



Репродуктивное здоровье девочек-подростков, рожденных недоношенными: новые возможности прогнозирования

А.И. Малышкина^{1,2}, Н.В. Батрак^{✉1}, М.М. Фомина³, О.Ю. Киселева¹, Д.В. Шепелев¹

¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;

²ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия;

³ГБУ «Троицкая городская больница» Департамента здравоохранения г. Москвы, Троицк, Россия

Аннотация

Обоснование. Проблема невынашивания беременности остается одной из самых актуальных в акушерстве.

Цель. Оценить репродуктивное здоровье девочек-подростков 16 лет, рожденных преждевременно, для разработки алгоритма по оптимизации его состояния.

Материалы и методы. Обследованы 180 девочек-подростков в возрасте 16 лет. Основная группа – 120 подростков со сроком рождения 27–36 нед гестации. При этом 1-я подгруппа – 18 девочек со сроком рождения 27–33 нед гестации, 2-я – 102 девочки-подростка, которые были рождены в 34–36 нед гестации. Группу сравнения составили 60 девочек, родившихся в срок. Материал для исследования – периферическая венозная кровь. Проводили гормональное и ультразвуковое исследование внутренних половых органов.

Результаты. В основной группе девочек отмечено увеличение уровня лептина в сыворотке крови относительно девочек из группы сравнения – 9,4 (6,1; 15,5) и 6,9 (4,2; 9,2) нг/мл ($p < 0,01$). При этом содержание лептина в крови девочек 2-й подгруппы прямо пропорционально зависело от индекса массы тела ($p = 0,001$). Зарегистрировано более частое увеличение числа антральных фолликулов (>10 в каждом яичнике) у подростков, рожденных раньше срока. При оценке результатов корреляционного анализа отмечена положительная прямая зависимость между числом антральных фолликулов и концентрацией лептина в сыворотке крови девочек-подростков, рожденных преждевременно ($p < 0,001$). Установлено, что при значении лептина $>15,8$ нг/мл наблюдается увеличение числа антральных фолликулов, что может оказаться причиной развития нарушений репродуктивного здоровья.

Заключение. Невынашивание беременности и его отдаленные последствия в виде ожирения и метаболического синдрома в подростковом возрасте способствуют гиперлептинемии, приводя к подавлению функции яичников. Именно поэтому при обследовании девочек-подростков необходимо включение в алгоритм определения уровня лептина для своевременной диагностики и последующего лечения возможных репродуктивных нарушений.

Ключевые слова: девочки-подростки, лептин, ультразвуковое исследование

Для цитирования: Малышкина А.И., Батрак Н.В., Фомина М.М., Киселева О.Ю., Шепелев Д.В. Репродуктивное здоровье девочек-подростков, рожденных недоношенными: новые возможности прогнозирования. Гинекология. 2022;24(3):193–197. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201552

ORIGINAL ARTICLE

Reproductive health of adolescent girls born prematurely: new forecasting opportunities

Anna I. Malyshkina^{1,2}, Nataliya V. Batrak^{✉1}, Maria M. Fomina³, Olga Yu. Kiseleva¹, Dmitriy V. Shepelev¹

¹Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia;

²Gorodkov Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russia;

³Troitsk City Hospital, Troitsk, Russia

Abstract

Background. Premature delivery remains one of the most pressing issues in obstetrics.

Aim. To assess the reproductive health of 16-year-old adolescent girls born prematurely to develop an algorithm to optimize its state.

Materials and methods. A total of 180 adolescent girls aged 16 years were evaluated. The study group consisted of 120 adolescents born at a gestational age of 27–36 weeks. Subgroup 1 consisted of 18 girls born at a gestational age of 27–33 weeks, and subgroup 2 consisted of 102 adolescent girls born at 34–36 weeks of gestation. The comparison group consisted of 60 girls born at term. The study material was peripheral venous blood. Hormonal and ultrasonic examination of the internal genital organs were performed. Results. In the main group vs. comparison group, an increase in serum leptin levels was observed: 9.4 (6.1; 15.5) and 6.9 (4.2; 9.2) ng/ml ($p < 0.01$). The leptin blood concentration in subgroup 2 showed a positive correlation with the body mass index ($p = 0.001$). A more frequent increase in the number of antral follicles (>10 in each ovary) was recorded in adolescents born prematurely. When assessing the results of correlation analysis, a positive direct correlation between the number of antral follicles and serum leptin concentration in adolescent girls born prematurely ($p < 0.001$) was observed. It was found that with a leptin level >15.8 ng/ml, there is an increase in the number of antral follicles, which may be the cause of reproductive disorders.

Conclusion. Premature delivery and its long-term consequences (obesity and metabolic syndrome) contribute to hyperleptinemia, leading to ovarian function suppression in adolescents. Therefore, it is necessary to include leptin level measurement in the algorithm of examining adolescent girls for timely diagnosis and subsequent treatment of possible reproductive disorders.

Keywords: adolescent girls, leptin, ultrasound examination

For citation: Malyshkina AI, Batrak NV, Fomina MM, Kiseleva OYu, Shepelev DV. Reproductive health of adolescent girls born prematurely: new forecasting opportunities. Gynecology. 2022;24(3):193–197. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201552

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Батрак Наталия Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИвГМА.
E-mail: batrkn@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-5230-9961

✉ **Nataliya V. Batrak** – Cand. Sci. (Med.), Ivanovo State Medical Academy.
E-mail: batrkn@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-5230-9961

Введение

Преждевременные роды являются одной из самых актуальных проблем в акушерстве. Хорошо известно, что дети, рожденные раньше срока, имеют повышенный риск развития соматических и репродуктивных нарушений в будущем. Доказано, что у них увеличивается риск развития сахарного диабета 2-го типа, ожирения, артериальной гипертензии и метаболического синдрома [1].

Во время внутриутробного развития закладывается основа репродуктивного здоровья [2]. Преждевременное рождение вносит изменения в развитие репродуктивной системы и в постнатальном периоде. В исследованиях показано, что при досрочном родоразрешении изменяются анатомические показатели и гистологическое строение органов системы репродукции, при этом манифестация патологии имеет отсроченный характер (пубертатный период и период репродукции) [3].

Цель исследования – изучить состояние репродуктивного здоровья девочек-подростков 16 лет, рожденных раньше срока, для разработки алгоритма оптимизации его состояния.

Материалы и методы

Участники исследования

На базе клиники ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» (Иваново) после получения информированного добровольного согласия обследованы 180 девочек в возрасте 16 лет. Основную группу составили 120 девочек-подростков, рожденных преждевременно (в 27–36 нед гестации); 1-я подгруппа основной группы представлена 18 девочками-подростками, рожденными в 27–33 нед гестации, 2-я – 102 девочками-подростками, рожденными в 34–36 нед гестации. Группа сравнения – 60 девочек-подростков, родившихся в срок [4].

Методы исследования

Материалом для исследования послужила периферическая венозная кровь. Все девочки обследованы согласно приказу Минздрава России №572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология»» в 2014–2016 гг. Дополнительно проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних половых органов с определением объема яичников, числа антральных фолликулов, а также оценка сывороточного содержания фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, пролактина, эстрадиола, тестостерона иммунохемилюминесцентным методом, антимюллера гормона и лептина иммуноферментным методом [4].

Соответствие принципам этики

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Ивановского научно-исследователь-

ского института материнства и детства им. В.Н. Городкова (протокол №7 от 18.11.2013). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Статистический анализ

Результаты исследования представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей (Me [Q1–Q3]) для непараметрической статистики с использованием непараметрических критериев Вальда–Вольфовица, Колмогорова–Смирнова, Манна–Уитни. При соблюдении нормального распределения данные представляли в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD) с применением t-критерия Стьюдента. Чувствительность, специфичность теста оценены при помощи ROC-анализа. Диагностическую точность метода рассчитывали по общепринятой формуле как долю истинных результатов среди всех результатов и выражали в %. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы «Statistica for Windows v. 10.0» (США).

Результаты

По данным исследования установлено увеличение индекса массы тела девочек-подростков, рожденных преждевременно, по сравнению с подростками, родившимися в срок – 21,0 (19,0–23,0) и 20,0 (21,5–22,0) кг/м² соответственно ($p < 0,05$) [4]. В основной группе чаще встречались девочки как с избыточной массой тела (17,5 и 6,7%; $p < 0,05$) [4], так и с дефицитом массы тела (15,0 и 5,0%; $p < 0,05$) относительно группы сравнения [4]. В основной группе отмечены такие изменения физического развития, как дефицит роста (5,8 и 0%; $p < 0,01$), избыточная масса тела при нормальных значениях длины тела (14,2 и 0%; $p < 0,001$), дефицит массы тела при нормальных значениях длины тела (5,0 и 0%; $p < 0,02$) [4]. Также в основной группе зарегистрировано увеличение частоты брахи- (14,2 и 5%; $p < 0,05$) и пахиморфного (12,5 и 3,3%; $p < 0,02$) соматотипов [4].

При оценке менструального цикла обнаружено, что у девочек основной группы чаще наблюдались олигоменорея (24,2 и 8,3%; $p < 0,01$) и вторичная аменорея (6,7 и 0%; $p < 0,01$).

Средний возраст менархе девочек-подростков в изучаемых группах значимо не различался, но был выше в 1-й подгруппе девочек (13,1±1,2 и 12,8±1,2 года; $p < 0,01$) по сравнению со 2-й подгруппой. Межменструальные кровотечения значительно чаще встречались в 1-й подгруппе девочек по сравнению со 2-й (27,8 и 4,9%; $p < 0,05$).

При проведении УЗИ внутренних половых органов среди девочек основной группы чаще наблюдали меньшие размеры тела матки относительно возрастной нормы по сравнению с девочками-подростками из группы сравнения (15,8 и 3,3%; $p < 0,01$). Толщина эндометрия девочек, родившихся

Малышкина Анна Ивановна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИвГМА, дир. ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова». E-mail: ivniimid@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-1145-0563

Фомина Мария Михайловна – канд. мед. наук, врач-гинеколог ГБУ ТГБ. E-mail: fominadoc@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3939-6893

Киселева Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИвГМА. E-mail: avekiseleva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1727-7316

Шепелев Дмитрий Валерьевич – студент ФГБОУ ВО ИвГМА. E-mail: dcrigere@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7604-4427

Anna I. Malyshkina – D. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical Academy, Gorodkov Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood. E-mail: ivniimid@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-1145-0563

Maria M. Fomina – Cand. Sci. (Med.), Troitsk City Hospital. E-mail: fominadoc@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3939-6893

Olga Yu. Kiseleva – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ivanovo State Medical Academy. E-mail: avekiseleva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1727-7316

Dmitrij V. Shepelev – Student, Ivanovo State Medical Academy. E-mail: dcrigere@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7604-4427

преждевременно, была меньше, чем у девочек, родившихся своевременно, – 5,0 (3,0–6,0) и 5,0 (4,0–6,0) мм ($p < 0,05$) [4].

Индекс Ферримана–Голлвея у обследованных основной группы оказался выше, чем в группе сравнения, – 7,0 (5,0–10,0) и 6,0 (5,0–7,0) соответственно ($p < 0,001$). Уровень тестостерона у девочек, родившихся преждевременно, был выше, чем у девочек, родившихся своевременно, – 0,9 (0,5–1,3) и 0,7 (0,5–1,1) нг/мл соответственно ($p < 0,05$).

Установлено увеличение содержания антимюллерова гормона в основной группе девочек относительно аналогичного показателя в группе сравнения – 2,4 (1,5–3,7) и 1,9 (1,5–2,4) нг/мл ($p < 0,01$).

Кроме того, в основной группе наблюдалось увеличение концентрации лептина по сравнению с группой сравнения – 9,4 (6,1–15,5) и 6,9 (4,2–9,2) нг/мл ($p < 0,01$). Также у девочек из 2-й подгруппы зафиксирована положительная корреляция уровня лептина и индекса массы тела ($p = 0,001$).

В нашем исследовании установлено, что увеличение числа антральных фолликулов > 10 в каждом яичнике чаще отмечалось у девочек основной группы. Корреляционный анализ показал прямую зависимость числа антральных фолликулов и уровня лептина у девочек-подростков, рожденных преждевременно ($p < 0,001$).

Для установления возможности использования показателя уровня лептина для оценки числа антральных фолликулов проведен ROC-анализ. Обнаружено, что содержание лептина $> 15,8$ нг/мл свидетельствует об увеличении числа антральных фолликулов, что может являться причиной нарушений репродуктивного здоровья. Чувствительность метода составила 95,2%, специфичность – 79,3%, точность – 86% [4].

На основании полученных данных нами расширен алгоритм обследования девочек-подростков. При определении уровня лептина $> 15,8$ нг/мл проводилось наблюдение у акушера-гинеколога по месту жительства в группе риска [4] по формированию синдрома поликистозных яичников, а также консультация эндокринолога. При определении уровня лептина $\leq 15,8$ нг/мл было рекомендовано наблюдение у акушера-гинеколога согласно приказу Минздрава России от 20 октября 2020 г. № 1130н.

Обсуждение

Лептин представляет собой белок, состоящий из 167 аминокислот, который вырабатывается в белой жировой ткани непосредственно в сосудистое русло и может проходить через гематоэнцефалический барьер. Лептин также продуцируется бурой жировой тканью, в молочной железе, скелетных мышцах, желудке, гипофизе и плаценте, однако относительный вклад этих органов и тканей в общий уровень циркулирующего лептина невелик. В популяции уровень лептина обычно коррелирует с общим количеством жировой ткани в организме, за исключением периода голодания [5].

Лептин оказывает разнообразное воздействие на различные ткани. Он может значительно снижать гиперинсулинемию через центральную нервную систему [5–7], стимулирует симпатическую и парасимпатическую нервную систему. На экспериментальных моделях показано, что внутривенная или внутричерепноventрикулярная инъекция лептина стимулировала симпатическую иннервацию в бурой жировой ткани, мышцах, печени, почках и надпочечниках и парасимпатическую – в печени [6].

Известно о влиянии лептина на углеводный и жировой обмен. Помимо снижения уровня глюкозы в крови он может подавлять выработку и секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. В свою очередь, инсулин может воздействовать на жировую ткань, стимулируя выработку

и секрецию лептина. Это взаимодействие получило название адипоинсулярной оси – двойной петли гормональной обратной связи, включающей инсулин и лептин, которая может функционировать для поддержания баланса питательных веществ [6–9].

Лептин не оказывает заметного влияния на содержание инсулина в плазме крови или поджелудочной железе [10] и состояние β -клеток [11], но может повысить чувствительность к инсулину [12], поэтому он может оказывать прямое воздействие на чувствительность к инсулину, поглощение и утилизацию глюкозы, а также на синтез гликогена в мышцах [13].

В присутствии инсулина лептин увеличивает липолиз, однако при снижении уровня инсулина лептин его подавляет. Это уменьшение липолиза снижает интенсивность высвобождения глицерина и жирных кислот, что способствует подавлению глюконеогенеза [14, 15].

Рецепторы лептина обнаружены в изолированных гепатоцитах и печени грызунов, что позволяет предположить, что лептин может оказывать прямое воздействие на печень. В печени существует перекрестная связь между лептином и сигнальными путями инсулина. Таким образом, данные *in vivo* позволяют предположить, что в условиях гиперинсулинемии прямое действие лептина на гепатоциты снижает чувствительность к инсулину [6].

Лептин также увеличивает поглощение глюкозы бурой жировой тканью [16]. Инкубация адипоцитов белой жировой ткани с лептином нарушала стимулированное поглощение глюкозы инсулином и синтез гликогена, фосфорилирование рецепторов инсулина и связывание инсулина с рецепторами инсулина, что подтверждает тот факт, что лептин прямо и косвенно ингибирует поглощение глюкозы в белой жировой ткани [6, 17].

На экспериментальных моделях показано, что введение лептина может снизить уровни адренкортикотропного гормона и кортикостерона [14, 15]. Интересно, что лептин подавлял стимулированное адренкортикотропным гормоном высвобождение глюкокортикостероидов корой надпочечников [6].

Кроме того, известно, что лептин – это ключевой регулятор функционирования яичников. В высоких концентрациях (сопоставимых с его концентрацией в крови) он присутствует в фолликулярной жидкости. В низкой концентрации лептин стимулирует фолликулогенез, тогда как в высоких он ингибирует функцию яичников, приводя к ановуляции [18–21].

В настоящее время причины инсулинорезистентности, как и преждевременных родов, до конца не изучены, но представляются многофакторными. Наличие ожирения усугубляет имеющиеся нарушения чувствительности к инсулину, учитывая, что действие инсулина реализуется не только через инсулиновые рецепторы, но и через рецепторы к инсулиноподобному фактору роста. Компенсаторная гиперинсулинемия способствует выработке лютеинизирующего гормона, приводит к снижению содержания полового стероидсвязывающего глобулина, протеина, связывающего инсулиноподобный фактор роста, с дальнейшим увеличением биологической активности андрогенов и последующей ановуляцией. Можно предположить, что недозрелость ребенка женского пола в отдаленной перспективе может приводить к метаболическим расстройствам, способствующим формированию синдрома поликистозных яичников. Возможно, именно преждевременные роды запускают эпигенетические механизмы фетального программирования в виде ановуляции, а также нельзя исключить

общность патогенетических механизмов преждевременных родов у матери и синдрома поликистозных яичников недоношенной девочки.

Заключение

Учитывая тесную взаимосвязь эндокринной и репродуктивной систем, изменения уровня лептина отражаются на функциональной активности яичников, что может привести к формированию синдрома поликистозных яичников, проявляющегося нарушением менструальной и репродуктивной функций. Таким образом, можно сделать обоснованный вывод, что невынашивание беременности и его отдаленные последствия в виде ожирения и метаболического синдрома в подростковом возрасте способствуют гиперлептинемии, приводя к подавлению функции яичников. Именно поэтому при обследовании девочек-подростков необходимо включение в алгоритм определения уровня лептина для своевременной диагностики и последующего лечения возможных репродуктивных нарушений.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. М.М. Фомина, А.И. Малышкина – концепция и дизайн исследования; М.М. Фомина, О.Ю. Киселева, Н.В. Батрак – сбор и обработка материала; Н.В. Батрак, Д.В. Шепелев – статистическая обработка результатов; Н.В. Батрак, М.М. Фомина – написание текста рукописи; А.И. Малышкина, О.Ю. Киселева – редактирование.

Authors' contribution. MM Fomina, AI Malysheva – concept and design of the study; MM Fomina, OYu Kiseleva, NV Batrak – collection and processing of the material; NV Batrak, DV Shepelev – statistical processing of the results; NV Batrak, MM Fomina – writing the text of the manuscript; AI Malysheva, OYu Kiseleva – editing.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова (протокол №7 от 18.11.2013). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the Local ethics committee of Gorodkov Ivanovo Scientific-Research Institute (№7 of 18.11.2013). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Рафикова Ю.С., Подпорина М.А., Саприна Т.В., и др. Отдаленные последствия недоношенности – метаболический синдром у детей и подростков: есть ли риск? *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2019;7(1):21-30 [Rafikova YuS, Podporina MA, Saprina TV, et al. The long-term consequences of prematurity – metabolic syndrome in children and adolescents: is there a risk? *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2019;7(1):21-30 (in Russian)]. DOI:10.24411/2308-2402-2019-11003

2. Никулина Е.Н., Елгина С.И., Ушакова Г.А. Репродуктивное здоровье девушек-подростков, рожденных недоношенными. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2017;2(1):50-8 [Nikulina EN, Elgina SI, Ushakova GA. Reproductive health of adolescent girls born prematurely. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2017;2(1):50-8 (in Russian)].
3. Артымук Н.В., Елгина С.И., Никулина Е.Н. Овариальный резерв недоношенных девочек при рождении и в пубертатный период. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2017;2(3):6-12 [Artyumuk NV, Elgina SI, Nikulina EN. Ovarian reserve of premature girls at birth and during puberty. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2017;2(3):6-12 (in Russian)]. DOI:10.23946/2500-0764-2017-2-3-6-12
4. Фомина М.М. Состояние репродуктивного здоровья девочек-подростков, рожденных недоношенными: Дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2016. Режим доступа: <https://www.niimid.ru/nauka/files/%D0%94%D0%B8%D1%81%D1%81%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F%20%D0%A4%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B9%20%D0%9C%D0%9C.pdf>. Ссылка активна на 10.05.2022 [Fomina MM. Sostoianie reproduktivnogo zdorov'ia devochek-podrostkov, rozhdennykh nedonoshennymi: Dis. ... kand. med. nauk. Ivanovo, 2016. Available at: <https://www.niimid.ru/nauka/files/%D0%94%D0%B8%D1%81%D1%81%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F%20%D0%A4%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B9%20%D0%9C%D0%9C.pdf>. Accessed: 10.05.2022 (in Russian)].
5. D'souza AM, Neumann UH, Glavas MM, Kieffer TJ. The glucoregulatory actions of leptin. *Mol Metab.* 2017;6(9):1052-65. DOI:10.1016/j.molmet.2017.04.011
6. Tanida M, Yamamoto N, Morgan DA, et al. Leptin receptor signaling in the hypothalamus regulates hepatic autonomic nerve activity via phosphatidylinositol 3-kinase and AMP-activated protein kinase. *J Neurosci.* 2015;35(2):474-84. DOI:10.1523/JNEUROSCI.1828-14.2015
7. Lam NT, Covey SD, Lewis JT, et al. Leptin resistance following overexpression of protein tyrosine phosphatase 1B in liver. *J Mol Endocrinol.* 2006;36(1):163-74. DOI:10.1677/jme.1.01937
8. Тиньков А.А. Экспериментальное исследование влияния солей железа и меди на свободнорадикальное окисление и локальные механизмы регуляции метаболизма жировой ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2014. Режим доступа: <http://www.dslib.net/bio-ximia/jeksperimentalnoe-issledovanie-vlijanija-solej-zheleza-i-medi-na-svobodnoradikalnoe.html>. Ссылка активна на 10.05.2022 [Tin'kov AA. Eksperimental'noe issledovanie vliianiiia solei zheleza i medi na svobodnoradikal'noe okislenie i lokal'nye mekhanizmy reguliatsii metabolizma zhirovoy tkani: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Chelyabinsk, 2014. Available at: <http://www.dslib.net/bio-ximia/jeksperimentalnoe-issledovanie-vlijanija-solej-zheleza-i-medi-na-svobodnoradikalnoe.html>. Accessed: 10.05.2022 (in Russian)].
9. Park S, Ahn IS, Kim DS. Central infusion of leptin improves insulin resistance and suppresses beta-cell function, but not beta-cell mass, primarily through the sympathetic nervous system in a type 2 diabetic rat model. *Life Sci.* 2010;86(23-24):854-62. DOI:10.1016/j.lfs.2010.03.021
10. Fujikawa T, Chuang JC, Sakata I, et al. Leptin therapy improves insulin-deficient type 1 diabetes by CNS-dependent mechanisms in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(40):17391-6. DOI:10.1073/pnas.1008025107
11. Yu X, Park BH, Wang MY, et al. Making insulin-deficient type 1 diabetic rodents thrive without insulin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(37):14070-5. DOI:10.1073/pnas.0806993105
12. Neumann UH, Denroche HC, Mojibian M, et al. Insulin knockout mice have extended survival but volatile blood glucose levels on leptin therapy. *Endocrinology.* 2016;157(3):1007-12. DOI:10.1210/en.2015-1890
13. Bates SH, Gardiner JV, Jones RB, et al. Acute stimulation of glucose uptake by leptin in l6 muscle cells. *Horm Metab Res.* 2002;34(3):111-5. DOI:10.1055/s-2002-23192
14. Perry RJ, Zhang XM, Zhang D, et al. Leptin reverses diabetes by suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Nat Med.* 2014;20(7):759-63. DOI:10.1038/nm.3579

15. Perry RJ, Peng L, Abulizi A, et al. Mechanism for leptin's acute insulin-independent effect to reverse diabetic ketoacidosis. *J Clin Invest.* 2017;127(2):657-69. DOI:10.1172/JCI88477
16. Denroche HC, Kwon MM, Glavas MM, et al. The role of autonomic efferents and uncoupling protein 1 in the glucose-lowering effect of leptin therapy. *Mol Metab.* 2016;5(8):716-24. DOI:10.1016/j.molmet.2016.06.009
17. Denroche HC, Kwon MM, Quong WL, et al. Leptin induces fasting hypoglycaemia in a mouse model of diabetes through the depletion of glycerol. *Diabetologia.* 2015;58(5):1100-8. DOI:10.1007/s00125-015-3529-4
18. Рыжов Ю.Р., Шпаков А.О., Гзгзян А.М. Роль лептина в регуляции репродуктивной системы и перспективы его использования во вспомогательных репродуктивных технологиях. *Проблемы репродукции.* 2020;26(2):53-61 [Ryzhov YuR, Shpakov AO, Gzgzyan AM. The role of leptin in the regulation of the reproductive system and the prospects for its use in assisted reproductive technologies. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2020;26(2):53-61 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20202602153
19. Zheng SH, Du DF, Li XL. Leptin levels in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and a meta-analysis. *Reprod Sci.* 2017;24(5):656-70. DOI:10.1177/1933719116670265
20. Seth MK, Gulati S, Gulati S, et al. Association of leptin with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol India.* 2021;71(6):567-76. DOI:10.1007/s13224-021-01510-0
21. Liang J, Lan J, Li M, Wang F. Associations of leptin receptor and peroxisome proliferator-activated receptor gamma polymorphisms with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Ann Nutr Metab.* 2019;75(1):1-8. DOI:10.1159/000500996

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.12.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2022