

© БЕГЛОВА А.Ю., ЁЛГИНА С.И., 2019

Беглова А.Ю., Ёлгина С.И.**УРОВЕНЬ ЛЕПТИНА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ В СРАВНЕНИИ СО ЗДОРОВЫМИ**

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, 650056, г. Кемерово, Россия

Для корреспонденции: Беглова Анжелика Юрьевна, ассистент каф. акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, 650056, г. Кемерово; e-mail: angelik-1986@mail.ru*Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является частым расстройством с метаболическими проявлениями у женщин репродуктивного возраста.**Исследование роли лептина и ранняя диагностика метаболических нарушений открывают принципиально новые пути к диагностике, лечению и предотвращению неблагоприятных последствий данного заболевания.***Материал и методы.** В исследование включили 200 женщин репродуктивного возраста, из них в 1-ю группу — 100 женщин с СПКЯ и во 2-ю группу — 100 здоровых женщин, которых обследовали общеклиническими, инструментальными, лабораторными и статистическими методами.**Результаты.** Метаболический синдром диагностирован у 38 (38,0%) женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ, в то время как у здоровых женщин только у 25 (25,0%) ($p = 0,102$). Содержание лептина в сыворотке крови женщин с СПКЯ составило 13,85 нг/мл, что достоверно не отличалось от показателя здоровых женщин — 8,9 нг/мл ($p = 0,732$). Однако у женщин с проявлениями метаболического синдрома (избытком массы тела и ожирением) уровень лептина был выше, чем у женщин без метаболического синдрома — 16,7 нг/мл и 19,3 нг/мл у женщин с СПКЯ; 31,7 нг/мл и 27,3 нг/мл у здоровых женщин ($p = 0,045$ и $0,604$ соответственно). Повышение его уровня коррелировало с увеличением ИМТ ($p = 0,001$). Нами установлено, что повышение уровня лептина у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ коррелировало с основными его проявлениями: нарушением менструального цикла, бесплодием и ультразвуковыми параметрами яичников, при увеличении ИМТ взаимосвязь была более сильной.**Заключение.** У женщин репродуктивного возраста с СПКЯ чаще диагностируется метаболический синдром, чем у здоровых женщин. Основное значение в формировании метаболических нарушений имеют избыточная масса тела и ожирение. Повышение уровня лептина усугубляет метаболические проявления, приводит к нарушению овуляции и фертильности. Полученные результаты демонстрируют необходимость определения уровня лептина в качестве дополнительного диагностического критерия метаболического синдрома при СПКЯ.**Ключевые слова:** женщины раннего репродуктивного возраста; синдром поликистозных яичников (СПКЯ); метаболический синдром; критерии диагностики метаболического синдрома; уровень лептина; фенотипы СПКЯ.**Для цитирования:** Беглова А.Ю., Ёлгина С.И. Уровень лептина у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников в сравнении со здоровыми. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2019; 6(1): 32–37. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-1-32-37>**Beglova A.Yu., Elgina S.I.****LEPTIN LEVEL IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH THE SYNDROME OF THE POLYCYSTIC OVARY IN COMPARISON WITH HEALTHY WOMEN**

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, 650056, Russian Federation

*The study of the role of leptin and the early diagnosis of metabolic disorders discovers fundamentally new ways to diagnose, treat and prevent the adverse effects of this disease.***Material and methods.** The study included 200 women of reproductive age, of whom the 1st group included 100 PCOS female patients and the 2nd group included 100 healthy women examined using clinical, instrumental, laboratory, and statistical methods.**Results.** Metabolic syndrome was diagnosed in 38 (38.0%) PCOS women of early reproductive age, while in healthy women only in 25 (25.0%) ($p = 0.102$). The serum leptin content in PCOS women amounted of 13.85 ng/ml (4.15–17.6), which was not significantly different from that of healthy women — of 8.9 ng/ml (5.5–18.4) ($p = 0.732$). However, in women with manifestations of metabolic syndrome (overweight and obesity), the level of leptin was higher than in women without metabolic syndrome — 16.7 ng/ml (15.6–18.8) and 19.3 ng/ml (17.4–22.8) in PCOS women — 31.7 ng/ml (21.6–38.6) and 27.3 ng/ml (20.1–32.1) in healthy women ($p = 0.045$ and 0.604 , respectively). An increase in its level correlated with an increase in BMI ($p = 0.001$). We found that an increase in leptin levels in PCOS women of reproductive age correlated with its main manifestations: menstrual disorders, infertility and ultrasound parameters of the ovaries, with an increase in BMI, the relationship was stronger.**Conclusion.** Thus, in PCOS women of reproductive age, metabolic syndrome is more often diagnosed than in healthy women. Overweight and obesity are of major importance in the formation of metabolic disorders. Increased leptin levels exacerbate metabolic manifestations, leading to impaired ovulation and fertility. The results show the need to determine the level of leptin as an additional diagnostic criterion for metabolic syndrome in PCOS cases.**Keywords:** women of early reproductive age; polycystic ovary syndrome (PCOS); metabolic syndrome; criteria for the diagnosis of metabolic syndrome; leptin level; PCOS phenotypes.**For citation:** Beglova A.Yu., Elgina S.I. Leptin level in women of reproductive age with the syndrome of the polycystic ovary in comparison with healthy women. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2019; 6(1): 32–37. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-1-32-37>**For correspondence:** Anzhelika Yu. Beglova, MD, Ph.D., Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of the Kemerovo State Medical University, Kemerovo, 650056, Russian Federation. E-mail: angelik-1986@mail.ru

Information about authors:

Beglova A. Yu., <https://orcid.org/0000-0001-5574-4275>

Elgina S.I., <https://orcid.org/0000-0002-6966-2681>

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 17.12.2018
Accepted 31.01.2019

Введение

По имеющимся данным, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является распространённым заболеванием и его частота составляет порядка 6–20% [1].

СПКЯ характеризуется широким индивидуальным разнообразием клинических проявлений и стал актуальной проблемой гинекологии и эндокринологии [2]. СПКЯ затрагивает все органы и системы и свойственен пациенткам любого возраста начиная с менархе [2, 3]. С возрастом масштаб проблем со здоровьем не уменьшается, а только меняется. Скрытые проявления разнообразны и могут быть довольно опасными: метаболические нарушения, овариальная дисфункция, сердечно-сосудистые риски, изменения реологических свойств крови, депрессивные расстройства различной степени тяжести, онкологические риски, бесплодие [1].

В начале 1980-х гг. выяснено, что СПКЯ — составная часть метаболического синдрома [4]. Метаболический синдром определяется как комплекс метаболических, гормональных и обусловленных ими клинических нарушений, в основе которых лежат инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия [5]. Роль инсулинорезистентности в развитии метаболического синдрома одна из основных. В то же время обнаружено, что инсулинорезистентность выявляется у значительной части населения [5–7]. На чувствительность тканей к инсулину влияют различные факторы, в том числе возраст, наличие избыточной массы тела. Однако до сих пор нет единого мнения относительно первичной причины инсулинорезистентности — является ли она результатом ожирения или наоборот [8]. Все имеющиеся критерии не в полной мере удовлетворяют врачей в определении понятия метаболического синдрома, отсутствуют также нормативы в отношении метаболических и гормональных показателей.

Кроме понятия инсулинорезистентности выдвинуто предположение о существовании лептинорезистентности [9]. В последнее время проводятся исследования роли лептина не только в развитии ожирения и метаболического синдрома, но и в регуляции репродуктивной функции женщины [10].

Лептин — гормон белковой природы, синтезируемый в адипоцитах. Гормон играет важную роль в регуляции потребности организма в питательных веществах и расходе энергии. Кроме влияния на аппетит и энергетический обмен, лептин играет важную роль в регуляции репродуктивной функции [11, 12]. Уровень лептина является маркером достаточного накопления жировой ткани, что необходимо для полового созревания,

регулярности менструальных циклов и фертильности. Повышенный уровень лептина приводит к нарушению секреции гонадотропного гормона и стероидов, процессов фолликулогенеза и овуляции, а также к нарушению развития эндометрия. В норме уровень лептина достигает максимума в лютеиновой фазе и снижается в ранней фолликулярной фазе. При ожирении происходит изменение этой цикличности. Нарушенный баланс лептина отрицательно влияет на правильную функцию яичников, снижая секрецию эстрадиола в гранулёзе и процесс овуляции [13, 14]. Гиперлептинемия, ассоциированная с избыточной массой тела и ожирением, рассматривается как фактор риска олиго- или ановуляции, которые вызваны лептинзависимыми нарушениями в яичниках.

В связи с изучением роли метаболического синдрома в патогенезе СПКЯ, становится актуальным изучение уровня лептина.

Цель исследования — изучить уровень лептина у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ в сравнении со здоровыми.

Материал и методы

Исследование проводилось с информированного согласия женщин на базе ГАУЗ КО «Кемеровская городская клиническая поликлиника № 5», г. Кемерово.

Исследование одобрено комитетом по этике и доказательности медицинских исследований ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России и соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266.

Дизайн исследования: ретроспективное аналитическое исследование «случай–контроль». В исследовании приняли участие 200 женщин, из них 100 пациенток с СПКЯ включили в 1-ю, основную группу; 2-ю группу (группу сравнения) составили 100 здоровых женщин без СПКЯ. Женщины из группы сравнения сопоставимы с основной группой по возрасту и индексу массы тела (ИМТ). Критерии включения в 1-ю группу: женщины репродуктивного возраста с диагнозом СПКЯ, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из 1-й группы: возраст моложе 18 и старше 35 лет; отсутствие согласия на участие в исследовании. Критерии включения во

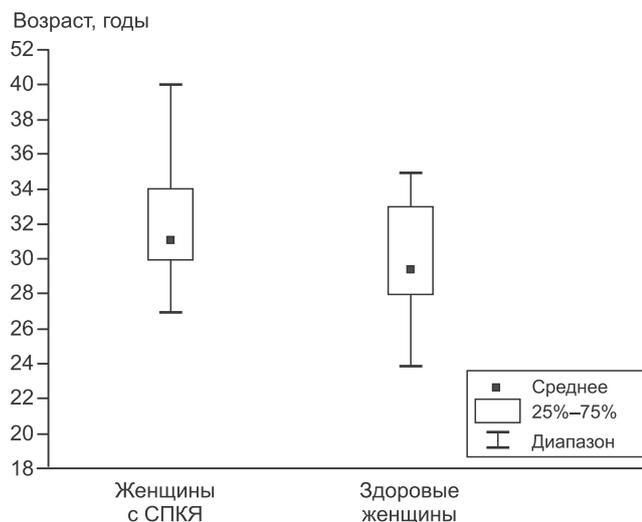


Рис. 1. Возраст женщин репродуктивного возраста с СПКЯ и здоровых женщин.

2-ю группу: здоровые женщины репродуктивного возраста без СПКЯ, не имеющие бесплодия, тяжёлых соматических заболеваний, либо соматическая патология в стадии компенсации. Критерии исключения из 2-й группы: возраст моложе 18 и старше 35 лет; женщины репродуктивного возраста, имеющие бесплодие, тяжёлую соматическую патологию в стадии декомпенсации, отказ от участия в исследовании.

Диагноз СПКЯ устанавливали на основании критериев клинического протокола «Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению)» (Москва; 2015 г.) [15].

Анализ состояния здоровья женщин репродуктивного возраста проведён на основании обращаемости и результатов диспансеризации.

Оценка физического развития проводилась по унифицированной методике с использованием антропометрических измерений: окружности талии и бёдер (см), с последующим расчётом отношения окружности талии (ОТ) к окружности бёдер (ОБ); массы тела в килограммах, роста в метрах, с последующим подсчётом индекса массы тела (ИМТ, кг/м²), равного отношению массы тела (кг) к квадрату роста (м²). Избыточную массу тела считали при ИМТ в пределах 25–29,9 кг/м², ожирением первой степени — при ИМТ 30–35 кг/м².

Уровень лептина определяли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью забора венозной крови в утренние часы натощак в 1-ю фазу менструального цикла. Нормальное значение концентрации лептина соответствовало 3,6–11,1 нг/мл.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office home and business 2013 32/64 box для работы с электронными таблицами, StatSoft Statistica 6.1, IBM SPSS Statistics 20.0. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные данные представлены центральными тен-

денциями и рассеянием: медиана (М) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). Сравнение двух независимых групп, имеющих хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального, проводилось путём проверки статистической гипотезы о равенстве средних рангов с помощью критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test). Сравнение относительных частот в двух группах проводилось путём сравнения 95% доверительных интервалов (ДИ) относительных частот. Если ДИ не перекрываются, то различия частот можно считать статистически значимыми (с уровнем значимости 0,05). Если интервалы перекрываются, то различия статистически незначимы. Изучение взаимосвязи двух количественных признаков проводилось с помощью непараметрического метода Спирмена.

Результаты

Основной причиной обращения пациенток с СПКЯ было бесплодие (первичное — у 53, вторичное — у 15 женщин); 90 женщин отмечали нарушение менструального цикла — олиго-/аменорею; 42 женщины отмечали нарушение менструального цикла — олиго-/аменорею и первичное бесплодие.

При сравнении пациенток с СПКЯ и здоровых женщин по возрасту группы не имели статистически значимых различий ($p = 0,1500$) (рис. 1).

Средний возраст составил $28,2 \pm 2,3$ года в группе женщин с СПКЯ и $28,6 \pm 1,7$ года в контрольной группе ($p = 0,9201$).

ИМТ и его распределение в группах также не имели статистически значимых различий. ИМТ у женщин с СПКЯ составил $21,6 \text{ кг/м}^2$ (19,95–25,95), у здоровых — $20,9 \text{ кг/м}^2$ (19,8–25,15) ($p = 0,372$). Удельный вес исследуемых женщин с нормальным ИМТ в группе с СПКЯ составил 62,0% (37,3–72,4), в группе здоровых — 75,0% (47,0–79,0), на долю женщин с избыточной массой тела в группе с СПКЯ приходилось 28,0% (24,5–59,3), у здоровых — 16,0% (16,1–46,6). У 10,0% (0,7–18,3) женщин с СПКЯ и 9,0% (1,8–20,7) здоровых отмечалось ожирение ($p = 0,102$) (табл. 1).

У 15 (50,0%) женщин репродуктивного возраста с СПКЯ определялось ожирение по мужскому типу. Отношение ОТ/ОБ составило $0,86 \pm 0,06$. В группе здоровых женщин ожирение диагностировалось реже, только у 9 (33,3%) женщин. Отношение ОТ/ОБ также было меньшим: $0,85 \pm 0,32$ (соответственно $p = 0,032$ и $0,049$).

Таблица 1

ИМТ у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ и здоровых

Показатель	СПКЯ		Здоровые		p
	абс.	%	абс.	%	
Нормальный ИМТ	62	62,0	75	75,0	0,102
Избыточный ИМТ	28	28,0	16	16,0	
Ожирение	10	10,0	9	9,0	

Таблица 2

Уровень лептина в крови пациенток с проявлениями метаболического синдрома (избытком массы тела и ожирением) у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ и здоровых

Пациентки	Лептин, нг/мл		p*
	женщины с СПКЯ	здоровые женщины	
Женщины с избытком массы тела	16,7 (15,6–18,8)	19,3 (17,4–22,8)	0,045
Женщины с ожирением	31,7 (21,6–38,6)	27,3 (20,1–32,1)	0,604

Примечание. * — уровень значимости различий между содержанием лептина в крови у женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ и здоровых женщин.

У женщин репродуктивного возраста с СПКЯ содержание лептина в крови составило 13,85 нг/мл (4,15–17,6) и статистически значимо не отличалось от уровня лептина у здоровых женщин — 8,9 нг/мл (5,5–18,4) ($p = 0,732$).

Однако у женщин с проявлениями метаболического синдрома (избытком массы тела и ожирением) уровень лептина был выше, чем у женщин без метаболического синдрома — 16,7 нг/мл (15,6–18,8) и 31,7 нг/мл (21,6–38,6) у женщин с СПКЯ; 19,3 нг/мл (17,4–22,8) и 27,3 нг/мл (20,1–32,1) у здоровых женщин ($p = 0,045$ и $0,604$ соответственно) (табл. 2).

Повышение уровня лептина коррелировало с увеличением ИМТ ($p = 0,0001$). При изучении взаимосвязи между уровнем лептина и ИМТ у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ выявлена прямая умеренная статистически значимая связь ($\rho = 0,471$; $p = 0,0001$), у здоровых женщин — также прямая умеренная статистически значимая связь ($\rho = 0,332$; $p = 0,001$). Коэффициенты корреляции в двух группах не имели статистически значимых различий ($p = 0,248$) (рис. 2, 3).

Повышение уровня лептина у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ коррелировало с основными его проявлениями: нарушением менструального цикла, бесплодием и ультразвуковыми параметрами яичников. Корреляционный анализ выявил слабую прямую

статистически значимую связь между лептином и нарушением ультразвуковых параметров ($\rho = 0,238$; $p = 0,017$). Между уровнем лептина и нарушением менструального цикла статистически значимой корреляционной связи не выявлено ($\rho = -0,153$; $p = 0,129$).

Однако у женщин с СПКЯ, имеющих избыточную массу тела и ожирение, повышение уровня лептина было взаимосвязано с основными его проявлениями более сильно. Выявлена сильная прямая статистически значимая корреляционная связь с нарушением менструального цикла ($\rho = 0,793$; $p = 0,0001$); слабая прямая статистически значимая связь с ультразвуковыми параметрами яичников ($\rho = 0,062$; $p = 0,418$); между уровнем лептина и наличием бесплодия выявлена сильная прямая статистически значимая корреляционная связь ($\rho = -0,794$; $p = 0,0001$).

Обсуждение

СПКЯ является многофакторной эндокринной патологией, включающей как нарушения со стороны репродуктивной системы, так и внепродуктивные расстройства [16]. СПКЯ и метаболический синдром взаимосвязаны. Метаболические нарушения у женщин с СПКЯ развиваются, как правило, с возрастом и появляются после 30 лет жизни [5, 17]. Однако метаболический синдром может быть обнаружен на ранних

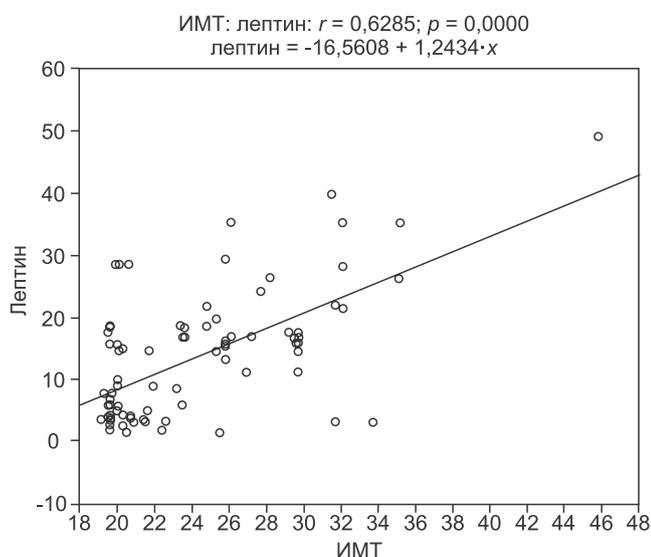


Рис. 2. Корреляция между уровнем лептина и ИМТ у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ.

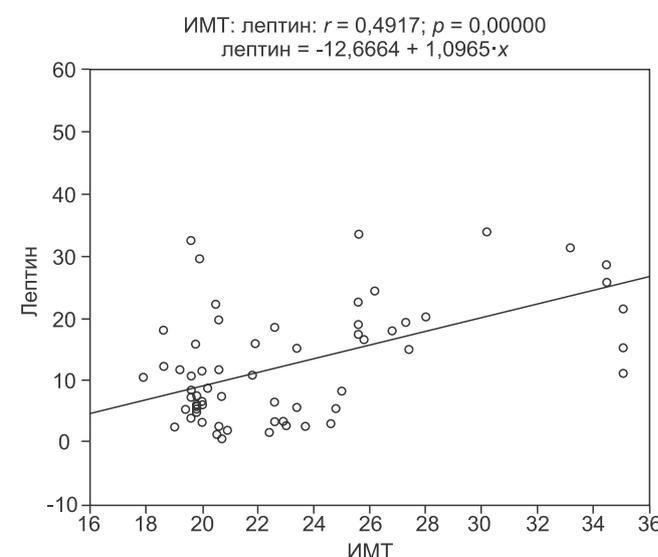


Рис. 3. Корреляция между уровнем лептина и ИМТ у здоровых женщин репродуктивного возраста.

стадиях СПКЯ, а иногда и предшествовать развитию синдрома [16]. Высокий уровень лептина может играть роль в остановке развития фолликулов, а также приводит к нарушению овуляции и фертильности, усугубляет метаболические нарушения [18].

Наличие ожирения ухудшает метаболизм и репродуктивные возможности при СПКЯ [19, 20]. Нами установлено, что метаболический синдром развивается и проявляется у женщин с СПКЯ в молодом возрасте, до 30 лет. Определены особенности развития метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ в сравнении со здоровыми. У женщин с СПКЯ значимо чаще развивалось ожирение, было больше отношение окружности талии к окружности бедер ($p = 0,049$).

Метаболический синдром диагностирован у 38 (38,0%) женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ, в то время как в группе здоровых женщин только у 25 (25,0%) ($p = 0,102$). Содержание лептина в сыворотке крови женщин с СПКЯ составило 13,85 нг/мл (4,15–17,6), что достоверно не отличалось от показателя здоровых женщин — 8,9 нг/мл (5,5–18,4) ($p = 0,732$). Однако у женщин с проявлениями метаболического синдрома (избытком массы тела и ожирением), как с СПКЯ, так и у здоровых, уровень лептина был выше — 16,7 нг/мл (15,6–18,8) и 19,3 нг/мл (17,4–22,8) у женщин с СПКЯ; 31,7 нг/мл (21,6–38,6) и 27,3 нг/мл (20,1–32,1) у здоровых женщин ($p = 0,045$ и $0,604$ соответственно). Повышение его уровня коррелировало с увеличением ИМТ ($p = 0,001$).

Нами установлено, что повышение уровня лептина у женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ коррелировало с основными его проявлениями: нарушением менструального цикла, бесплодием и ультразвуковыми параметрами яичников, при увеличении ИМТ взаимосвязь была более сильной.

Заключение

Таким образом, у женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ чаще диагностируется метаболический синдром в сравнении со здоровыми. Основное значение в формировании метаболических нарушений имеют избыточная масса тела и ожирение. Повышение уровня лептина усугубляет метаболические нарушения, приводит к нарушению овуляции и фертильности. Полученные результаты демонстрируют необходимость определения уровня лептина у женщин раннего репродуктивного возраста в качестве дополнительного диагностического критерия метаболического синдрома при СПКЯ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. *Бесплодие и возраст: пути решения проблемы*. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2014.

2. Дубровина С.О. Синдром поликистозных яичников: современный обзор. *Гинекология*. 2016; 18 (5): 14-9.
3. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А., Манухина Е.И. *Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
4. Азизова М.Э. Синдром поликистозных яичников с позиций современных представлений. *Казанский медицинский журнал*. 2015; (1): 77-80.
5. Ройтберг Г.Е., ред. *Метаболический синдром*. М.: МЕДпресс-информ; 2007.
6. Хомбург Р. *Стимуляция яичников. Практическое руководство*. Перевод с англ. под ред. Когана И.Ю. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
7. Lizneva D., Suturina L., Walker W., Brakta S., Gavrilova-Jordan L., Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Endocr. Rev.* 2016;106(1): 6-15.
8. Cottrell E.C., Mercer J.C. Leptin receptors. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2012; 209: 3-21.
9. Pasquali R., Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction. *Reprod. Biomed. Online*. 2006; (5): 542-51.
10. Коваренко М.А., Рюяткина Л.А., Петрищева М.С., Бодавели О.В. Лептин: физиологические и патологические аспекты действия. *Вестник НГУ. Серия Биология, клиническая медицина*. 2003; 1 (1): 59-74.
11. Рязанцева Е.М. Лептин в патогенезе овариальной недостаточности у женщин с ожирением. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016; (3): 18-23.
12. Bani Mohammad M., Majdi Seghinsara A. Polycystic ovary syndrome (PCOS), diagnostic criteria and AMH. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2017; 18(1): 17-21.
13. Передереева Е.В., Лушников А.А., Фрыкин А.Д., Пароконная А.А. Гормон лептин и проблема репродукции. *Злокачественные опухоли*. 2012; 2(1): 35-9. doi.org/10.18027/2224-5057-2012-1-35-39
14. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению): клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2015. <https://studfiles.net/preview/5778776/>
15. Фон Вольфф М., Штуте П. *Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина*. Пер. с нем. под ред. Е.Н. Андреевой. 2-е изд. М.; 2018: 445-55.
16. Yildiz B.O. Polycystic ovary syndrome: is obesity a symptom? *Women's Health*. 2013; 9: 505-7.
17. Pal L., ed. *Polycystic ovary syndrome: current and emerging concepts*. New York: Springer; 2014: 340.
18. Краснополянская К.В., Назаренко Е.А. *Клинические аспекты лечения бесплодия в браке*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014: 186-248.
19. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A., Hoeger K.M., Murad M.H., Pasquali R., Welt C.K. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98 (12): 4565-92.

REFERENCES

1. Nazarenko T.A., Mishiyeva N.G. *Infertility and age: ways to solve the problems. [Besploidiye i vozrast: puti resheniya problem]*. 2-nd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2014. (in Russian)
2. Dubrovina S.O. Polycystic ovary syndrome: a modern review. *Ginekologiya*. 2016; 18 (5): 14-9. (in Russian)
3. Manukhin I.B., Tumilovich L.G., Gevorkyan M.A., Manukhina E.I. *Gynecological endocrinology. Clinical lectures. [Ginekologicheskaya endokrinologiya. Klinicheskiye lektsii]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (in Russian)
4. Azizova M.E. Polycystic ovary syndrome from the standpoint of modern concepts. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; (1): 77-80. (in Russian)
5. Roytberg G.E., ed. *Metabolic syndrome. [Metabolicheskiy sindrom]*. Moscow: MEDpress-inform; 2007. (in Russian)
6. Khomburg R. *Stimulation of the ovaries. A practical guide. [Stimulyatsiya yaichnikov. Prakticheskoye rukovodstvo]*. Transl. from Engl. by ed. Kogan I.Yu. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (in Russian)
7. Lizneva D., Suturina L., Walker W., Brakta S., Gavrilova-Jordan L., Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Endocr. Rev.* 2016;106(1): 6-15.
8. Cottrell E.C., Mercer J.C. Leptin receptors. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2012; 209: 3-21.
9. Pasquali R., Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction. *Reprod. Biomed. Online*. 2006; (5): 542-51.
10. Kovarenko M.A., Ruyatkina L.A., Petrishcheva M.S., Bodaveli O.V. Leptin: physiological and pathological aspects of action. *Vestnik*

- NGU. *Seriya Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2003; 1 (1): 59-74. (in Russian)
11. Ryazantseva E.M. Leptin in the pathogenesis of ovarian insufficiency in obese women. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2016; (3): 18-23. (in Russian)
 12. Bani Mohammad M., Majdi Seghinsara A. Polycystic ovary syndrome (PCOS), diagnostic criteria and AMH. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2017; 18(1): 17-21.
 13. Peredereyeva E.V., Lushnikova A.A., Frykin A.D., Parokonnaya A.A. Hormone leptin and the problem of reproduction. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2012; 2(1): 35-9. doi.org/10.18027/2224-5057-2012-1-35-39 (in Russian)
 14. *Polycystic ovary syndrome in reproductive age (current approaches to diagnosis and treatment): clinical guidelines (treatment protocol)*. [*Sindrom polikistoznykh yaichnikov v reproductivnom vozraste (sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu): klinicheskiye rekomendatsii (protokol lecheniya)*]. Moscow; 2015. <https://studfiles.net/preview/5778776/> (in Russian)
 15. Fon Vol'ff M., Shtute P. *Gynecological endocrinology and reproductive medicine*. [*Ginekologicheskaya endokrinologiya i reproduktivnaya meditsina*]. Transl. from German ed. by E.N. Andreeva. 2-nd ed. Moscow; 2018: 445-55. (in Russian)
 16. Yildiz B.O. Polycystic ovary syndrome: is obesity a symptom? *Women's Health*. 2013; 9: 505-7.
 17. Pal L., ed. *Polycystic ovary syndrome: current and emerging concepts*. New York: Springer; 2014: 340.
 18. Krasnopol'skaya K.V., Nazarenko E.A. *Clinical aspects of infertility treatment in marriage*. [*Klinicheskiye aspekty lecheniya besplodiya v brake*]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014: 186-248. (in Russian)
 19. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A., Hoeger K.M., Murad M.H., Pasquali R., Welt C.K. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013; 98 (12): 4565-92.

Поступила 17.12.2018

Принята к печати 31.01.2019