

DOI: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-93-101



Нарушение менструальной функции у девочек-подростков с избыточной массой тела (обзор литературы)

Е.А. Свидинская, М.Б. Агеев, Н.В. Палеева, В.А. Мухаева, Е.А. Соснова

Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В работе представлен обзор современной литературы по проблемам подросткового ожирения, патогенезу нарушений менструальной функции при избыточной массе тела, как у подростков, так и у женщин репродуктивного возраста. В последние годы опубликовано большое число работ, посвящённых взаимосвязи гиперинсулинемии с яичниковой гиперандрогенией. Большинство авторов признают, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия способствуют формированию синдрома поликистозных яичников. В основе формирования нарушений менструального цикла у девочек с избыточной массой тела лежат нарушение секреции гонадотропинов, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, которые с течением времени приводят к гиперандрогении. Снижение уровня соматотропного гормона, инсулиноподобного ростового фактора и повышение уровня лептина приводят к сбоям в корректном функционировании гипоталамо-гипофизарной системы. Эти изменения могут вызывать нарушения овуляторной функции и, следовательно, репродуктивного здоровья подростков. Связь ожирения и депрессии активно обсуждается зарубежными авторами, а полученные результаты часто противоречат друг другу. Большинство исследований свидетельствуют о том, что чрезмерное увеличение массы тела в подростковом возрасте может обусловить депрессию, негативное настроение и низкую самооценку.

В работе проанализированы результаты исследований отечественных и зарубежных авторов по вопросам диагностики и лечения. Терапия нарушений менструального цикла на фоне избыточного веса у девочек-подростков — предмет спора среди клиницистов. При снижении веса у подростков отмечается значительное улучшение показателей углеводного и липидного обмена, снижение уровней печёночных трансаминаз, уменьшение выраженности синдрома obstructивного ночного апноэ.

Ключевые слова: ожирение у подростков; овуляторная дисфункция; гиперандрогения; обзор литературы.

Как цитировать:

Свидинская Е.А., Агеев М.Б., Палеева Н.В., Мухаева В.А., Соснова Е.А. Нарушение менструальной функции у девочек-подростков с избыточной массой тела (обзор литературы) // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 2. С. 93–101. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-93-101

DOI: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-93-101

Menstrual dysfunction in adolescent girls who are overweight: a literature review

Evgeniya A. Svidinskaya, Mikhail B. Ageev, Natal'ya V. Paleeva,
Valeriya A. Mukhaeva, Elena A. Sosnova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

This study aimed to review the modern literature on the problems of adolescent obesity and the pathogenesis of menstrual dysfunction in overweight adolescents and women of reproductive age. In recent years, a large number of works have been published on the relationship of hyperinsulinemia with ovarian hyperandrogenism. Most authors recognize that insulin resistance and hyperinsulinemia contribute to polycystic ovary syndrome formation. The formation of menstrual disorders in overweight girls is based on the violation of gonadotropin secretion, insulin resistance, and hyperinsulinemia, which over time lead to hyperandrogenism. A decreased level of somatotrophic hormone and insulin-like growth factor and an increased level of leptin leads to malfunctions in the correct functioning of the hypothalamic-pituitary system. These changes disturb the ovulatory function and, consequently, adolescent reproductive health. The relationship between obesity and depression is actively discussed by foreign authors, and the obtained results often contradict each other. Most studies suggest that excessive weight gain during adolescence can lead to depression, negative mood, and low self-esteem.

This study analyzes the results of research by domestic and foreign authors on the issues of diagnosis and treatment. Menstrual disorder therapy against the background of overweight adolescent girls is a matter of dispute among clinicians. With weight loss in adolescents, a significant improvement is found in carbohydrate and lipid metabolism, decreased levels of hepatic transaminases, and a decreased severity of obstructive sleep apnea syndrome.

Keywords: obesity in adolescents; ovulatory dysfunction; hyperandrogenism; literature review.

To cite this article:

Svidinskaya EA, Ageev MB, Paleeva NV, Mukhaeva VA, Sosnova EA. Menstrual dysfunction in adolescent girls who are overweight: a literature review. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(2):93–101. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-93-101

Received: 15.12.2021

Accepted: 12.02.2022

Published: 25.06.2022

Ожирение у подрастающего поколения — в настоящее время одна из самых актуальных медико-социальных проблем в современном мире, однако она мало освещается и становится всё более угрожающей. В последние десятилетия в мире прослеживается тенденция к быстрому росту числа детей и подростков с ожирением. Избыточная масса тела и ожирение стали одними из самых частых эндокринных нарушений у детей и подростков, среди школьников частота нарушений жирового обмена в настоящее время достигает 25–30% [1–6].

В Российской Федерации отмечен рост числа детей с ожирением. Для детского населения северо-запада европейской части России и Приуралья распространённость избыточной массы тела и ожирения в 1994–2005 гг. составляла 4–9%, тогда как в 2008–2018 гг. этот показатель увеличился до 12,9–26,1% [7].

По данным Росстата 2020 года избыточный вес в России есть у 31% детей от 3 до 13 лет, у каждого 9-го ребёнка этого возраста диагностировано ожирение. Среди подростков 14–18 лет избыточный вес отмечен у 15%.

Н. Evans и К. Bishop в начале XX века активно изучали влияние жирной пищи на плодовитость животных. Многочисленные наблюдения привели к открытию витамина E, учёные также выявили связь ожирения и репродуктивного здоровья женщин и отмечали восстановление фертильности при нормализации веса. При описании синдрома поликистозных яичников в статье Штейна и Левентала подтверждена связь между ожирением и нарушением репродуктивной функции.

В основе формирования нарушений менструального цикла у девочек с избыточной массой тела лежит нарушение секреции гонадотропинов, инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия, которые с течением времени приводят к гиперандрогении. Снижение уровня соматотропного гормона, инсулиноподобного ростового фактора и повышение уровня лептина приводят к нарушению корректного функционирования гипоталамо-гипофизарной системы. Эти изменения могут объяснить нарушения овulatoryной функции и, следовательно, репродуктивного здоровья подростков [8–11].

В последние годы активно обсуждается роль лептина в регуляции репродуктивной функции. Общеизвестно, что выраженное снижение веса, особенно за счёт жировой ткани, может приводить к аменорее или бесплодию. По мнению некоторых авторов, лептин может служить сигнальным гормоном для репродуктивной системы об адекватном запасе жировой ткани. Есть данные, что уровень лептина у животных повышается только перед началом полового созревания, а начало полового созревания можно ускорить назначением экзогенного лептина.

При нормальном течении пубертата увеличивается продукция лептина и происходит усиленное накопление жировой ткани. Около 10–11 лет у здоровых девочек наступает аденоархе — физиологический скачок роста, который совпадает с повышением уровня лептина. Это своего

рода сигнал о том, что в организме достигнут определённый уровень содержания жировой ткани и организм готов к менархе и завершению полового развития. Рецепторы к лептину удалось обнаружить на поверхности гранулёзных клеток, клеток теки и интерстициальных клеток яичников.

Нейропептид касспептин также играет важную роль в корректной работе репродуктивной системы. Касспептин влияет на рецепторы GPR54 в мозге, активируя нейроны, выделяющие гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), который управляет секрецией лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [2–4].

Многие авторы всё чаще рассматривают жировую ткань как эндокринную железу, активно участвующую в метаболизме половых гормонов, кроме того, получены данные о синтезе жировой тканью определённого набора цитокинов. Установлено, что при ожирении лейкоциты и макрофаги инфильтрируют жировую ткань, что получило название «феномен воспаления жировой ткани». Такое асептическое воспаление со временем приводит к ИР путём активации рецепторов распознавания образов (Toll-like receptors, или TLRs). TLRs обнаружены на поверхности макрофагов, дендритных и тучных клеток, нейтрофилов, базофилов и неиммунных клеток (фибробласты, эпителиальные клетки, кератиноциты). Клетки жировой ткани также участвуют в экспрессии TLRs, приводя к хроническому воспалительному ответу жировой ткани. Наличие TLR2 и/или TLR4 — необходимое условие инфильтрации жировой ткани макрофагами. У девочек-подростков с олигоменореей и ожирением выявлена связь увеличения массы тела и повышения количества моноцитов, экспрессирующих TLR2, TLR4 и TLR6. Носители аллеля Gly гена *TLR4* имеют повышенный риск развития менструальной дисфункции и ИР, тогда как генотип Asp/Asp — защитный, так как у пациенток с ожирением и олигоменореей встречается реже, чем у здоровых девочек и пациенток с ожирением и регулярным менструальным циклом. Активация TLR4 приводит к ИР. Аллельные варианты гена *TLR4* в точках полиморфизма Asp299Gly можно рассматривать в качестве генетического маркера нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением [12–16].

Исследователи сделали вывод, что нарушения менструального цикла у девочек-подростков с ожирением сопровождались значительными изменениями цитокинового статуса. Один из цитокинов, TNF- α , синтезируется главным образом моноцитами и макрофагами. Данный цитокин является многофункциональным: приводит к формированию ИР, эндотелиальной дисфункции, дислипидемии, а также нарушает нормальное функционирование яичников, приводя к ановуляции и недостаточности лютеиновой фазы [17]. Повышение уровня sTNF- α -R1 (растворимый рецептор фактора некроза опухоли α) у пациенток можно считать защитной реакцией против развития ИР, то есть sTNF- α -R1 путём ингибирования активности TNF- α обеспечивает субкомпенсацию

в прогрессировании ИР и развитии стойких нарушений менструального цикла [18].

Ещё один значимый цитокин, который образуется при избыточном весе, это IL-6, его концентрация напрямую зависит от содержания жировой ткани в организме. Установлено, что интерлейкин-6 оказывает непосредственное влияние на метаболические процессы в печени, снижая чувствительность рецепторов инсулина, а также выступает в роли ауто- и паракринного регулятора функции адипоцитов. Повышение концентрации IL-6 приводит к нарастанию ИР, нарушению работы гипоталамо-гипофизарной системы, усилению гиперандрогении и, как следствие, к нарушениям менструального цикла. Одним из основных источников IL-6 (вторым по величине после иммунной системы) служит жировая ткань, продуцирующая до 10–35% циркулирующего цитокина [19–22], который образуется не только в клетках жировой ткани, но и в макрофагах. К увеличению продукции IL-6 может также приводить типичная для воспаления гипертрофия адипоцитов. Известно о способности IL-6 блокировать инсулин-индуцируемый синтез гликогена, тормозить метаболические эффекты инсулина и оказывать прямое действие на формирование ИР на уровне клеток печени через продукцию SOCS-протеинов (suppressor of cytokine signaling). Кроме того, IL-6 способен тормозить секрецию адипонектина в жировых клетках, опосредованно влияя на развитие ИР. Доказано, что уровень повышения IL-6 коррелирует с выраженностью ИР, причём степень повышения концентрации IL-6 в крови — более весомый индикатор увеличения массы жировой ткани в организме по сравнению с выраженностью ИР [19–23].

В последние годы активно обсуждается развитие яичниковой гиперандрогении на фоне гиперинсулинемии. Большинство исследователей признают, что ИР и гиперинсулинемия могут приводить к развитию синдрома поликистозных яичников.

Хорошо известно, что гиперандрогенная дисфункция яичников приводит к хронической ановуляции [24–27]. В одном из исследований выявлено, что у девочек с ожирением частота гиперандрогенных состояний составляет 4–18%. Также было доказано, что при формировании гиперандрогеной дисфункции яичников дополнительным фактором является ожирение, которое отягощает течение и прогноз данной патологии [24]. Андрогены нарушают нормальное развитие фолликулов, приводя к множественной атрезии. Возрастающая концентрация андрогенов в яичнике вызывает постепенную элиминацию эстрогенпродуцирующих клеток гранулёзы с последующей гиперплазией текальных клеток и лютеинизацией интерстициальной ткани яичника, которые являются местом продукции андрогенов. Этим объясняется то, что стимуляция яичникового стероидогенеза инсулином проявляется преимущественно в виде гиперандрогении.

По данным исследования, в которое входили 130 девочек-подростков с ожирением, установлено, что из-за

ожирения у девочек могут формироваться психопатологические нарушения, на которые влияют личностные особенности пациенток. Оказалось, что состояние эмоционального неблагополучия у подростков вызывает нейрогормональный сбой, и это приводит к нарушению менструального цикла [25].

Связь ожирения и депрессии активно обсуждается зарубежными авторами, а полученные результаты часто противоречат друг другу. Большинство исследований свидетельствуют о том, что чрезмерное увеличение массы тела в подростковом возрасте может быть связано с депрессией, негативным настроением и низкой самооценкой [26–30]. В то же время в других работах обнаружена отрицательная связь ИМТ и ожирения с показателями депрессии, тревоги. Это означает, что чем выше вес, тем ниже уровень депрессии, тревоги и воспринимаемого стресса. Вероятно, избыточная масса тела больше не является той чертой, которая кого-либо клеймит, особенно если вся семья страдает ожирением или избыточным весом, а всё большее число сверстников имеют избыточную массу тела. Возможным объяснением также является субъективная позитивная самооценка образа собственного тела, которая могла бы нейтрализовать негативную самооценку [31–33]. Ожирение длительное, с раннего детства, может привести также к ощущению «привыкания» к этому образу тела, не влияющему на самооценку.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — одна из наиболее распространённых эндокринопатий у взрослых женщин с характерными признаками ановуляции, клинической и биохимической гиперандрогении. СПКЯ начинается в подростковом возрасте, однако у девочек-подростков клинические особенности синдрома могут быть менее выражены или находиться на границе с подростковой физиологией. Тем не менее у подростков на качество жизни, по-видимому, влияют такие же признаки и симптомы СПКЯ, как и у взрослых женщин: избыточный вес, клинический гиперандрогенизм, нарушения менструального цикла и бесплодие [33–35]. Риски нарушения менструального цикла и развития СПКЯ значительно выше у женщин с постоянной избыточной массой тела/ожирением с детства. Считается, что избыточный вес на этом этапе жизни является основным фактором риска развития кардиометаболических заболеваний в зрелом возрасте. Некоторые исследователи обнаружили, что раннее менархе связано с развитием кардиометаболических факторов риска; у таких женщин наблюдался высокий уровень триацилглицеридов (ТАГ) и низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), они были в 1,55 раза более подвержены риску развития метаболического синдрома.

ОСОБЕННОСТИ АНАМНЕЗА

Начало полового созревания у девочек приходится на возраст 8–9 лет и зависит от многих факторов, включая

наследственность, особенности питания и физической нагрузки. Средний возраст менархе на территории России — 12–13 лет, но у девочек-подростков с избыточной массой тела половое созревание начинается раньше, чем у девушек с нормальной массой тела, возможно изолированное телархе, раньше наступает менархе. В работе Ю.В. Ковалёвой при анализе менструальной функции у подростков отмечено, что при избыточной массе тела менархе начинается на $1,4 \pm 0,2$ года раньше, чем у девочек с нормальной массой тела, то есть возраст наступления менархе снижается до 9–11 лет. Ускорение темпов полового созревания не коррелирует с развитием матки и яичников. Автор рассматривает ранний возраст менархе как независимый прогностический фактор нарастания ИМТ и других осложнений ожирения [32].

В другом исследовании девочек-подростков 11–15 лет с ожирением половое развитие характеризовалось ранним его началом (в среднем в $10,8 \pm 0,8$ года), средний рост составил 171 ± 3 см, ИМТ колебался от 31,2 до 43 кг/м^2 (в среднем $37,1 \pm 5,9 \text{ кг/м}^2$). Возраст менархе — от 9,9 до 13,5 года. Нарушения менструального цикла обнаружены у 70% обследуемых девочек, наиболее часто (60%) — по типу олигоменореи. Доля пациенток с вторичной аменореей и ациклическими маточными кровотечениями пубертатного периода была одинаковой (20% и 20% соответственно) [2]. Кроме того, у девочек с избыточной массой тела наблюдались отклонения в порядке появления половых признаков: частота изолированного пубархе — 33%, в то время как в популяции этот показатель составляет 15%. Эндокринной основой несвоевременной манифестации полового оволосения является чрезмерное адренархе.

Примерно половина симптоматических нарушений менструального цикла обусловлена нейроэндокринной незрелостью, а половина связана с повышенным уровнем андрогенов. Первая проявляется в виде лютеиновых или коротких/недостаточных циклов лютеиновой фазы и обычно проходит спонтанно. Последний, по-видимому, связан с СПКЯ, потому что уровни андрогенов у подростков связаны со взрослыми андрогенами и овуляторной дисфункцией.

Среди девушек с избыточной массой тела чаще, чем в популяции, встречаются нарушения менструального цикла по типу олигоменореи, вторичной аменореи и аномальных маточных кровотечений. Часть авторов отметили проявления гиперкортицизма в виде наличия стрий, повышения АД, фолликулярного гиперкератоза, чёрного акантоза.

ОБСЛЕДОВАНИЯ

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, всем детям с ожирением и избыточной массой тела рекомендовано проводить измерения роста, веса с расчётом стандартных отклонений

ИМТ (SDS — standard deviation score), окружности талии, оценивать характер распределения подкожной жировой клетчатки, проводить измерение артериального давления и оценивать его с учётом пола, возраста и роста, определять наличие и характер стрий, фолликулярного кератоза, чёрного акантоза, андрогензависимой дерматитии, оценивать стадию полового развития, выявлять специфические фенотипические особенности.

В работе Н.В. Болотовой и соавт. [2] описаны характерные изменения органов малого таза, выявляемые у девушек с ожирением: уплотнение стромы и белочной оболочки яичников, мелкокистозные включения, отсутствие доминантного фолликула (отмечены у 52,5% пациенток с ожирением). При анализе гормонального профиля отмечалось снижение содержания ФСГ и повышение уровня других тропных гормонов (ЛГ, индекса ЛГ/ФСГ, андрогенов, эстрогенов, инсулина и ИР), что свидетельствует об активации нейроэндокринной системы.

ЛЕЧЕНИЕ

Традиционно терапия нарушений менструального цикла у девочек-подростков вызывает много споров. Большинство врачей ограничиваются применением циклической витаминотерапии или растительных препаратов для коррекции олигоменореи и других нарушений. Как правило, врачи избегают назначения гормональной терапии или других лекарственных средств при возрастных функциональных расстройствах менструальной функции и склоняются к использованию немедикаментозных методов лечения.

В работе Н.В. Болотовой и соавт. применение транскраниальной магнитотерапии (ТКМТ) в комплексном лечении больных с гипоталамическим синдромом пубертатного периода дало существенные положительные результаты — привело к улучшению клинико-гормонального статуса у девочек-подростков с ожирением [2].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению ожирения у детей, использование лекарственных средств (в комбинации с изменением образа жизни) у детей и подростков с ожирением целесообразно после 12-летнего возраста при неэффективности мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни, длительность которых составляла не менее 1 года. Единственным препаратом, разрешённым для лечения ожирения у детей, является орлистат. Широко используемый препарат метформин для лечения инсулинорезистентности у пациенток с СПКЯ не одобрен для лечения ожирения как у детей, так и у взрослых; он относится к первой линии терапии сахарного диабета (СД) 2-го типа. В связи с этим назначение метформина в педиатрической практике разрешено в возрастной группе старше 10 лет только у пациентов с диагнозом СД 2-го типа.

Этот препарат отлично зарекомендовал себя при лечении пациенток с СПКЯ как с ожирением, так

и с нормальной массой тела, метформин снижает частоту ановуляции и уровень тестостерона. «Терапия метформином «офф-лейбл» наиболее целесообразна в группе пациенток с гиперандрогенией и нарушениями менструального цикла, входящих в группу риска развития синдрома поликистозных яичников» [1]. В последние годы всё большее распространение в мире получают хирургические методы лечения морбидного ожирения (бариатрическая хирургия) у подростков. Главное преимущество данного метода — быстрое снижение веса, улучшение метаболических показателей, снижение психологического дискомфорта у пациентов и существенное повышение качества жизни пациентов с морбидным ожирением. «Согласно клиническим рекомендациям Международного эндокринологического общества, бариатрическая хирургия является методом выбора для лечения морбидного ожирения у подростков» [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Избыточный вес и ожирение в подростковом возрасте не только отражаются на внешнем виде и приводят к развитию многих заболеваний, но и пагубно влияют на правильную работу всей репродуктивной системы, что не может не сказаться на здоровье женщины в зрелом возрасте. Ожирение в детском возрасте повышает вероятность лишнего веса или ожирения во взрослом возрасте, инвалидности или преждевременной смерти. Кроме проблем с регулярностью менструального цикла, девочки-подростки с ожирением могут страдать от гипертонии, одышки, ограничены в своей физической активности и часто испытывают психологические проблемы.

Развивающаяся со временем патология характеризуется большим набором клинических симптомов и приводит к нарушению процессов формирования репродуктивной системы у девочек, ведь в пубертатном

периоде репродуктивная система нестабильна, обладает особой чувствительностью к воздействию неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов, в частности ожирения.

Привлечение внимания к проблеме детского и подросткового ожирения поможет сохранить здоровье и избежать многих проблем в зрелом возрасте за счёт коррекции веса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Концепция и дизайн исследования — Н.А. Свидинская, М.Б. Агеев; сбор и обработка материала — Н.В. Палева, В.А. Мухаева; написание текста — Е.А. Свидинская, М.Б. Агеев; редактирование — Е.А. Соснова.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. The concept and design of the study — N.A. Svidinskaya, M.B. Ageev; collection and processing of the material — N.V. Paleeva, V.A. Mukhaeva; writing of the text — E.A. Svidinskaya, M.B. Ageev; editing — E.A. Sosnova.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Российская ассоциация эндокринологов. Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков. Клинические рекомендации. Москва, 2020. Режим доступа: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/ozhirenie_27.03.2020.pdf. Дата обращения: 27.02.2022.
2. Болотова Н.В., Тимофеева С.В., Поляков В.К., и др. Роль кистепептина в нарушениях менструальной функции у девочек-подростков. Коррекция клинко-гормональных нарушений // Доктор.Ру. 2020. Т. 19, № 2. С. 13–19. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-13-19
3. Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю. Роль ожирения в развитии репродуктивных нарушений и возможности преодоления рисков // Русский медицинский журнал. 2018. Т. 26, № 11. С. 105–109.
4. Андреева В.О., Хошаби К.Э., Андреева С.С., Шухардина Т.А. Факторы риска формирования овариальной дисфункции у под-

ростков с ожирением // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2019. Т. 15, № 3. С. 22–32. doi: 10.24411/1816-2134-2019-13003

5. Адамян Л.В., Макиян З.Н., Глыбина Т.М., Сибирская Е.В., Плоскина А.А. Предикторы синдрома поликистозных яичников у юных пациенток (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2014. № 5. С. 52–56.

6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А., и др. Ожирение у подростков в России // Ожирение и метаболизм. 2006. Т. 3, № 4. С. 30–34. doi: 10.14341/2071-8713-5141

7. Лир Д.Н., Козлов А.И., Вершубская Г.Г., и др. Избыточная масса тела и ожирение у детей 7–17 лет северо-запада РФ и Приуралья // Вестник Московского университета. Серия XXIII: Антропология. 2018. № 3. С. 55–60. doi: 10.32521/2074-8132.2018.3.055-060

8. Левкович М.А., Андреева В.О., Хошаби К.Э. Дисбаланс продукции цитокинов при аменорее у девочек-подростков с ожирением // XIX Российская научно-практическая конференция с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении — дни клинической лабораторной диагностики на Дону». Ноябрь 20, 2020; Ростов-на-Дону. Ростовский государственный медицинский университет, 2020. С. 30–32.
9. Magalhaes A.C.L., Pierucci A.P., Oliveira M.N., et al. Relationship of age at menarche and serum leptin with the metabolically unhealthy phenotype in adolescents // *Nutr Hosp.* 2021. Vol. 38, N 1. P. 29–35. doi: 10.20960/nh.03050
10. Barros B.S., Kuschnir M.C., Bloch K.V., Silva T.L. ERICA: age at menarche and its association with nutritional status // *J Pediatr (Rio J)*. 2019. Vol. 95. P. 106–111. doi: 10.1016/j.jpmed.2017.12.004
11. Moore JB, Boesch C. Getting energy balance right in an obesogenic world // *Proc Nutr Soc.* 2019. Vol. 78, N 3. P. 259–261. doi: 10.1017/S0029665118002720
12. Rosenfield R.L. Clinical review: Adolescent anovulation: maturational mechanisms and implications // *J Clin Endocrinol Metab.* 2013. Vol. 98, N 9. P. 3572–3583. doi: 10.1210/jc.2013-1770
13. Tang Y., Chen Y., Feng H., et al. Is body mass index associated with irregular menstruation: a questionnaire study? // *BMC Womens Health.* 2020. Vol. 20, N 1. P. 226. doi: 10.1186/s12905-020-01085-4
14. Левкович М.А., Андреева В.О., Хошаби К.Э. Роль толл-подобных рецепторов и полиморфизма их генов в патогенезе овариальной дисфункции у девочек-подростков с ожирением // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2020. Т. 16, № 3. С. 64–72. doi: 10.33029/1816-2134-2020-16-3-64-72
15. Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонок М.В., Гвозденко Т.А. Толл-подобные рецепторы в патофизиологии ожирения // *Ожирение и метаболизм.* 2020. Т. 17, № 1. С. 56–63. doi: 10.14341/omet10336
16. Сумеркина В.А., Телешева Л.Ф., Головнева Е.С., и др. Цитокиновый профиль и содержание адипокинов у пациентов молодого возраста с избыточной массой тела и ожирением // *Сибирский медицинский журнал.* 2015. Т. 135, № 4. С. 44–47.
17. Микитюк М.Р., Хижняк О.О. Синдром гиперандрогении: диагностика и лечение с позиций клинической эндокринологии // *Международный эндокринологический журнал.* 2020. Т. 16, № 8. С. 662–668. doi: 10.22141/2224-0721.16.8.2020.222887
18. Левкович М.А., Андреева В.О., Линде В.А., Билим М.В., Хошаби К.Э. Новые иммунологические аспекты инсулинорезистентности при ожирении у девочек-подростков (аналитический обзор) // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2015. № 1. С. 58–66.
19. Друцкая М.С., Носенко М.А., Атретханы К.С., Ефимов Г.А., Недоспасов Г.А. Интерлейкин-6 — от молекулярных механизмов передачи сигнала к физиологическим функциям и терапевтическим мишеням // *Молекулярная биология.* 2015. Т. 49, № 6. С. 937. doi: 10.7868/S0026898415060063
20. Thomas D., Apovian C. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue // *Metabolism.* 2017. Vol. 72. P. 120–143. doi: 10.1016/j.metabol.2017.04.005
21. Zachurzok A., Pasztak-Opilka A., Gawlik A.M. Depression, anxiety and self-esteem in adolescent girls with polycystic ovary syndrome // *Ginekol Pol.* 2021. doi: 10.5603/GP.a2021.0042
22. Zakeri A., Russo M. Dual Role of Toll-like Receptors in Human and Experimental Asthma Models // *Front Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 1027. doi: 10.3389/fimmu.2018.01027
23. Левкович М.А., Андреева В.О., Крукиер И.И., Хошаби К.Э., Ни-кашина А.А. Показатели TNF-А и STNF-R1 у девочек-подростков с ожирением и олигоменореей // *Клиническая лабораторная диагностика.* 2021. Т. 66, № S4. С. 37.
24. Петров Ю.А., Пузикова О.З., Московкина А.В., Попова В.А., Зулпикарова М.Ю. Ожирение как потенциальный фактор гиперандрогенизма у девочек-подростков // *Главный врач Юга России.* 2021. № 4. С. 48–53.
25. Халилова Г.М., Камилова Н.М. Анализ и оценка гормонального статуса у девушек-подростков при ожирении // *Национальное здоровье.* 2018. № 3. С. 93–97.
26. Laru J., Nedelec R., Koivuho E., et al. BMI in childhood and adolescence is associated with impaired reproductive function — a population-based cohort study from birth to age 50 years // *Hum Reprod.* 2021. Vol. 36, N 11. P. 2948–2961. doi: 10.1093/humrep/deab164
27. Wang Y.X., Shan Z., Arvizo M., et al. Associations of Menstrual Cycle Characteristics Across the Reproductive Life Span and Lifestyle Factors With Risk of Type 2 Diabetes // *JAMA Netw Open.* 2020. Vol. 3, N 12. P. e2027928. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.27928
28. Abarca-Gómez L., Abdeen Z.A., Hamid Z.A., et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 1289 million children, adolescents, and adults // *Lancet.* 2017. Vol. 390. P. 2627–2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3
29. Wong S.K., Chin K.Y., Ima-Nirwana S. Toll-like Receptor as a Molecular Link between Metabolic Syndrome and Inflammation: A Review // *Curr Drug Targets.* 2019. Vol. 20, N 12. P. 1264–1280. doi: 10.2174/1389450120666190405172524
30. Akhter N., Madhoun A., Arefanian H., et al. Oxidative Stress Induces Expression of the Toll-Like Receptors (TLRs) 2 and 4 in the Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: Implications for Metabolic Inflammation // *Cell Physiol Biochem.* 2019. Vol. 53, N 1. P. 1–18. doi: 10.33594/000000117
31. De Nardo D. Toll-like receptors: Activation, signalling and transcriptional modulation // *Cytokine.* 2015. Vol. 74, N 2. P. 181–189. doi: 10.1016/j.cyto.2015.02.025
32. Ковалева Ю.В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функций // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2014. Т. 14, № 2. С. 43–51.
33. He Y., Tian J., Blizzard L., et al. Associations of childhood adiposity with menstrual irregularity and polycystic ovary syndrome in adulthood: the Childhood Determinants of Adult Health Study and the Bogalusa Heart Study // *Hum Reprod.* 2020. Vol. 35, N 5. P. 1185–1198. doi: 10.1093/humrep/deaa069
34. Андреева В.О., Заика В.Г., Ткаченко Н.В., Линде В.А., Лев Л.М. Психопатологические нарушения в генезе олигоменореи у подростков с ожирением // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2017. № 2–3. С. 63–72.
35. Разина А.О., Руненко С.Д., Ачкасов Е.Е. Проблема ожирения: современные тенденции в России и в мире // *Вестник РАМН.* 2016. Т. 71, № 2. С. 154–159. doi: 10.15690/vramn655

REFERENCES

1. Russian Association of Endocrinologists. *Diagnosis and treatment of obesity in children and adolescents. Clinical recommendations*. Moscow; 2020. Available from: https://www.endocrinetr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/ozhirenie_27.03.2020.pdf (In Russ).
2. Bolotova NV, Timofeeva SV, Polyakov VK, et al. The role of kisspeptin in menstrual disorders in adolescent girls. Treatment of clinically manifested endocrine abnormalities. *Doctor.Ru*. 2020;19(2):13–19. (In Russ). doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-2-13-19
3. Demidova TJu, Grickevich EJu. The role of obesity in the development of reproductive disorders and the possibility of overcoming risks. *Russian Medical Journal*. 2018;26(11):105–109. (In Russ).
4. Andreeva VO, Khoshabi KJe, Andreeva SS, Shukhardina TA. Risk factors for the formation of ovarian dysfunction in adolescents with obesity. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2019;15(3):22–32. (In Russ). doi: 10.24411/1816-2134-2019-13003
5. Adamyan LV, Makiiian ZN, Glybina TM, Sibirskaia EV, Ploshkina AA. Diagnosis and management of PCOS predictors in adolescent patients. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2014;(5):52–56. (In Russ).
6. Dedov II, Mel'nichenko GA, Butrova SA, et al. Obesity in adolescents in Russia. *Obesity and Metabolism*. 2006;3(4):30–34. (In Russ). doi: 10.14341/2071-8713-5141
7. Lir DN, Kozlov AI, Vershubsky GG, et al. Overweight and obesity in children 7–17 years old in Northwestern Russia and the Cis-Urals. *Moscow University Anthropology Bulletin*. 2018;(3):55–60. (In Russ). doi: 10.32521/2074-8132.2018.3.055-060
8. Levkovich MA, Andreeva VO, Hoshabi KE. Imbalance of cytokine production in amenorrhea in obsessed girls. Proceedings of the XIX Russian science conference «Obmen veshchestv pri adaptatsii i povrezhdenii — dni klinicheskoi laboratornoi diagnostiki na Donu»; 2020 Nov 20; Rostov-on-Don. Rostov State Medical University, 2020:30–32. (In Russ).
9. Magalhaes ACL, Pierucci AP, Oliveira MN, et al. Relationship of age at menarche and serum leptin with the metabolically unhealthy phenotype in adolescents. *Nutr Hosp*. 2021;38(1):29–35. doi: 10.20960/nh.03050
10. Barros BS, Kuschnir MC, Bloch KV, Silva TL. ERICA: age at menarche and its association with nutritional status. *J Pediatr*. (Rio J). 2019;95:106–111. doi: 10.1016/j.jped.2017.12.004
11. Moore JB, Boesch C. Getting energy balance right in an obesogenic world. *Proc Nutr Soc*. 2019;78(3):259–261. doi: 10.1017/S0029665118002720
12. Rosenfield RL. Clinical review: Adolescent anovulation: maturational mechanisms and implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3572–3583. doi: 10.1210/jc.2013-1770
13. Tang Y, Chen Y, Feng H, et al. Is body mass index associated with irregular menstruation: a questionnaire study? *BMC Womens Health*. 2020;20(1):226. doi: 10.1186/s12905-020-01085-4
14. Levkovich MA, Andreeva VO, Khoshabi KE. The role of toll-like receptors and the polymorphism of their genes in the pathogenesis of ovarian dysfunction in adolescent girls with obesity. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2020;16(3):64–72. (In Russ). doi: 10.33029/1816-2134-2020-16-3-64-72
15. Kytikova OYu, Novgorodtseva TP, Denisenko YuK, Antonyuk MV, Gvozdenko TA. Toll-like receptors in the pathophysiology of obesity. *Obesity and Metabolism*. 2020;17(1):56–63. (In Russ). doi: 10.14341/omet10336
16. Sumerkina VA, Telesheva LF, Golovneva ES, et al. Cytokine profile and adipokine levels in young patients with overweight and obesity. *Siberian Medical Journal* (Irkutsk). 2015;135(4):44–47. (In Russ).
17. Mikityuk MR, Khizhnyak OO. Hyperandrogenism syndrome: diagnosis and treatment from the position of clinical endocrinology. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal*. 2020;16(8):662–668. (In Russ). doi: 10.22141/2224-0721.16.8.2020.222887
18. Levkovich MA, Andreeva VO, Linde VA, Bilim MV, Khoshabi KE. New immunological aspects of insulin resistance in obese in adolescent girls (analytical review). *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2015;(1):58–66. (In Russ).
19. Drutskaya MS, Nosenko MA, Atretkhany KS. Interleukin-6: from molecular mechanisms of signal transduction to physiological properties and therapeutic targeting. *Molekular Biology*. 2015;49(6):937. (In Russ). doi: 10.7868/S0026898415060063
20. Thomas D, Apovian C. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue. *Metabolism*. 2017;72:120–143. doi: 10.1016/j.metabol.2017.04.005
21. Zachurzok A, Pasztak-Opilka A, Gawlik AM. Depression, anxiety and self-esteem in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Ginekol Pol*. 2021. doi: 10.5603/GP.a2021.0042
22. Zakeri A, Russo M. Dual Role of Toll-like Receptors in Human and Experimental Asthma Models. *Front Immunol*. 2018;9:1027. doi:10.3389/fimmu.2018.01027
23. Levkovich MA, Andreeva VO, Krukier II, Khoshabi KE, Nikashina AA. TNF- α and STNF-R1 in adolescent girls with obesity and oligomenorrhea. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2021;66(S4):37. (In Russ).
24. Petrov JuA, Puzikova OZ, Moskovkina AV, Popova VA, Zulpikarova MY. Obesity as a Potential Factor of Hyperandrogenism in Adolescent Girls. *Glavnyi vrach Yuga Rossii*. 2021;4:48–53. (In Russ).
25. Khalilova GM, Kamilova NM. Analysis and evaluation of hormonal status in girls-adolescents in obesity. *National Health*. 2018;(3):93–97. (In Russ).
26. Laru J, Nedelec R, Koivuaho E, et al. BMI in childhood and adolescence is associated with impaired reproductive function — a population-based cohort study from birth to age 50 years. *Hum Reprod*. 2021;36(11):2948–2961. doi: 10.1093/humrep/deab164
27. Wang YX, Shan Z, Arvizu M, et al. Associations of Menstrual Cycle Characteristics Across the Reproductive Life Span and Lifestyle Factors With Risk of Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2027928. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.27928
28. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 1289 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390:2627–2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3

- 29.** Wong SK, Chin KY, Ima-Nirwana S. Toll-like Receptor as a Molecular Link between Metabolic Syndrome and Inflammation: A Review. *Curr Drug Targets*. 2019;20(12):1264–1280. doi: 10.2174/1389450120666190405172524
- 30.** Akhter N, Madhoun A, Arefanian H, et al. Oxidative Stress Induces Expression of the Toll-Like Receptors (TLRs) 2 and 4 in the Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: Implications for Metabolic Inflammation. *Cell Physiol Biochem*. 2019;53(1):1–18. doi: 10.33594/000000117
- 31.** De Nardo D. Toll-like receptors: Activation, signalling and transcriptional modulation. *Cytokine*. 2015;74(2):181–189. doi: 10.1016/j.cyt.2015.02.025
- 32.** Kovaleva YuV. The role of obesity in the development of menstrual and reproductive disorders. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2014;14(2):43–51. (In Russ).
- 33.** He Y, Tian J, Blizzard L, et al. Associations of childhood adiposity with menstrual irregularity and polycystic ovary syndrome in adulthood: the Childhood Determinants of Adult Health Study and the Bogalusa Heart Study. *Hum Reprod*. 2020;35(5):1185–1198. doi: 10.1093/humrep/deaa069
- 34.** Andreeva VO, Zaika VG, Tkachenko NV, Linde VA, Lev LM. Psychopathological disorders in the genesis of oligomenorrhea in adolescents with obesity. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2017;(2–3):63–72. (In Russ).
- 35.** Razina AO, Runenko SD, Achkasov EE. Obesity: Current Global and Russian trends. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(2):154–159. (In Russ). doi: 10.15690/vramn655

ОБ АВТОРАХ

***Свидинская Евгения Александровна**, к.м.н., ассистент каф. акушерства и гинекологии № 1; адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2368-1932>; e-mail: svidinskaya@gmail.com

Агеев Михаил Борисович, к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6603-804X>; e-mail: ageev_m_b@staff.sechenov.ru

Палеева Наталья Вячеславовна, студентка V курса; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7842-479X>; e-mail: npaleeva4@gmail.com

Мухаева Валерия Арифовна, студентка V курса; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5507-3299>; e-mail: vvaleriamuhaeva@gmail.com

Соснова Елена Алексеевна, д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>; eLibrary SPIN-код: 6313-9959; e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

***Evgeniya A. Svidinskaya**, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant at Department of Obstetrics and Gynecology № 1; address: 8 Trubetskaya str., build. 2, Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2368-1932>; e-mail: svidinskaya@gmail.com

Mikhail B. Ageev, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6603-804X>; e-mail: ageev_m_b@staff.sechenov.ru

Natal'ya V. Paleeva, V-year student; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7842-479X>; e-mail: npaleeva4@gmail.com

Valeriya A. Mukhaeva, V-year student; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5507-3299>; e-mail: vvaleriamuhaeva@gmail.com

Elena A. Sosnova, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>; eLibrary SPIN-code: 6313-9959; e-mail: sosnova-elena@inbox.ru