% ДИ = 1,4– 5,4; $p = 0,001$);
- 5) сахарный диабет 2 типа у матери: рассчитанное ОШ = 2,7 (95% ДИ = 1,3– 3,4; $p = 0,003691$).

Полученные результаты исследования позволят определить целевые группы девочек для проведения профилактики овариальной дисфункции.

Приведенные в обзоре литературы данные свидетельствуют о том, что адипоцитокнины могут быть высокочувствительными биомаркерами для оценки ассоциированной с аномальной массой тела патологии, в том числе овариальной дисфункцией. Лептин является «сигнальным» белком гомеостаза, регулирует процессы жирового обмена и участвует в процессах поддержания гормонального и иммунологического равновесия организма. Полученные нами результаты свидетельствуют о гиперлептинемии у подростков с избыточной массой тела, как при олигоменорее, так и с регулярным менструальным циклом.

В настоящее время активно обсуждается вопрос о селективной лептиновой резистентности [Catli G., Anik A., et al., 2014], обусловленной нарушением механизма обратной связи в системе «лептин–рецептор». Мы исследовали

сывороточное содержание растворимых рецепторов лептина в трех группах подростков и выявили наиболее низкий уровень данного показателя в I группе. При этом, в группе сравнения - у подростков с аналогичным ИМТ, но регулярным менструальным циклом (II группа) - уровень растворимых рецепторов лептина статистически обоснованно не различался с группой контроля. Это свидетельствовало о том, что в формировании лептинрезистентности и овариальной дисфункции наиболее значимую роль выполняют рецепторы лептина. Наши результаты согласуются с работой Е.Н. Смирновой, С.Г. Шулькиной (2017), в которой указано, что уменьшение количества растворимого рецептора лептина, в зависимости от степени абдоминального ожирения, может вызвать прогрессирование резистентности лептину у пациентов с метаболическим синдромом [Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г., 2017]. Учитывая большой нормативный разброс показателей лептина, гендерную и возрастную зависимость, для объективной оценки лептинрезистентности, независимо от пола, возраста, степени ожирения и других метаболических параметров в ряде работ был предложен показатель, наиболее точно отражающий взаимоотношения в системе лептин–рецептор, – индекс свободного лептина (ИСЛ) (Z. Aycan, M. Verberoglu, et al., 2005; Catli G., Anik A., et al., 2014; Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г., 2017). Также следует отметить, что нормативов ИСЛ у девочек-подростков в научной литературе отсутствуют.

Мы применили этот расчетный показатель как маркер активности лептина в исследуемых группах пациенток. Наиболее высокий ИСЛ выявлен в I группе - 220,4 (302,9; 119,24), превышающий показатели здоровых девочек в 3,65 раза ($p=0,000001$) и показатели II группы – в 5,97 раза ($p=0,000001$). В нашем исследовании во всех группах ИСЛ имел положительную корреляционную связь с уровнем лептина и отрицательную – с показателями рецепторов лептина ($\rho = -0,7$ при $p = 0,041037$), что подтверждало универсальность механизмов регуляции в системе лептин-рецептор у пациенток с различным ИМТ. Примечательно, что статистически обоснованных различий между II и контрольной группами мы не выявили. Именно этот факт позволил нам сделать вывод о том, что данный

показатель может быть лучшим маркером оценки лептинрезистентности, чем лептин или растворимые рецепторы лептина и наиболее точно отражает участие системы лептин-рецептор в патогенезе овариальной дисфункции.

Предполагается, что при повышении уровня лептина выше «критического» уровня, то есть при развитии лептинрезистентности, у девочек-подростков с избыточной массой тела нарушается нормальная активность клеток гранулезы. Представленные выше данные указывают на то, что наиболее точным показателем лептинрезистентности является ИСЛ, то есть процентное соотношение показателей лептина и его растворимых рецепторов. Следовательно, по значениям ИСЛ можно сделать оценку не только метаболического статуса, но и прогнозировать его влияние на функциональное состояние яичников. ИСЛ мы использовали для разработки алгоритма, позволяющего прогнозировать нарушение менструального цикла у подростков с ожирением, а также выбрать оптимальную тактику и оценить эффективность лечения данной категории больных.

Для создания алгоритма мы использовали дихотомическую классификационную модель, называемую дерево решений - CART (Classification and Regression Tree). Для построения классификатора нами использованы показатели, по которым I и II группы имели статистически обоснованные различия – лептин и ИСЛ. По величине данных параметров мы можем принять решение о том, к какому классу (I - олигоменорея; II – регулярный менструальный цикл) принадлежит пациентка.

Нами установлено, что у подростков с регулярным менструальным циклом и избыточной массой тела сывороточный уровень лептина не превышает 27,4 нг/мл ($\leq 27,4$ нг/мл), а $ИСЛ \leq 181,03$. При сочетании ожирения олигоменореи и лептинрезистентности у подростков значения данных показателей становятся выше установленных диагностических порогов. Диагностическая точность данной классификационной модели составляет 94%, чувствительность – 95%, специфичность – 90 %. Под точностью дерева решений понимается отношение

правильно классифицированных объектов к их общему количеству, а под ошибкой – количество неправильно классифицированных объектов.

Если сывороточный уровень лептина выше данного диагностического порога необходимо определить уровень растворимых рецепторов лептина и рассчитать ИСЛ. Значения лептина $\leq 27,4$ нг/мл и ИСЛ $\leq 181,03$ свидетельствуют об отсутствии лептинрезистентности и благоприятном прогнозе восстановления м/цикла. Лечебная тактика оценивается как эффективная и может быть ограничена диетотерапией, физическими нагрузками и изменением образа жизни.

Если значения ИСЛ $>181,03$ – прогноз восстановления менструального цикла – неблагоприятный, проводимое лечение оценивается как неэффективное, что требует проведение углубленного исследования углеводного обмена с расчетом индекса НОМА-IR для выявления ИР. При наличии ИР помимо диетотерапии и физических нагрузок в комплекс лечения необходимо включать медикаментозную терапию – сенситайзеры к инсулину и для коррекции овариальной дисфункции и создания полноценной секреторной трансформации эндометрия - гестагены во 2 фазу м/цикла.

Несфатин-1 - пептид, секретируемый периферическими тканями, центральной и периферической нервной системой. Данный показатель был выбран нами для исследования ввиду того, что имеются сведения о его участии в регуляции энергетического гомеостаза [Zhang Z., 2011, Yang G., 2012], в центральной регуляции репродуктивных процессов [A. Pałasz, 2011]. Распространенность экспрессии Несфатина-1 в тканях эндокринных органов позволяет предположить его участие в регуляции секреции гормонов в качестве вторичного мессенджера [A. Pałasz, 2011]. Отсутствие гормона или рецепторов к нему ведет к неуправляемому потреблению пищи и заканчивается ожирением [Bray G., 2002]. В патогенезе и течении заболеваний человека важная роль отводится активации иммунной системы и системному воспалению. Активация компонентов иммунной системы и развитие иммуновоспалительных процессов обусловлены дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов, которые являются прогностическими маркерами течения и исхода заболевания.

Рассматриваемые нами адипоцитокينات имеют разнонаправленное действие в развитии системной воспалительной реакции жировой ткани. Так, лептин является адипоцитокинем с провоспалительной направленностью, а несфатин-1 – противовоспалительный адипоцитокин, оказывающий антиапоптотический эффект [Tang C.H., 2012]. В ходе исследования нами было выявлено, что наиболее высокий уровень несфатина-1 имели пациентки II группы - в 1,5 раза выше показателей группы контроля ($p=0,005678$) и в 1,1 раза выше показателей I группы ($p=0,044578$), где данный показатель был выше средних контрольных значений в 1,34 раза ($p=0,035432$).

Полученные нами результаты исследования Несфатина-1 не в полной мере согласуются с данными литературы об ассоциированности гиперпродукции данного пептида с формированием СПКЯ [R. Deniz, 2012]. Хотя, следует отметить, что имеющиеся в литературе сведения носят достаточно противоречивый характер. Так, в работе E. Ademoglu с соавт. (2014) приведены результаты, свидетельствующие о повышении Несфатина-1 у пациенток с СПКЯ [Ademoglu E., Gorar S., et al., 2014]. Напротив, в работе E. Binnetoglu, E.Gökhan, с соавт. (2014) указано об отсутствии межгрупповых различий у пациенток, страдающих СПКЯ и группой здоровых женщин, не различающихся по параметрам углеводного обмена, росто-весовым соотношениям и возрасту [Binnetoğlu E., Erbağ G., et al., 2014].

Учитывая, что оба цитокина вырабатываются жировой тканью и имеют анорексигенные свойства, а также то, что несфатин стимулирует секрецию лептина [A. Pałasz et al., 2011], для более наглядного определения дисбаланса данных цитокинов мы определили соотношение между несфатином и лептином в каждой группе пациенток.

Самый низкий показатель был у пациенток I группы – в 2,92 раза ниже, чем в контроле ($p=0,000321$) и в 3,6 раза ниже, чем во II группе ($p=0,000001$), что косвенно указывало на дисбаланс адипоцитокينات с про- и противовоспалительной направленностью со смещением в сторону провоспалительного звена.

В ряде работ установлена определенная корреляционная связь между про- и противовоспалительными цитокинами по способности оказывать нейтрализующее действие друг на друга [Катунина О.Р., Резайкина А.В., 2009].

Если в контрольной группе уровень несфатина имел положительные корреляционные связи с показателями лептина ($\rho = -0,7$, при $p = 0,041037$), то в I и II группах данные корреляции отсутствовали, что свидетельствовало о превалировании лептинового пути в формировании ожирения. Влияние Несфатина-1 на формирование овариальной дисфункции у пациенток I группы подтверждалось отрицательными корреляционными связями с показателями ЛГ ($\rho = -0,74$ при $p = 0,031037$) и ЛГ/ФСГ ($\rho = -0,7$ при $p = 0,041103$).

Провоспалительные цитокины являются основными стимуляторами гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что приводит к увеличению секреции кортизола. Действие провоспалительных цитокинов может непосредственно привести к инсулинрезистентности, дислипидемии, а также к активации эндотелия, следствием чего является сужение сосудов и нарушение системы гемостаза, дисфункция эндотелия, как неотъемлемой части хронического системного воспалительного ответа.

Одним из ключевых провоспалительных цитокинов – медиаторов ИР, является ФНО- α . У пациенток с ожирением I и II групп межгрупповых различий в показателях ФНО- α выявлено не было ($p > 0,05$). При этом уровень растворимых рецепторов ФНО- α во II группе был в 1,2 раза выше, чем в I группе ($p < 0,05$) и в 1,18 раза выше показателей группы контроля ($p < 0,05$).

Наличие полиморфизма генов цитокинов может влиять на уровень продукции цитокина и связаны с восприимчивостью к заболеваниям и / или различными клиническими признаками. Проведенные нами исследования частот генотипов и аллелей ФНО- α не выявили статистически значимых различий в распределении частоты полиморфизмов G308A гена ФНО- α между пациентками I, II и контрольной групп.

Aderka D. et al. (1996) доказали, что растворимые рецепторы оказывают ингибирующий эффект на ФНО- α , даже на уровне концентрации,

обнаруживаемой у здоровых людей, что можно считать защитной реакцией против развития ИР [Aderka D., 1996]. Учитывая повышенный уровень sR1-ФНО- α (p55), можно предположить, что у пациенток II группы sR1-ФНО- α оказывали ингибирующий эффект на активность ФНО- α в прогрессировании ИР, то есть своеобразную субкомпенсацию. Возможно, в дальнейшем, при снижении уровня sR1-ФНО- α , их ингибирующий эффект на ФНО- α уменьшится, что приведет к увеличению выраженности ИР и развитию метаболического синдрома и овариальной дисфункции [Левкович М.А., Андреева В.О., 2013].

Обсуждаются различные причины возрастания концентрации растворимых рецепторов цитокинов в биологических жидкостях. Среди основных – деструкция плазматической мембраны клеток, сопровождающаяся shedding белков [Мельников А.П., 2007; Зима А.П., 2008], оверэкспрессия альтернативно сплайсированных мРНК моноклеарных лейкоцитов, диссоциацию комплексов цитокин-рецептор [Мельников А. П., 2007]. В любом случае, описанная выше «субкомпенсация» ИР и овариальной дисфункции у пациенток 2 группы – состояние временное, нестабильное, требующее тщательного наблюдения и использование описанного выше алгоритма.

Между провоспалительными цитокинами, которые действуют как синергисты, существуют очень сложные взаиморегулирующие отношения. С одной стороны, ФНО- α является индуктором синтеза ИЛ-6, но с другой стороны, ИЛ-6, воздействуя на гипоталамо-гипофизарную систему, приводит к усилению продукции кортизола, ингибирующего экспрессию как гена ИЛ-6, так и гены других провоспалительных цитокинов. У пациенток основной группы на взаиморегулирующие отношения данных цитокинов указывают установленные нами прямые корреляционные связи между ФНО- α и ИЛ-6 ($\rho = 0,5$ при $p = 0,041103$) и sR1-ФНО- α и ИЛ-6 ($\rho = 0,53$ при $p = 0,041103$).

По многообразию клеточных источников продукции и мишеней биологического действия, ИЛ-6 является одним из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа и развитии воспалительной реакции. В нашей работе уровень ИЛ-6 оказался статистически значимо выше в

обеих группах девочек-подростков с ожирением по сравнению с контролем – в 7,1 ($p=0,007015$) и 2,9 раз соответственно ($p=0,026135$). Однако, его повышение было максимальным у пациенток I группы (в 1,52 раза выше, чем во 2 группе, $p=0,032613$), что согласуется с исследованиями, обсуждающими статус этого цитокина как биомаркера воспалительной реакции при ожирении. Высокое содержание ИЛ-6 позволяет привлечь во внимание его участие в механизмах пролиферативного воспаления на системном уровне, что проявлялось у наших пациенток (I группы) в виде олиго-аменореи. Корреляционная взаимосвязь уровня ИЛ-6, ФНО- α и sR1-ФНО- α указывает на содружественное взаимодействие провоспалительных медиаторов в развитии репродуктивных нарушений при ожирении [Левкович М.А., Андреева В.О. 2014].

Полученные корреляционные связи между ИЛ-6, ФНО- α и показателями углеводного обмена в I группе согласуются с представлениями о способностях исследуемых адипоцитокинов усиливать нарушения углеводного обмена и инсулинорезистентность на фоне ожирения.

Увеличение сывороточного содержания ИЛ-6, ФНО- α и лептина в двух группах пациенток с ожирением, по-видимому, является отражением универсального механизма иммуновоспалительной реакции жировой ткани.

В результате проведенного исследования нами установлен разнонаправленный характер секреции адипоцитокинов у подростков с ожирением I и II групп. При сформировавшейся овариальной дисфункции на фоне ожирения преобладала продукция адипоцитокинов с провоспалительной направленностью - ИЛ-6, ФНО- α , лептина, что способствует прогрессированию инсулинрезистентности, дислипидемии, активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и гиперандрогении. При неосложненной форме ожирения происходит увеличение продукции противовоспалительного адипоцитокина Несфатина-1.

Профиль экспрессии рецепторов (TLR) является центральным для регулирования провоспалительных реакций. Дисбаланс в экспрессии TLR может приводить к различным типам воспалительных заболеваний. Кроме того,

динамическое регулирование воспалительной активности и связанное с этим нарушение синтеза цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови у пациенток, страдающих ожирением, остается мало изученным. До сих пор остается неизвестным, влияют ли изменения экспрессии TLR-2, TLR-4 и TLR-6 и связанные с ними провоспалительные цитокины на системное воспаление, которое вызывает индукцию ИР. Поэтому мы определили изменения экспрессии TLR-2, TLR-4 и TLR-6 на моноцитах у девочек-подростков исследуемых групп.

В группе I уровни экспрессии TLR-2 (CD14+CD282+) и TLR-6 (CD14+CD286+) превышали показатели II группы и контроля ($p < 0,05$).

При анализе уровня экспрессии TLR-4 (CD14+CD284+), мы обнаружили, что показатели I и II групп превышали таковые в контрольной группе в 2,4 и 1,7 раз соответственно ($p < 0,05$).

Наши результаты согласуются с данными O. Poulain-Godefroy (2010) [Poulain-Godefroy O., et al., 2010] о том, что избыточная экспрессия TLR-2 и TLR-4 приводит к синтезу провоспалительных цитокинов и хемокинов формированию резистентности к инсулину у лиц с ожирением, и нарушению менструального цикла. Результаты корреляционного анализа выявили ассоциативную взаимосвязь между показателями TLR-2 и уровнем Ts ($\rho = 0,62$, $p = 0,005481$), а также TLR-2 и НОМА IR ($\rho = 0,52$, $p = 0,007454$) у пациенток I группы.

Полиморфизм генов, кодирующих экспрессию факторов неспецифической резистентности (TLR-рецепторов) приводит к изменению его функций, и в свою очередь, к нарушению иммунных реакций организма. В этой связи актуальным становится поиск маркеров развития овариальной дисфункции у девочек подростков с ожирением среди аллелей генов TLR-рецепторов.

Установлено, что в I группе по сравнению с контрольной и 2 группой частота генотипа Asp/ Asp гена TLR-4 встречалась в 1,6 и 1,5 раз реже, соответственно. Кроме того, частота аллеля Asp в этой группе была достоверно ниже, чем в контрольной группе, а аллеля Gly – достоверно выше, чем в контрольной и 2 группе.

Таким образом, у носителей аллеля Gly гена TLR-4 риск развития инсулинорезистентности и нарушений менструального цикла выше, а генотип Asp/Asp является протективным, что способствует благоприятному течению заболевания. Таким образом, аллельные варианты гена TLR-4 в точках полиморфизма Asp299Gly – могут являться генетическими маркерами риска формирования овариальной дисфункции у девочек подростков с ожирением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на имеющиеся научные работы по проблеме влияния ожирения на формирование и течение овариальной дисфункции, ряд вопросов остается недостаточно освещенным, что определило наш интерес к дальнейшему изучению данной проблемы. Наша научная гипотеза состояла в том, что в патогенезе олигоменореи у подростков с ожирением важную роль играет не только масса жировой ткани, но и феномен «воспаления жировой ткани» - неадекватная активация сигнальных путей TLR, приводящая к дисбалансу секреции адипокинов, нарушающих чувствительность к инсулину и формированию инсулинрезистентности – ключевого звена овариальной дисфункции.

Результаты данного исследования свидетельствуют об участии цитокинового звена иммунной системы в патогенезе и клиническом течении овариальной дисфункции на фоне ожирения. Прежде всего, показана сопряженность между формированием овариальной дисфункции на фоне ожирения и разнонаправленным характером секреции адипоцитокинов: повышением уровня ИЛ-6, ФНО- α , лептина и снижением сывороточного содержания растворимых рецепторов лептина и показателей Несфатина-1. Дисбаланс адипоцитокинов с про- и противовоспалительной направленностью со смещением в сторону провоспалительного звена, способствует прогрессированию инсулинрезистентности, дислипидемии, активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и гиперандрогении. Кроме этого, нами установлена взаимосвязь уровня экспрессии Толл-подобных рецепторов (TLR-2, TLR-6) на моноцитах периферической крови с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, формированием инсулинрезистентности и яичниковой гиперандрогенией.

Определены маркеры риска формирования овариальной дисфункции у девочек подростков с ожирением. Разработанные прогностические критерии риска формирования овариальной дисфункции у подростков с ожирением и оценки эффективности проводимой терапии помогут оптимизировать тактику ведения данной категории больных.

ВЫВОДЫ

1. Факторами predisпозиции формирования овариальной дисфункции у подростков с ожирением можно считать: манифестацию ожирения в препубертатном периоде жизни: рассчитанное ОШ = 2,5 (95% ДИ 1,7–3,3; $p=0,0001$); раннее менархе: рассчитанное ОШ = 6,2 (95% ДИ 3,1-7,4; $p=0,0001$); ожирение у отца: рассчитанное ОШ=4,4 (95% ДИ=1,1-8,4; $p=0,014230$); СПКЯ у матери: рассчитанное ОШ = 4,8 (95% ДИ=1,4- 5,4; $p=0,001$); сахарный диабет 2 типа у матери: рассчитанное ОШ =2,7 (95% ДИ=1,3-3,4; $p=0,003691$).

2. В формировании овариальной дисфункции у подростков с ожирением наиболее значимую роль играет дисбаланс продукции адипоцитокинов с про- и противовоспалительной направленностью со смещением в сторону провоспалительного звена, что подтверждено результатами нашего исследования - снижение соотношения несфатин/лептин в 2,92 раза по сравнению со здоровыми девочками ($p=0,000321$) и в 3,6 раза по сравнению с девочками, страдающими ожирением, но с регулярным менструальным циклом ($p=0,000001$), достоверное повышение сывороточного содержания IL-6 – в 7,1 и в 1,52 раза ($p=0,007015$ и $p=0,032613$) – соответственно, лептина - в 4,9 и 1,8 раза соответственно ($p=0,000001$ и $p=0,000021$) при сниженных показателях его рецепторов - в 1,3 раза ($p=0,000034$) и в 1,24 раза ($p=0,001038$) соответственно, а также снижение уровня растворимых рецепторов ФНО- α – в 1,18 ($p=0,043889$) и 1,2 раза ($p=0,025535$) – соответственно. Выявленный дисбаланс способствует прогрессированию инсулинрезистентности, активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, гиперандрогении и формированию стойких нарушений менструального цикла.

3. У подростков с олигоменореей и ожирением активация врожденной иммунной системы в виде избыточной экспрессии TLR-2 и TLR-6, достоверно превышающей показатели здоровых девочек и пациенток, страдающих ожирением, но с регулярным менструальным циклом - в 1,4 и 1,5 раз соответственно ($p<0,05$), ассоциирована с гиперпродукцией провоспалительных

цитокинов, формированием инсулинрезистентности и яичниковой гиперандрогенией, на что указывают результаты корреляционного анализа, выявившие взаимосвязь между показателями TLR-2 и уровнем Ts ($\rho = 0,62$, $p = 0,005481$), а также TLR-2 и НОМА IR ($\rho = 0,52$, $p = 0,007454$).

4. Носители аллеля Gly гена TLR-4 имеют высокий риск развития инсулинрезистентности и нарушений менструального цикла, а генотип Asp/Asp является протективным, так как его встречаемость у пациенток с ожирением и олигоменореей ниже, чем у здоровых девочек и пациенток с ожирением и регулярным менструальным циклом (в 1,6 и 1,5 раз реже, соответственно - односторонний критерий Фишера $P = 0,017$ при $\alpha = 0,05$ и $P = 0,02$, соответственно). Аллельные варианты гена TLR-4 в точках полиморфизма Asp299Gly – могут являться генетическими маркерами риска формирования овариальной дисфункции у девочек подростков с ожирением.

5. Алгоритм обследования данной категории больных должен включать установленные прогностических критерии формирования овариальной дисфункции - исследование сывороточного содержания лептина и его растворимых рецепторов с расчетом индекса свободного лептина. Значения лептина $\leq 27,4$ нг/мл и ИСЛ $\leq 181,03$ свидетельствуют об отсутствии лептинрезистентности и благоприятном прогнозе восстановления м/цикла. При значениях ИСЛ $> 181,03$ – прогноз восстановления менструального цикла – неблагоприятный, что требует проведения дополнительных лечебно-диагностических мероприятий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью прогноза формирования овариальной дисфункции у подростков с ожирением и оценки эффективности проводимой терапии необходимо исследовать сывороточное содержание лептина и его растворимых рецепторов. Значения лептина $\leq 27,4$ нг/мл и ИСЛ $\leq 181,03$ свидетельствуют об отсутствии лептинрезистентности и благоприятном прогнозе восстановления м/цикла. Если значения ИСЛ $> 181,03$ – прогноз восстановления менструального цикла – неблагоприятный, проводимое лечение оценивается как неэффективное, что требует проведение углубленного исследования углеводного обмена с расчетом индекса НОМА-IR для выявления ИР.

2. Для диспансерного наблюдения у гинеколога, с целью профилактики овариальной дисфункции, необходимо выделить целевые группы девочек с учетом следующих значимых факторов риска:

- 1) манифестация ожирения в препубертатном периоде жизни;
- 2) раннее менархе;
- 3) ожирение у отца;
- 4) СПКЯ у матери;
- 5) сахарный диабет 2 типа у матери.

Перспективы развития темы

Имеются противоречия в результатах исследований различных авторов о влиянии нарушения секреции гормонов жировой ткани на метаболические процессы и на риск развития овариальной дисфункции у подростков с ожирением. В связи с этим, дальнейшее изучение роли асептического воспаления жировой ткани в генезе олигоменореи и механизмов влияния адипоцитокинов на формирование овариальной дисфункции при ожирении может помочь в разработке новых подходов к терапии данной категории пациенток.

Приложение № 1

Размеры матки и яичников у здоровых девочек в зависимости от стадии полового развития, по данным ультразвукографии [Кулаков В.И., Богданова Е.А., 2005].

Стадия	Объем матки (мм)	Объем яичника (мм)
I	0,5—1,5	0,2—0,9
II	1,5—3,0	0,9—1,5
III	3,0—10,0	1,5—2,5
IV	10,0—30,0	2,5—3,0
V	30,0—80,0	3,0—10,0

Приложение № 2

Нормативы гормональных показателей при исследовании методом ИФА (по данным лабораторного отдела РНИИАП)

Гормоны	Единицы измерения	1 фаза цикла
Лютеинизирующий (ЛГ)	мМЕ/л	1,1 – 8,7
Фолликулостимулирующий (ФСГ)	мМЕ/л	1,8 – 11,3
Пролактин	мМЕ/л	67 -726
Эстрадиол (Э ₂)	пг/мл	30 – 120
Тестостерон (Тс)	нг/мл	0,1 – 1,2
Прогестерон (Pg)	нмоль/л	1,3 - 3,4
17-гидроксипрогестерон (17-ГОП)	нг/мл	0,4 – 1,02
Адренокортикотропный (АКТГ)	нг/мл	8,3 – 57,8
Кортизол (Cort)	нмоль/л	150 - 660
Тиреотропный (ТТГ)	мМЕ/л	0,23 – 3,4
Трийодтиронин свободная форма (Т ₃ св.)	нг/мл	1,4 – 4,2
Тироксин свободная форма (Т ₄ св.)	нмоль/л	10 - 25
Антитела к тиреопероксидазе (Ат к ТПО)	мкг/мл	0 - 60

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	Артериальная гипертензия
АИТ	Аутоиммунный тиреоидит
АКТГ	Адренокортикотропный гормон
АМГ	Антимюллеров гормон
Ат	Антитела
ВДКН	Врожденная дисфункция коры надпочечников
ГА	Гиперандрогения
ГнРГ	Гонадотропин-рилизинг-гормон
ДГЭА-с	Дегидроэпиандростерона-сульфат
ДИ	Доверительный интервал
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ДНТЗ	Диффузный нетоксический зоб
ИМТ	Индекс массы тела
ИР	Инсулинрезистентность
ИРИ	Иммунореактивный инсулин
ИСЛ	Индекс свободного лептина
ИФ	Интерферон
ИФА	Иммунноферментный анализ
КОЕ	Колониеобразующие единицы
КОК	Комбинированные оральные контрацептивы
ЛГ	Лютеинизирующий гормон
МКБ-10	Международная классификация болезней 10 пересмотра
НГЯ	Нормогонадотропная гипофункция яичников
ОРВИ	Острая респираторно-вирусная инфекция
ОШ	Отношение шансов
ПТТГ	Пероральный тест толерантности к глюкозе
СД2	Сахарный диабет 2 типа
СПКЯ	Синдром поликистозных яичников
Тс	(Ts) Тестостерон

ТСГ	Тиреоидсвязывающий глобулин
ТТГ	Тиреотропный гормон
T _{3св}	Трийодтиронин свободный
T _{4св}	Тироксин свободный
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ФНО-α	Фактор некроза опухоли – альфа
ФСГ	Фолликулостимулирующий гормон
Э ₂	Эстрадиол
Э ₃	Эстриол
17-ГОП	17-гидроксипрогестерон
A	Аденин
CD	Кластеры дифференцировки
Cort	Кортизол
G	Гуанин
HLA	Human Leucocyte Antigens
НОМА-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – математическая гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину
Ig	Иммуноглобулин
IL	Интерлейкин
NK	Natural killer cells
Prol	Пролактин
Ph	Кислотность
Pg	Прогестерон
sR	Растворимые рецепторы
Ser	Серин
Th	Т-хелперы
TLR	Толл-рецепторы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров, А.А. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков / А.А. Александров, В.А. Петеркова. – М.: Практика, 2015. – 136 с.
2. Альферович, Е.Н. Возможности прогнозирования патологии тиреоидной и репродуктивной систем у девочек-подростков / Е.Н. Альферович, Л.В. Грак, Н.В. Кокорина // Экологический вестник. – 2017. – №2. – С. 75-79.
3. Андреева, В.О. Влияние массы тела на формирование ранней репродуктивной патологии у девочек-подростков / В.О. Андреева, В.А. Линде, М.А. Левкович [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – №2. – С. 26-27.
4. Андреева, В.О. Психопатологические нарушения в генезе олигоменореи у подростков с ожирением / В.О. Андреева, В.Г. Заика, Н.В. Ткаченко, Л.М. Лев // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2017. – №2-3. – С. 63-72.
5. Андреева, В.О. Роль адипоцитокинов и их рецепторов в формировании овариальной дисфункции у девочек-подростков с ожирением / В.О. Андреева, К.Э. Хошаби, С.С. Андреева, А.В. Аперян // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2018. – Т. 14, №4. – С. 14-22.
6. Андреева, В.О. Роль лептина в патогенезе репродуктивных расстройств у девушек-подростков с синдромом нервной анорексии / В.О. Андреева // Общая реаниматология. – 2007. – Т. 3, №4. – С. 98-101.
7. Андреева, В.О. Тактика ведения девочек-подростков с дисфункцией яичников и избыточной массой тела / В.О. Андреева, Л. Ю. Шабанова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2011. – №1. – С. 26-35.
8. Антипина, Н.Н. Состояние репродуктивной системы у девочек и женщин с нарушением менструальной функции (МФ) на фоне хронического тонзиллита (ХТ): дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.01 / Антипина Нэлли Николаевна. – М., 2004. – 296 с.
9. Байракова, Ю.В. Роль полиморфизмов генов интерлейкина-6, С-реактивного белка и Р-селектина в развитии неврологических осложнений после коронарного

шунтирования / Ю.В. Байракова, Я.В. Казачек, А.В. Понасенко // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 6, №6. – С. 24-27.

10. Баранов, А.А. Сохранение и укрепление здоровья подростков — залог стабильного развития общества и государства (состояние проблемы) / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, А.Г. Ильин // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т. 69, №5-6. – С. 65-70.

11. Баранов, С.Н. Регуляция экспрессии гормона лептина / С.Н. Баранов, М.М. Киселева // Интерактивная наука. – 2017. – №11. – С. 31-32.

12. Белоусова, О.Н. Молекулярные и генетические механизмы патогенеза сахарного диабета 2 типа / О.Н. Белоусова, С.С. Сиротина, Т.И. Якунченко, Н.И. Жернакова // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2015. – №16(213). – Вып. 31. – С. 12-19.

13. Билим, М.В. Клиническое значение эндокринно-иммунных нарушений в генезе олигоменореи у девочек-подростков с ожирением: дис ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Билим Марина Вадимовна. – М., 2015. – 185 с.

14. Богослав, Ю.П. Некоторые особенности репродуктивного здоровья у девочек и девушек с ожирением / Ю.П. Богослав, А.В. Чайка // Медико-социальные проблемы семьи. – 2005. – Т. 10, №3-4. – С. 57-61.

15. Боярский, К.Ю. Молекулярные процессы фолликулогенеза. От овуляции до формирования желтого тела (обзор литературы) / К.Ю. Боярский, Е.И. Кахиани // Проблемы репродукции. 2018. – Т. 24, №2. – С. 9-22.

16. Буканова, С.В. Тиреоидный статус и функциональное состояние репродуктивной системы у детей и подростков, проживающих в условиях промышленного мегаполиса с умеренно-легким дефицитом йода: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.03 / Буканова Светлана Владимировна. – М., 2005. – 23 с.

17. Василенко, М.А. Особенности продукции химерина у больных ожирением с различным состоянием углеводного обмена / М.А. Василенко, Е.В. Кириенкова, Д.А. Скуратовская [и др.] // Биомедицинская химия. – 2017. – Т. 63, №6. – С. 582-590.

18. Васюкова, О.В. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков / О.В. Васюкова, И.А. Конь, З.Г. Ларионова [и др.] / под ред. А.А. Александрова, В.А. Петерковой; Российская ассоц. эндокринологов, Российское о-во по профилактике неинфекционных заболеваний, Ассоц. детских кардиологов России. – М.: Практика, 2015. – 135 с.
19. Вікторів, О.П. Клінічна фармакологія: головні етапи в світі та в Україні / О.П. Вікторів // Рациональна фармакотерапія. – 2011. – №3(20). – С. 5-16.
20. ВОЗ. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень № 311. Январь 2015 г. // Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ): официальный сайт. – Женева, 2018. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>
21. Вторушина, В.В. Цитокиновый профиль периферической крови при синдроме поликистозных яичников у пациенток подросткового возраста на фоне инсулинорезистентности / В.В. Вторушина, Е.П. Хащенко, Е.В. Уварова, М.Ю. Высоких // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – №2. – С. 63-64.
22. Гинзбург, М.М. Ожирение и метаболический синдром. Влияние на состояние здоровья, профилактика и лечение / М.М. Гинзбург. – М.: Эксмо, 2009.
23. Гинзбург, М.М. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение / М.М. Гинзбург, Н.Н. Крюков. – М.: Медпрактика-М, 2002. – 128 с.
24. Гиппократ, Г. Сочинения в 3 томах / Г. Гиппократ. – М.: Т8RUGRAM. – 2015. – 368 с.
25. Горбатенко, Н.В. Современные пути восстановления репродуктивной функции у женщин с ожирением / Н.В. Горбатенко, М.Б. Фишман, В.Ф. Беженарь // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. – 2017. – Т. 24, № 2. – С. 23-30.
26. Гордеева, Е.К. Изменение цитокинового статуса при стабильной стенокардии напряжения / Е.К. Гордеева, А.Х. Каде // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – №1. – С. 15-21.

27. Гостев, Р.Г. Здоровье нации - определяющий фактор сбережения народа российской федерации (нормативно-правовая основа) / Р.Г. Гостев, С.Р. Гостева // Культура физическая и здоровье. – 2012. – №3(39). – С. 24-33.
28. Гостева, С.Р. Модернизация и устойчивое развитие Российской Федерации / С.Р. Гостева // Право и государство: теория и практика. – 2012. – №12. – С. 125-132.
29. Громова, В.А. Применение низкодозированных форм эстроген-гестагенных препаратов у женщин с диффузно-узловым нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом / В.А. Громова, Н.В. Ворохобина, О.Ф. Малыгина, А.В. Кузнецова // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Т. 7, №1. – С. 40-45.
30. Груздева, О.В. Инсулинорезистентность при инфаркте миокарда: клиничко-патофизиологические закономерности, подходы к оптимизации ранней диагностики и терапии статинами: дис. ...д-ра мед. наук: 14.03.03; 14.01.05 / Груздева Ольга Викторовна. – Кемерово, 2014. – 261 с.
31. Груздева, О.В. Роль свободных жирных кислот в развитии клинических осложнений атеросклероза / О.В. Груздева, О.Л. Барбараш, Е.И. Паличева [и др.] // Атеросклероз. – 2011. – № 1. – С. 19-25.
32. Груздева, О.В. Цитокиновый профиль при висцеральном ожирении и неблагоприятный кардиоваскулярный прогноз инфаркта миокарда / О.В. Груздева, О.Е. Акбашева, В.Г. Матвеева [и др.] // Медицинская иммунология. – 2015. – №3. – С. 17-26.
33. Данькова, И.В. Овариальный резерв у девочек-подростков, родившихся с задержкой внутриутробного роста / И.В. Данькова, О.А. Мелкозерова, С.В. Гончарова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – № 3. – С. 39-43.
34. Дедов, И.И. Справочник детского эндокринолога / И.И. Дедов, В.А. Петеркова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Литтерра, 2014. – 496 с.

35. Дедов, И.И. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. – М.: Практика, 2014. – 442 с.
36. Дедов, И.И. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты: рук-во для врачей / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М.: МИА, 2004. – 316 с.
37. Драпкина, О.М. Активация симпатической нервной системы при ожирении. Как повлиять на энергетический гомеостаз? / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева, В.Т. Ивашкин // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, №2. – С. 102-107.
38. Дунаев, П.Д. Свойства и роль фактора некроза опухолей альфа в патогенезе ВИЧ-инфекции / П.Д. Дунаев, С.В. Бойчук, И.Г. Мустафин // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, №2. – С. 290-293.
39. Зернюк, А.Д. Анализ гинекологической заболеваемости у девочек, страдающих хроническими декомпенсированными экстрагенитальными заболеваниями / А.Д. Зернюк, Ю.А. Гуркин, А.Ю. Поликарпова [и др.] // Педиатр. – 2015. – Т. 6, №2. – С. 25-31.
40. Зима, А.П. Дисбаланс продукции и рецепции IL2 и IL4 при длительной антигенемии вируса клещевого энцефалита / А.П. Зима, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий [и др.] // Медицинская иммунология. – 2008. – №4-5. – С. 389-396.
41. Иевлева, К.Д. Метаболизм и ожирение: вклад гена рецептора лептина / К.Д. Иевлева, Т.А. Баирова, Л.В. Рычкова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – Т. 2, №5. – Ч. 1. – С. 56-62.
42. Йен, С.С. Репродуктивная эндокринология / С.С. Йен, Р.Б. Джаффе. – М., 1998. – Т. 1. – 432 с.
43. Катунина, О.Р. Провоспалительные цитокины ИЛ-1 и ФНО- α в очагах пораженной кожи больных псориазом / О.Р. Катунина, А.В. Резайкина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 4. – С. 25-30.
44. Катунина, О.Р. Современные представления об участии кожи в иммунных процессах / О.Р. Катунина, А.В. Резайкина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – №2. – С. 39-46.

45. Катунина, О.Р. Толл-подобные рецепторы — возможная молекулярная мишень для биологической терапии псориаза / О.Р. Катунина, А.В. Резайкина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – №3. – С. 55-57.
46. Катунина, О.Р. Функции Toll – подобных рецепторов как компонента врожденного иммунитета и их участие в патогенезе дерматозов различной этиологии / О.Р. Катунина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 2. – С. 18-25.
47. Кириенкова, Е.В. Новые патогенетические факторы в формировании метаболического воспаления / Е.В. Кириенкова, М.А. Василенко, Д.А. Скуратовская [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9(18), №3. – С. 283-297.
48. Киричевская, О.А. Фактор некроза опухоли и его растворимые рецепторы при ревматических заболеваниях: клиническое и патогенетическое значение / О.А. Киричевская, Н.Г. Клюквина, Е.Н. Александрова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2005. – №2. – С. 43-46.
49. Кобец, Т.В. Влияние перинатальных, постнатальных и наследственных факторов на возникновение избыточной массы тела и развитие ожирения у детей и подростков / Т.В. Кобец, В.В. Яковенко // Клінічна педіатрія. – 2012. – №8(43). – С. 23-27.
50. Ковалева, Ю.В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин / Ю.В. Ковалева // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21, №4. – С. 356-370.
51. Коколина, В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков / В.Ф. Коколина. – М.: МИА, 1998. – 287 с.
52. Косыгина, А.В. Адипоцитокينات в научной и клинической практике / А.В. Косыгина // Ожирение и метаболизм. – 2011. – №1. – С. 32-39.
53. Красильникова, Е.И. Адипозопатия – ключевое звено развития состояния инсулинорезистентности / Е.И. Красильникова, Я.В. Благосклонная, А.А. Быстрова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, №2. – С. 164-176.
54. Красильникова, Е.И. Роль адипозопатии в механизмах развития состояния инсулинорезистентности / Е.И. Красильникова, Я.В. Благосклонная, А.А. Быстрова // Справочник поликлинического врача. – 2012. – №6. – С. 12-17.

55. Кузнецов, А.П. Адаптация секреторной функции желудка и поджелудочной железы к высокому уровню повседневной двигательной активности / А.П. Кузнецов, Л.Н. Смелышева // *Фундаментальные и прикладные аспекты физиологии пищеварения и питания: Всерос. симп. с междунар. участием, посвящ. 90-летию со дня рождения акад. А. М. Уголева.* – СПб., 2016. – С. 61-63.

56. Кулаков, В.И. Руководство по гинекологии детей и подростков / В.И. Кулаков, Е.А. Богданова. – М.: Триада-Х, 2005. – 332 с.

57. Левкович, М.А. Новые иммунологические аспекты инсулинорезистентности при ожирении у девочек-подростков / М.А. Левкович, В.О. Андреева, В.А. Линде [и др.] // *Журнал фундаментальной медицины и биологии.* – 2014. – №4. – С. 4-9.

58. Левкович, М.А. Новые иммунологические аспекты инсулинорезистентности при ожирении у девочек-подростков (аналитический обзор) / М.А. Левкович, В.О. Андреева, В.А. Линде [и др.] // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* – 2015. – №1. – С. 58-66.

59. Левкович, М.А. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии нарушений менструальной функции у девочек-подростков с ожирением / М.А. Левкович, В.О. Андреева, В.А. Линде [и др.] // *Медицинская иммунология.* – 2015. – Т. 17, №5. – С. 272.

60. Левкович, М.А. Роль факторов врожденной иммунной системы в генезе олигоменореи при ожирении у девочек-подростков / М.А. Левкович, В.О. Андреева, М.В. Билим // *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки.* – 2014. – №4. – С. 86-91.

61. Лещенко, Д.В. Диетически индуцированные животные модели метаболического синдрома (обзор литературы) / Д.В. Лещенко, Н.В. Костюк, М.Б. Белякова [и др.] // *Верхневолжский медицинский журнал.* – 2015. – Т. 14, Вып. 2. – С. 34-39.

62. Мельников, А.П. Нарушение продукции и рецепции фактора некроза опухолей альфа у больных параноидной шизофренией / А.П. Мельников,

Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2007. – №6(128). – С. 34-43.

63. Михайлин, Е.С. Беременность и роды у несовершеннолетних: клиника, принципы ведения, правовые последствия / Е.С. Михайлин. – М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2015. – 124 с.

64. Михайлин, Е.С. Особенности репродуктивного здоровья современных девушек-подростков (обзор литературы) / Е.С. Михайлин, Л.А. Иванова, А.Г. Савицкий, И.В. Берлев // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – №2. – С. 63-72.

65. Михайлин, Е.С. Распространенность ожирения у беременеющих девочек-подростков / Е.С. Михайлин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. LXIV, Спец.вып. – С. 65.

66. Наймушина, Е.С. Факторы риска формирования метаболического синдрома у подростков в зависимости от сроков манифестации ожирения / Е.С. Наймушина, Т.А. Червинских, М.Б. Колесникова // Вопросы детской диетологии . – 2014 . – №3 . – С. 24-28.

67. Наймушина, Е.С. Физическая активность подростков с первичным ожирением / Е.С. Наймушина, М.Б. Колесникова, Л.Ф. Молчанова // ЛФК и массаж. – 2016. – №1. – С. 30-34.

68. Наймушина, Е.С. Эффективность обучения подростков с метаболическим синдромом в комплексной программе реабилитации / Е.С. Наймушина, Т.А. Червинских [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2012. – Т. 10, №6. – С. 53-56.

69. 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.

70. 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: сб. статей. – СПб., 2018. – С. 271-283.

71. Отт, А.В. Значение лептинорезистентности в развитии различных метаболических фенотипов ожирения / А.В. Отт, Г.А. Чумакова, Н.Г. Веселовска // Российский кардиологический журнал. – 2016. – №4 (132). – С. 14-18.
72. Пальцев, М.А. Ожирение: молекулярные механизмы и оптимизация таргетной терапии / М.А. Пальцев, И.М. Кветной, А.Н. Ильницкий [и др.] // Молекулярная медицина. – 2013. – № 2. – С. 3-12.
73. Пальцев, М.А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии: учебник для студентов медицинских вузов / М.А. Пальцев, И.М. Кветной. – М.: Шико, 2014. – 748 с.
74. Панкрушина, А.Н. Лептин: новые перспективы и подходы к коррекции ожирения / А.Н. Панкрушина, К.Ю. Толстых // Вестник ТвГУ. Сер.: Биология и экология. – 2008. – №10. – С. 91-97.
75. Парахонский, А.П. Общая патология / А.П. Парахонский. – Краснодарский муниципальный мед. ин-т высшего сестринского образования. – Краснодар: КММИВСО, 2007. – 104 с.
76. Парахонский, А.П. Роль интерлейкина-6 в развитии инсулинорезистентности / А.П. Парахонский // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 1. – С. 105-106.
77. Петеркова, В.А. К вопросу о новой классификации ожирения у детей и подростков / В.А. Петеркова, О.В. Васюкова // Проблемы эндокринологии. – 2015. – № 2. – С. 39-43.
78. Петри, А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин. Пер. с англ. В.П. Леонова // М.: ГЭОТАР-МЕД. - 2003. - 144 с.
79. Петунина, Н.А. Гормоны жировой ткани и их роль в нарушении репродуктивной функции у женщин с ожирением / Н.А. Петунина, И.О. Макаров, Л.В. Трухина [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2011. – №11. – С. 9-14.
80. Пухальский, А.Л. Иммунологические нарушения и когнитивный дефицит при стрессе и физиологическом старении Часть I: патогенез и факторы риска / А.Л. Пухальский, Г.В. Шмарина, В.А. Алёшкин // Вестник РАМН. – 2014. – №5-6. – С. 14-22.

81. Рухинин, А.Ю. Современные подходы к лечению ожирения / А.Ю. Рухинин // Лечащий врач. – 2006. – №2. – С. 20.
82. Рязанцева, Е.М. Роль гиперлептинемии, инсулинорезистентности и гиперэстрогенемии в развитии овариальной недостаточности у женщин с ожирением / Е.М. Рязанцева, В.В. Потин, М.А. Тарасова, Е.В. Мишарина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. LXV, Вып. 5. – С. 56-63.
83. Самородская, И.В. Врожденные пороки сердца у взрослых: эпидемиология и организация медицинской помощи / И.В. Самородская, С.К. Абдулкасумова // Здоровоохранени. – 2009. – №6. – С. 34-42.
84. Самородская, И.В. Ожирение: оценка и тактика ведения / И.В. Самородская. – СПб.: СпецЛит, 2016. – 103 с.
85. Симбирцев, А.С. Иммуноцитохимический анализ продукции интерлейкина-1 β моноцитами человека / А.С. Симбирцев, В.Г. Конусова, С.А. Кетлинский // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1991. – №9. – С. 278-280.
86. Симбирцев, А.С. Биология семейства интерлейкина-1 человека / А.С. Симбирцев // Иммунология. – 1998. – №3. – С. 9-17.
87. Симбирцев, А.С. Интерлейкин-8 и другие хемокины / А.С. Симбирцев // Иммунология. – 1999. – №4. – С. 9-14.
88. Симбирцев, А.С. Роль полиморфизма генов цитокинов в регуляции воспаления и иммунитета / А.С. Симбирцев, А.Ю. Громова, А.В. Рыдловская // Медицинский академический журнал. – 2006. – Т. 6, №1. – С. 144-149.
89. Симбирцев, А.С. Цитокины новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – №1. – С. 9-16.
90. Симбирцев, А.С. Сфера применения рекомбинантного интерлейкина-1 β при лечении больных с иммунодефицитными состояниями при травме и сепсисе / А.С. Симбирцев, А.М. Попович // Анестезиология и реаниматология. – 1996. – №4. – С. 76-78.

91. Симонова, Т.О. Влияние стресса на показатели половых гормонов и лептина у студенток вуза Текст научной статьи по специальности «Медицина и здравоохранение» / Т.О. Симонова, М.М. Киселева, Л.Н. Смелышева, Е.В. Захаров // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2017. – №3(203). – С. 85-89.
92. Смелышева, Л.Н. Модуляция значений лептина и инсулина в условиях эмоционального напряжения / Л.Н. Смелышева, А. П. Кузнецов, О.А. Архипова [и др.] // Вестник Курганского государственного университета. Сер.: Физиология, психология и медицина. – 2016. – №2 (41). – С. 23-26.
93. Смирнова, Е.Н. Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом / Е.Н. Смирнова, С.Г. Шулькина // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, №1. – С. 30-34.
94. Смит, А. Исследование о природе и причинах богатства народов / А. Смит. — М.: Эксмо, 2016. – 1056 с.
95. Статова, А.В. Факторы риска развития и оптимизация лечения ожирения у детей Краснодарского края: дис. ... канд. мед. наук / Статова Анастасия Васильевна. – Краснодар, 2018. – 169 с.
96. Сташкевич, Д.С. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения: учебное пособие / Д.С. Сташкевич, Ю.Ю. Филиппова, А.Л. Бурмистрова. – Челябинск: Цицеро, 2016. – 82 с.
97. Сундукова, Е.Л. Влияние лептина на клинико-метаболические процессы организма, развитие ожирения и синдрома инсулинорезистентности / Е.Л. Сундукова, Н.Н. Миняйлова, Ю.И. Ровда // Мать и дитя в Кузбассе. – 2008. – №1(32). – С. 17-22.
98. Творогова, М.Г. Инсулинорезистентность и методы её диагностики / М.Г. Творогова, К.Н. Яськова, И.Е. Чазова // Лабораторная медицина. – 2003. – №6. – С. 48-52.

99. Уварова, Е.В. Детская и подростковая гинекология. Руководство для врачей / Е.В. Уварова. – М.: Литтерра. - 2009. – 238 с.
100. Уварова, Е.В. Олигоменорея. Симптом или болезнь? / Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2012. – №5. – С. 86-90.
101. Уварова, Е.В. Профилактика нарушений репродуктивного здоровья детей и подростков / Е.В. Уварова, Д.И. Тарусин, В.Р. Кучма [и др.] // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. – 2018. – № 2. – С. 45-62.
102. Умаров, Т.А. Актуальные проблемы здоровья подростков/ Т.А. Умаров, И.С. Бандаев //Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2019. – Том IX. - № 2. – С. 215-223.
103. Хащенко, Е.П. Показатели митохондриального функционирования у девочек-подростков с синдромом поликистозных яичников с учетом наличия метаболических нарушений и избыточного веса / Е.П. Хащенко, Ю.А. Суханова, С.В. Пятаева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – №7. – С. 104-113.
104. Цаллагова, Е.В. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины (обзор литературы) / Е.В. Цаллагова // Гинекология. – 2012. – №6. – С. 14-19.
105. Чабанова, Н.Б. Метаболические нарушения при адипоцитокриновом дисбалансе и гестационные осложнения / Н.Б. Чабанова, С.И. Матаев, Т.Н. Василькова, И.А. Трошина // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, №1. – С. 9-16.
106. Чазов, Е.И. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для практикующих врачей / Е.И. Чазов, Ю.Н. Беленков, Е.О. Борисова, Е.Е. Гогин [и др.]; Под общ. ред. Е. И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. – М.: Литтерра, 2005. – 972 с.
107. Чубриева, С.Ю. Жировая ткань как эндокринный регулятор (обзор литературы) / С.Ю. Чубриева, Н.В. Глухов, А.М. Зайчик // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – №1. – С. 32-44.
108. Чубриева, С.Ю. Жировая ткань как эндокринный регулятор / С.Ю. Чубриева, Н.В. Глухов, А.М. Зайчик // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2010. – №4. – С. 36-38.

109. Чубриева, С.Ю. Частота встречаемости и особенности проявлений метаболического синдрома у девушек подросткового возраста / С.Ю. Чубриева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, Вып. 1. – С. 12–19.
110. Шварц, В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 4). Ожирение - новое инфекционное заболевание? (обзор литературы) / В.Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2011. – №5. – С. 63-71.
111. Шварц, В.Я. Воспаление жировой ткани: враг или друг? / В.Я. Шварц // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, №1-2. – С. 13-21.
112. Шварц, В.Я. Двойственная роль интерлейкина-6 в развитии инсулинрезистентности / В.Я. Шварц // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2010. – №1. – С. 40-47.
113. Шварц, В.Я. Применение ингибиторов дипептидилпептидазы-4 для лечения сахарного диабета 2-го типа / В.Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2008. – № 4. – С. 39-45.
114. Шварц, В.Я. Синдром хронического воспаления жировой ткани / В.Я. Шварц // Патологическая физиология и экспериментальная медицина. – 2014. – №1. – С. 85-90.
115. Шулькина, С.Г. Диагностическое значение цистатина С и коллагена IV типа у больных артериальной гипертензией и ожирением / С.Г. Шулькина, Е.Н. Смирнова // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, №6. – С. 552-560.
116. Ademoglu, E. Plasma nesfatin-1 levels are increased in patients with polycystic ovary syndrome / E. Ademoglu, S. Gorar, A. Carlioglu [et al.] // J. Endocrinol. Invest. – 2014. – Vol. 37, N 8. – P. 715-719.
117. Aderka, D. Tumor necrosis factor induction by Sendai virus. / D. Aderka, H. Holtmann, L. Toker, T. Hahn, D. Wallach. //J. Immunol. - 1986.- Т. 8. – P. 2938-2942.
118. Ahmad, R. Elevated expression of the toll like receptors 2 and 4 in obese individuals: its significance for obesity-induced inflammation / R. Ahmad, A. Al-Mass, V. Atizado [et al.] // J. Inflamm (Lond). – 2012. – Vol. 9, N1. – P. 48.
119. Allison, J.P. Nobels: Toll pioneers deserve recognition / J.P. Allison, C. Benoist, A. Chervonsky // Nature. – 2011. – Vol. 479, N 7372. – P. 178.

120. Anderson, A.D. Childhood Obesity and Its Impact on the Development of Adolescent PCOS / A.D. Anderson, C.M.B. Solorzano, C.R. McCartney // *Semin. Reprod. Med.* – 2014. – Vol. 32, N 3. – P. 202-213.
121. Anık, A. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update / A. Anık, G. Çatlı, A. Abacı, E. Böber // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 28. P. 251-263.
122. Ayada, Ceylan Different Sides of Renin Angiotensin System / Ceylan Ayada, Ümran Toru, Yasemin Korkut // *International Journal of Basic and Clinical Medicine.* – 2015. – Vol. 3, N2. – P. 90-97.
123. Ayada, Ceylan Nesfatin-1 and its effects on different systems / Ceylan Ayada, Ümran Toru, Yasemin Korkut // *Hippokratia.* – 2015. – Vol. 19. – N1. – P. 4-10.
124. Aycan, Z. Experience with long-term glucocorticoid treatment in congenital adrenal hyperplasia: growth pattern compared with genetic height potential / Z. Aycan, G. Ocal, M. Berberoglu [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol.19, N 3. – P. 245-251.
125. Aycan, Z. Latent autoimmune diabetes mellitus in children (LADC) with autoimmune thyroiditis and Celiac disease / Z. Aycan, M. Berberoglu, P. Adiyaman [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 17, N 11. – P. 1565-1569.
126. Aycan, Z. The interplay between cultural and institutional/structural contingencies in human resource management practices / Z. Aycan // *International Journal of Human Resource Management.* – 2005. – Vol. 16, N7. – P. 1083-1119.
127. Binnetoğlu, E. Plasma levels of nesfatin-1 in patients with polycystic ovary syndrome / E. Binnetoğlu, G. Erbağ, M. Gencer [et al.] // *Acta Medica Mediterranea.* – 2014. – Vol. 30. – P. 201-204.
128. Bochud, M. Association between C-Reactive protein and adiposity in women / M. Bochud, F. Marquant, P-M. Marques-Vidal [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94. – P. 3969-3977.
129. Bray, G.A. Contemporary Diagnosis and Management of Obesity and The Metabolic Syndrome. 3rd ed. – Newtown, Pennsylvania: Handbooks in Health Care / G. A. Bray. – 2003. – P. 328.

130. Cassis, L.A. Angiotensin II regulates oxygen consumption / L.A. Cassis, M. Helton, V. English, G. Burke // *J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2002. – Vol. 282, N2. – P. 445-453.
131. Cassis, L.A. Differential effects of local versus systemic angiotensin II in the regulation of leptin release from adipocytes / L.A. Cassis, V L. English, K. Bharadwaj, C.M. Boustany // *Endocrinology.* – 2004. – Vol. 145. – P. 169-174.
132. Cassis, L. A. Mechanisms contributing to angiotensin II regulation of body weight / L.A.Cassis, M D. Earshall, M.J. Fettinger [et al.] // *J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 274. – P. 867-876.
133. Cassis, L. Natural versus adaptive regulatory T cells / L. Cassis, S. Aiello, M. Noris // *Contrib. Nephrol.* – 2005. – Vol. 146. – P. 121-131.
134. Catli, G. Low omentin-1 levels are related with clinical and metabolic parameters in obese children / G. Catli, A. Anik, A. Abaci [et al.] // *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes.* – 2013. – Vol. 121, N10. – P. 595-600.
135. Catli, G. Serum levels of S-100B, neuron-specific enolase (nse) and glial fibrillary acidic protein (gfap) in predicting the diabetic ketoacidosis-induced central nervous system damage / G. Catli, A. Anik, S. Acar [et al.] // *Hormone Research in Paediatrics.* – 2017. – Vol. 88. – P. 227-227.
136. Catli, G. The relation of leptin and soluble leptin receptor levels with metabolic and clinical parameters in obese and healthy children / G. Catli, A Anik, H.Ü. Tuhan [et al.] // *Peptides.* – 2014. – Vol. 56. – P. 72-76.
137. Chan, D.S. Adiponectin and other adipocytokines as predictors of markers of triglyceride-rich lipoprotein metabolism / D.S. Chan, G.F. Watts, T.W. Ng [et al.] // *Clin. Chem.* – 2005. – Vol. 51, N3. – P. 578-585.
138. Chen, Y.R. Resveratrol attenuates ventricular arrhythmias and improves the long-term survival in rats with myocardial infarction / Y.R. Chen, F.F. Yi, X.Y. Li [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2008. – Vol. 22, N6. – P. 479-485.
139. Cheng, K.H. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease / K.H. Cheng, C.S. Chu, K.T. Lee // *Int. J. Obes. (Lond).* – 2008. – Vol. 32. – P. 268-274.

140. Coleman, D.L. Obese and Diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice / D.L. Coleman // *Diabetologia*. – 1978. - Vol.14. - P. 141-148.
141. Dekel, N. Cellular, biochemical and molecular mechanisms regulating oocyte maturation / N. Dekel // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2005. – Vol. 234, N1. – P. 19-25.
142. Deniz, R. Nesfatin-1 and other hormone alterations in polycystic ovary syndrome / R. Deniz, B. Gurates, S. Aydin [et al.] // *Endocrine*. – 2012. – Vol. 42. – P. 694-699.
143. Dineva, J. Role of leptin in oxidative stress and survival of human granulosa luteinized cells in vitro / J. Dineva, I. Vangelov, I. Rangelov, G. Stamenov // *Acta Medica Bulgarica* – 2013. – Vol. 40, N2. – P. 33-38.
144. Drummer, G.M. The Female Athlete Triad. Pathogenic weight-control behaviors of young competitive swimmers / G.M. Drummer, L.W. Rosen [et al.] // *Phys. Sportsmed*. – 1987. – Vol. 15, N 5. – P. 75-86.
145. Emilsson, V. Genetics of gene expression and its effect on disease / V. Emilsson, G. Thorleifsson, B. Zhang et al // *Nature*. – 2008. – Vol. 452. – P. 423-428.
146. Farooqi, I.S. Genetic Obesity Syndromes // S.F.A. Grant (Ed.) *The Genetics of Obesity* / I.S. Farooqi, S. & O’Rahilly. – New York: Springer New York, 2014. – P. 23-32.
147. Friedman, M.J. The relationship between trauma, posttraumatic stress disorder, and physical health / M.J. Friedman, P.P. Schnurr // *Neurobiological and Clinical Consequences of Stress: From Normal Adaptation to PTSD*. – Philadelphia, 1995. – P. 507-524.
148. Frisch, R.E. Female fertility and the body fat connection / R.E. Frisch. – Chicago: University of Chicago, 2004. – 208 p.
149. García-Galiano, D. Expanding roles of NUCB2/nesfatin-1 in euroendocrine regulation / D. García-Galiano, V.M. Navarro, F.Gaytan, M. Tena-Sempere // *J. Mol. Endocrinol*. – 2010. – Vol. 45. – P. 281-290.
150. García-Galiano, D.M Tena-Sempere Kisspeptin signaling is indispensable for neurokinin B, but not glutamate, stimulation of gonadotropin secretion in mice /

D. García-Galiano, S van I. S. Dorette [et al.] // *Endocrinology*. – 2012. – Vol. 153, Iss. 1. – P. 316-328.

151. Gillman, M.W. Environmental influences on Child Health Outcomes, a Research Program of the National Institutes of Health / M.W. Gillman, C.J. Blaisdell // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2018. – Vol. 30, N2. – P. 260-262.

152. Gillman, M.W. Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity / M.W. Gillman, S. Rifas-Shiman, C.S. Berkey [et al.] // *Pediatrics*. – 2003. – Vol. 111. – P. 221-226.

153. Gregoraszcuk, E.L. In vitro effect of leptin on steroids' secretion by FSH- and LH-treated porcine small, medium and large preovulatory follicles / E.L. Gregoraszcuk, A.K. Wojtowicz, A. Ptak, K. Nowak // *Biology of Reproduction*. – 2003. – Vol. 3. – P. 227-239.

154. Hess, K. Bedeutung der Fettinflammation für Insulinresistenz and Atherogenese / K. Hess, N. Marx // *Diabetes, Stoffw Herz*. – 2007. – Vol. 16. – P. 433-440.

155. Hess, K. Cardiovascular disease and diabetes: the vulnerable patient / K. Hess, N. Marx, M. Lehrke // *Eur. Heart Journal*. – 2012. – Vol. 14. – Suppl. B. – P. 4-13.

156. Himes, R.W. Tlr2 is critical for diet induced metabolic syndrome in a murine model / R.W. Himes, C.W. Smith // *FASEB J*. – 2010. – Vol. 24. – P. 731-7399.

157. Hirschberg, A.L. Sex hormones, appetite and eating behaviour in women / A.L. Hirschberg // *Maturitas*. – 2012. – Vol. 71, N3. – P. 248-256.

158. Hotamisligil, G.S. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : Direct role in obesity-linked insulin resistance. / G.S. Hotamisligil, N.S. Shargill, B.M. Spiegelman // *Science*. – 1993. – Vol. 259. – P. 87-91.

159. Hotamisligil, G.S. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance / G.S. Hotamisligil, P. Arner, J.F. Caro [et al.] // *J. Clin. Invest*. – 1995. – Vol. 95. – P. 2409–2415.

160. Huang, W. Depletion of liver Kupffer cells prevents the development of diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance / W. Huang, A. Metlakunta, N. Dedousis [et al.] // *Diabetes*. – 2010. – Vol. 59. – P. 347-357.

161. Jenkins, D.J. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange / D.J. Jenkins, T.M. Wolever, R.H. Taylor [et al.] // *Am. J. Clin. Nut.* – 1981. – Vol. 34, Iss. 3. – P. 362-366.
162. Mantzoros, C.S. Leptin and the hypothalamus: neuroendocrine control of food intake / C. S. Mantzoros // *Mol. Psychiatry.* – 1999. – N4. – P. 8-12.
163. Margetic, S. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions / S. Margetic, C. Gazzola, G.G. Pegg, R.A. Hill// *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2002. - Vol. 26. – P. 1407-1433
164. Matthews, D.R. Homeostasis Model Assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski [et al.] // *Diabetologia.* – 1985. – Vol. 28. – P. 412-419.
165. McCaffery, M. *Pain: Clinical Manual for Nursing Practice* / M. McCaffery, A. Beebe. – 1st Ed., Baltimore, Mosby Company, London, 1993. – 320 p.
166. Medzhitov, R. Approaching the asymptote: 20 years later / R. Medzhitov // *Immunity.* – 2009. – Vol. 30. – P. 766-775.
167. Medzhitov, R. Innate Immunity / R. Medzhitov, Ch. Janeway // *The New Eng. J. Medicine.* – 2000. – Vol. 343, N5. – P. 338-344.
168. Medzhitov, R. The Toll receptor family and microbial recognition / R. Medzhitov, C. Jr. Janeway // *Trends Microbiol.* – 2000. – Vol. 8, N10. – P. 452-456.
169. Medzhitov, R. Toll-like receptors and innate immunity / R. Medzhitov // *Nat. Rev. Immunol.* – 2001. – Vol. 1(2). – P. 135-145.
170. Monteiro, R. Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome / R. Monteiro, I. Azevedo // *Mediators of Inflammation.* – 2010. – Vol.2010. – Article ID 289645.
171. Monteiro, R. Chronic Inflammation in the Metabolic Syndrome: emphasis on adipose tissue, in *Oxidative Stress, Inflammation and Angiogenesis in the Metabolic Syndrome* / R. Soares, C. Costa, Eds. – New York: Springer Science, 2009. – P. 65-83.
172. Mori, M. Discovery of Nesfatin-1 and Overview of Biological Actions and New Developments/ M. Mori, M.Yamada, S. Okada, K. Hashimoto, T. Satoh, H.

Shimizu, T. Yada // *Current Pharmaceutical Design*. – 2013. – Vol. 19 , Issue 39. – P. 6921-6928.

173. Oh, T.J. Normal glucose tolerance with a high 1-hour postload plasma glucose level exhibits decreased β -cell function similar to impaired glucose tolerance / T.J. Oh, S.H. Min, C.H. Ahn [et al.] // *Diabetes. Metab. J.* – 2015. – Vol. 39, N2. – P. 147-153.

174. Oh-I, S. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus / S. Oh-I, H. Shimizu, T. Satoh [et al.] // *Nature*. – 2006. – Vol. 443. – P. 709-712.

175. Olefsky, J.M. Macrophages, inflammation, and insulin resistance / J. M. Olefsky, C.K. Glass // *Annual Review of Physiology*. – 2010. – Vol. 72. – P. 219-246.

176. Pałasz, A. Effect of selected anxiolytic and antidepressive drugs on the endogenous modulators of stress responses: neuropeptide S, nesfatin-1, neuromedin U and adult neurogenesis in the rat brain / A.P. Łukasz, F.R. Wiaderkiewicz // *European Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 26. – S. 2. – P. S216.

177. Pałasz, A. The potential role of the novel hypothalamic neuropeptides nesfatin-1, phoenixin, spexin and kisspeptin in the pathogenesis of anxiety and anorexia nervosa / A. Pałasz, M. Janas-Kozik, A. Borrow [et al.] // *Neurochem Int.* – 2018. – Vol. 113. – P. 120-136.

178. Portela-Cidade, J.P. Systematic Review of the Relation Between Intestinal Microbiota and Toll-Like Receptors in the Metabolic Syndrome: What Do We Know So Far? / J.P. Portela-Cidade, M. Borges-Canha, A. Ferreira Leite-Moreira, P. Pimentel-Nunes // *Port J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 22, N6. – P. 240-258.

179. Poulain-Godefroy, O. Inflammation is associated with a decrease of lipogenic factors in omental fat in women / O. Poulain-Godefroy, C. Lecoeur, F. Pattou [et al.] // *J. Physiol. Regul. Integr. Comp Physiol.* – 2008. – Vol. 295. – R1-R7.

180. Poulain-Godefroy, O. Inflammatory role of Toll-like receptors in human and murine adipose tissue / O. Poulain-Godefroy, O. Le Bacquer, P. Plancq [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2010. – Vol. 2010. – P. 823-486.

181. Qatanani, M. Macrophage-derived human resistin exacerbates adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice / M. Qatanani, N.R. Szwegold, D.R. Greaves [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 119, N3. – P. 531-539.
182. Qatanani, M. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: Many choices on the menu / M. Qatanani, M.A. Lazar // *Genes Dev.* – 2007. – Vol. 21, N 12. – P. 1443-1455.
183. Riva, M. Nesfatin-1 stimulates glucagon and insulin secretion and beta cell NUCB2 is reduced in human type 2 diabetic subjects / M. Riva, M.D. Nitert, U. Voss [et al.] // *Cell and tissue research.* – 2011. – Vol. 346, N 3. – P. 393-405.
184. Rogers, J. The relation of obesity to menstrual disturbances./ J . Rogers, G.W. Mitchell Jr.// *N. Engl. J. Med.* – 1952. - Vol. 247(2). – P. 53-55.
185. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004: 19:41-7.
186. Ruan, H. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor / H. Ruan, H.F. Lodisch // *Cytokine Growth Faktor Rew.* – 2003. – Vol. 14. – P. 447-455.
187. Schaeffler, A. Fatty acid-induced induction of Toll-like receptor-4/nuclear factor-kappaB pathway in adipocytes links nutritional signalling with innate immunity / A. Schaeffler, P. Gross, R. Buettner [et al.] // *Immunology.* – 2009. – Vol. 126. – P. 233-245.
188. Schenten, D. The control of adaptive immune responses by the innate immune system / D. Schenten, R. Medzhitov // *Adv. Immunol.* – 2011. – Vol. 109. – P. 87-124.
189. Shabnam, Omidvar Characteristics and Determinants of Primary Dysmenorrhea in Young Adults / Shabnam Omidvar, Khyrunnisa Begum // *American Medical Journal.* – 2012. – Vol. 3, N1. – P. 8-13.
190. Shi, H. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance / H. Shi, M.V. Kokoeva, K. Inouye [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116. – P. 3015-3025.

191. Sirotkin, A.V. Leptin directly controls proliferation, apoptosis and secretory activity of cultured chicken ovarian cells / A.V. Sirotkin, R. Grossmann // *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* – 2007. – Vol. 148. – P. 422-429.
192. Sirotkin, A.V. The role of ghrelin and some intracellular mechanisms in controlling the secretory activity of chicken ovarian cells / A.V. Sirotkin, R. Grossmann // *Research Support, Non-U.S. Gov't.* – 2007. – Vol. 147. – P. 239-246.
193. Song, Y. Microbiota Dynamics in Patients Treated with Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection / Y. Song, S. Garg, M. Girotra [et al.] // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8, N11. – P. :e81330.
194. Spencer, M. Adipose tissue macrophages in insulin-resistant subjects are associated with collagen VI and fibrosis and demonstrate alternative activation / M. Spencer, A. Yao-Borengasser, R. Unal [et al.] // *Physiol Endocrinol Metab.* – 2010. – Vol. 299. – P. 1016-1027.
195. Stengel, A. Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor / A. Stengel, M. Goebel, L. Wang [et al.] // *Endocrinology.* – 2009. – Vol. 150. – P. 4911-4919.
196. Stunkard, A.J. The body-mass index of twins who have been reared apart / A.J. Stunkard, J.R. Harris, N.L. Pedersen, G.E. McClearn // *NEJM.* – 1990. – Vol. 322. – P. 1483-1487.
197. Tang, C.H. The antiinflammatory and anti-apoptotic effects of nesfatin-1 in the traumatic rat brain / C.H. Tang, X.J. Fu, X.L. Xui [et al.] // *Peptides.* – 2012. – Vol. 36. – P. 39-45.
198. Tang, W.H. Prognostic Value of Elevated Levels of Intestinal Microflora-Generated Metabolite Trimethylamine N-Oxide in Patients with Heart Failure: The Gut Hypothesis Revisited / W.H. Tang, Z. Wang, Y. Wu [et al.] // *JACC.* – 2014. – Vol. 64, N 18. – P. 1908-1914.
199. Tang, W.H. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease / W.H. Tang, S.L. Hazen // *J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol. 124, N10. – P. 4204-4211.
200. Tena-Sempere, M. Leptin in male reproduction: the testis paradigm / M. Tena-Sempere, M.L. Barreiro // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 188. – P. 9-13.

201. Vasilenko, M. A. The role of production of adipin and leptin in the development of insulin resistance in patients with abdominal obesity / M.A. Vasilenko, E.V. Kirienkova, D.A. Skuratovskaia [et al.] // *Doklady Biochemistry and Biophysics*. – 2017. – Vol. 475, N 1. – P. 271-276.
202. Walley, A.J. The genetic contribution to non-syndromic human obesity / A.J. Walley, J.E. Asher, P. Froguel // *Nat Rev Genet*. – 2009. – Vol.10. – P. 431-442.
203. Watanobe, H. Hypothalamic interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-6, mediate the endotoxin-induced suppression of the reproductive axis in rats / H. Watanobe, Y. Hayakawa // *Endocrinology*. – 2003. – №144. – P. 4868-4875.
204. Wauman, J. The Leptin Receptor Complex: Heavier Than Expected? / J. Wauman, L. Zabeau, J. Tavernier // *Frontiers in Endocrinology*. – 2017. – Vol. 8. – Pt 1. – P. 30.
205. Wauters, M. Leptin levels, leptin receptor gene polymorphisms, and energy metabolism in women / M. Wauters, R.V. Considine, M. Chagnon [et al.] // *Obes. Res*. – 2002. – Vol.10, N5. – P. – 394-400.
206. Weckmann, A.L. Cytokine inhibitors in autoimmune disease / A.L. Weckmann, J. Acocer-Varela // *Semin. Arthr. Rheum*. – 1996. – Vol. 26. – P. 539-557.
207. Wolfe, B. Reproductive health in women with eating disorders / B. Wolfe // *Journal of obstetrics, gynecology and neonatal nursing: JOGNN*. – 2005. – Vol. 34, N2. – P. 255-263.
208. Wolowczuk, I. Feeding Our Immune system: Impact on Metabolism / I. Wolowczuk, C. Verwaerde, O. Viltartt [et al.] // *Clin. Dev. Immunol*. – 2008. – Vol. 2008. – Article ID 639803.
209. Yang, Y. Focused specificity of intestinal TH17 cells towards commensal bacterial antigens / Y. Yang, M. B. Torchinsky, M. Gobert [et al.] // *Nature*. – 2014. – Vol. 510. – P. 152-156.

210. Yu, W.H. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function / W.H. Yu, M. Kimura, A. Walczewska [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. – Vol. 94. – P. 1023-1028.
211. Yu, W. Regulation of estrogen receptors alpha and beta in human breast carcinoma by exogenous leptin in nude mouse xenograft model / W. Yu, J. Gu, J. Liu [et al.] // Chin Med J (Engl). – 2010. – Vol. 123. – P. 337-343.
212. Zhang, E. A model of repression: CTD analogs and PIE-1 inhibit transcriptional elongation by P-TEFb / E. Zhang, M. Barboric, T.K. Blackwell, B.M. Peterlin // Genes Dev. – 2003. – Vol. 17, N6. – P. 748-758.
213. Zhang, Z. Mammalian toll-like receptors: from endogenous ligands to tissue regeneration / Z. Zhang, H.J. Schluesener // Cell. Mol. Life Sci. – 2006. – Vol. 63, N24. – P. 2901-2907.
-