

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-221-1-132-138>

Ожирение и нарушение менструального цикла у девочек-подростков — есть ли взаимосвязь?

Лискина А.С., Никитина И.Л.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, (ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, 197341, Россия)

Для цитирования: Лискина А.С., Никитина И.Л. Ожирение и нарушение менструального цикла у девочек-подростков — есть ли взаимосвязь? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;221(1): 132–138. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-221-1-132-138

Лискина Анастасия Сергеевна, ассистент кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории детской эндокринологии Института эндокринологии

Научный руководитель

Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней с клиникой лечебного факультета

Резюме

Развитие нарушений менструального цикла (НМЦ) у девочек подросткового возраста часто сочетается с ожирением, поэтому представляется актуальным изучение влияния патологических прибавок массы тела на пубертатное развитие.

Цель исследования. Изучение ассоциации ожирения и нарушений менструального цикла у девочек подросткового возраста.

Материалы и методы исследования. Группа 1 (40 человек): с ожирением и НМЦ, группа 2 (40 человек): с ожирением без НМЦ. Лабораторные исследования: оценка углеводного и липидного обмена, расчет индекса НОМА; в плазме крови определены: уровень кистепептина, тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина, общего тестостерона, пролактина, индекса свободных андрогенов (ИСА), антимюллерового гормона (АМГ), 17-ОНпрогестерона (17-ОНП), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола (Е2). Проводился анализ полученных данных с помощью построения математической модели патогенетических механизмов, ассоциированных с НМЦ у девочек-подростков с ожирением.

Результаты. Различий по степени ожирения в группах не было: SDS ИМТ (Me1=2,9; Me2=2,94, p=0,459). В группе 1 достоверно чаще: нарушение толерантности к глюкозе (1 гр.=15%; 2 гр.=2,5%, p=0,048) (НТУ), гипертриглицеридемия (1 гр.=37,5%; 2 гр.=15%, p=0,048). Достоверно выше в группе с НМЦ: уровни ЛГ (Me1=8.85 мМЕ/мл; Me2=6.70 мМЕ/мл, p=0,022), кистепептина (Me1=55.4 пг/мл; Me2=38.3 пг/мл, p=0,001), общего тестостерона (Me1=1.90 нмоль/л; Me2=1.25 нмоль/л, p=0,026), ИСА (Me1=14.5; Me2=8.65, p=0,027), АМГ (Me1=6.61 нг/мл; Me2=24.26 нг/мл, p=0,014), при достоверно более низком уровне Е2 (Me1=33.5 пг/мл; Me2=45.0 пг/мл, p=0,012).

Выводы. 1. Девочки-подростки с ожирением и НМЦ чаще имеют НТУ и гипертриглицеридемию по сравнению с девочками с аналогичным по степени тяжести ожирением без НМЦ; 2. При сочетании ожирения и НМЦ отмечаются достоверно более высокие уровни кистепептина, ЛГ, АМГ, общего тестостерона, ИСА; 3. В числе патогенетических механизмов, ассоциированных с НМЦ, установлены гормональные и метаболические самостоятельные ассоциации, влияние которых независимо; гормональные: кистепептин — ЛГ — тестостерон, метаболические: ИМТ — инсулин и ИМТ — лептин.

Ключевые слова: менструальный цикл, индекс массы тела, ожирение, девочки-подростки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: UNJYUY





Obesity and menstrual disorders in adolescent girls -is there a relationship?

A.S. Liskina, I.L. Nikitina

Almazov National Medical Research Center, (2, Akkuratov Str., St Petersburg, 197341, Russia)

For citation: Liskina A.S., Nikitina I.L. Obesity and menstrual disorders in adolescent girls -is there a relationship? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;221(1): 132–138. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-221-1-132-138

Anastasiya S. Liskina, Assistant of the Department of Pediatric Diseases, Researcher of the Research Laboratory of Pediatric Endocrinology; ORCID: 0000-0003-0307-5553

Scientific supervisor

Irina L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases, Head of the Research Laboratory of Pediatric Endocrinology; ORCID: 0000-0003-4013-0785

Summary

The development of menstrual cycle disorders (MCD) in adolescent girls is often combined with obesity, therefore, it seems relevant to study the effect of pathological body weight gain on pubertal development.

The purpose of the study. To study the association of obesity and menstrual disorders in adolescent girls.

Materials and methods. Group 1 (40 people): obese and MCD, group 2 (40 people): with obesity without MCD. Laboratory tests: assessment of carbohydrate and lipid metabolism, calculation of the HOMA index; blood plasma levels of kisspeptin, thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine, total testosterone, prolactin, free androgen index (ISA), anti-muller hormone (AMH), 17-OH Progesterone (17-OHP), lutenizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), estradiol (E2). The obtained data were analyzed by constructing a mathematical model of the pathogenetic mechanisms associated with MCD in obese adolescent girls.

Results. There were no differences in the degree of obesity in the groups: SDS BMI (Me1=2.9; Me2=2.94, p=0.459). In group 1, significantly more often: impaired glucose tolerance (1 g.=15%; 2 g.=2.5%, p=0.048) (NTU), hypertriglyceridemia (1 g.=37.5%; 2 g.=15%, p=0.048). Significantly higher in the group with MCD: levels of LH (Me1=8.85 mIU/ml; Me2=6.70 mIU/ml, p=0.022), kisspeptin (Me1=55.4 pg/ml; Me2=38.3 pg/ml, p=0.001), total testosterone (Me1=1.90 nmol/l; Me2=1.25 nmol/l, p=0.026), ISA (Me1=14.5; Me2=8.65, p=0.027), AMG (Me1=6.61 ng/ml; Me2=24.26 ng/ml, p=0.014), with a significantly lower level of E2 (Me1=33.5 pg/ml; Me2=5.0 pg/ml, p=0.012).

Conclusions. 1. Adolescent girls with obesity and MCD are significantly more likely to have NTU and hypertriglyceridemia compared with girls with similar severity of obesity without MCD; 2. When obesity and MCD are combined, significantly higher levels of kisspeptin, LH, AMH, total testosterone, ISA are noted; 3. Among the pathogenetic mechanisms associated with MCD, hormonal and metabolic independent associations have been established, the effect of which is independent; hormonal: kisspeptin — LH — testosterone, and metabolic: BMI — insulin and BMI — leptin.

Keywords: menstrual cycle disorder, menstrual cycle, body mass index, obesity, teenage girls

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

Введение

Ожирение является одной из наиболее важных проблем здравоохранения, с которыми сталкиваются развитые страны, и все чаще затрагивает подростков и детей [1]. Так, по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 2020 году показатель заболеваемости ожирением среди детей в России составил 1318 случаев на 100 тысяч детского

населения, а среди подростков более чем в 2 раза выше — 3075 случаев на 100 тысяч подросткового населения [2, 3]. Ожирение является значительным фактором риска развития множества метаболических расстройств, таких как сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, дислипидемия и сердечно-сосудистые заболевания [4, 5, 6].

В литературе есть данные, что ожирение оказывает негативное влияние и на репродуктивный потенциал, в первую очередь, из-за функциональных изменений гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, что проявляется в виде нарушений менструального цикла (НМЦ) и овуляторной дисфункции. Достижение регулярного менструального цикла (МЦ) является одной из наиболее важных задач подросткового возраста и физиологические механизмы, лежащие в основе этого перехода в развитии, недостаточно изучены [7, 8]. Длительные и нерегулярные МЦ широко распространены в первые несколько лет после менархе, однако существующие в литературе данные относительно того, какой период времени считается нормой для установления регулярных МЦ у девочек-подростков после менархе очень разнонаправлены [9, 10, 11]. Поэтому исследования в данной области имеют высокую актуальность и практическую значимость.

Материалы и методы исследования

Работа проведена в дизайне когортного поперечного сравнительного открытого исследования. В исследование были включены 80 девочек подросткового возраста с первичным экзогенно-конституциональным ожирением. Группа 1: 40 пациенток с экзогенно-конституциональным ожирением и НМЦ. Группа 2: 40 пациенток с экзогенно-конституциональным ожирением и регулярным МЦ. Все пациентки, включенные в исследование, были обследованы не менее чем через 12 месяцев после старта менархе. Критериями исключения являлось наличие аномалий строения внутренних и наружных половых органов, хронических соматических заболеваний, эндокринных нарушений (гипотиреоз, сахарный диабет 1 и 2 типов, гиперпролактинемия и др.), прием препаратов, влияющих на систему гонадной оси. Всем девочкам была проведена оценка антропометрических данных, расчет ИМТ, анализ данных дневников МЦ. Для оценки параметров метаболического профиля лабораторно были определены: уровень глюкозы плазмы крови утром натощак и после углеводной нагрузки, инсулина натощак, общего холестерина, триглицеридов, лептина, проведен стандартный оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ), рассчитан индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR). Для оценки параметров гормонального профиля лабораторно

известно, что у девочек подросткового возраста с избыточным весом и ожирением нерегулярные менструации происходят в два раза чаще, чем у сверстников с нормальной массой тела. Считается, что ожирение может быть причиной менструальных нарушений таких как тяжелые, болезненные менструации, олигоменорея и вторичная аменорея [12, 13, 14]. Широкое распространение НМЦ среди девочек-подростков с ожирением представляет собой значимую проблему с точки зрения понимания физиологических механизмов, проведения дифференциальной диагностики, поиска причин, выбора терапии и определения прогноза данной патологии. Поэтому целью нашего исследования явилось изучение ассоциации ожирения и НМЦ у девочек подросткового возраста.

Цель исследования. Изучение ассоциации ожирения и нарушений менструального цикла у девочек подросткового возраста.

были определены: уровень кисспептина, тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина, пролактина, антимюллерова гормона (АМГ), 17(ОН) прогестерона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), общего тестостерона в плазме венозной крови, выполнен расчет индекса свободных андрогенов (ИСА). Определение уровня гонадотропных гормонов, а именно: лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола (Е2) проведено с учетом фазы МЦ.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью методов параметрической и непараметрической статистики с использованием следующих видов анализа: попарное сравнение с использованием критерия Манна-Уитни, сравнение качественных показателей осуществлялось с применением критерия Пирсона χ^2 . Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Построение математической модели патогенетических механизмов регуляции при НМЦ у девочек-подростков с ожирением проводилось с помощью моделирования структурных уравнений. Анализ полученных данных выполнен с применением пакета статистических программ jamovi, версия 2.3.28. Различия были признаны статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты

Возраст пациенток исследуемых групп на момент включения в исследование представлен на рисунке 1. Как следует из рисунка 1, по возрасту на момент включения в исследование пациентки группы 1 и группы 2 были сопоставимы (медиана в группе 1 — 16,0 [11,0; 17,0] лет, медиана в группе 2 — 15,0 [11,0; 17,0] лет, $p=0,722$). Сравнительный анализ возраста менархе в исследуемых группах представлен на рисунке 2. Как следует из рисунка 2, по возрасту менархе пациентки группы 1 и группы 2 не имели достоверных различий (медиана

в группе 1 — 12,0 [9,0; 16,0] лет, медиана в группе 2 — 12,0 [9,0; 14,0] лет, $p=0,810$). НМЦ у пациенток группы 1 были представлены олигоменореей в 53% случаев, вторичной аменореей — в 47% случаев.

Медиана SDS ИМТ в группе 1 составила 2,90 [2,10; 5,11], в группе 2 медиана SDS ИМТ была равна 2,94 [2,09; 5,08], ($p=0,459$) (рис. 3). I и II степени ожирения в группе 1 имели 70% пациенток, в группе 2 — 55% пациенток, III степень ожирения в группе 1 представлена в 25% случаев, в группе 2 в 32%, IV степень ожирения отмечалась в 5%

Рисунок 1. Возраст пациенток исследуемых групп на момент включения в исследование ($p=0,722$).
Figure 1. The age of the patients in the study groups at the time of inclusion in the study ($p=0,722$).

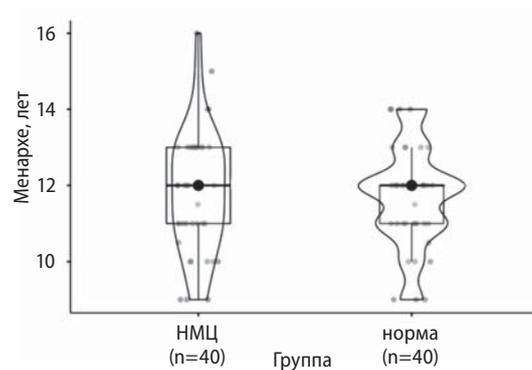
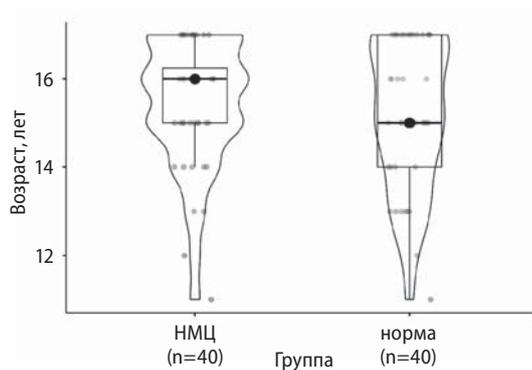


Рисунок 2. Возраст менархе пациенток исследуемых групп ($p=0,810$).
Figure 2. The age of menarche of the patients of the studied groups ($p=0,810$).

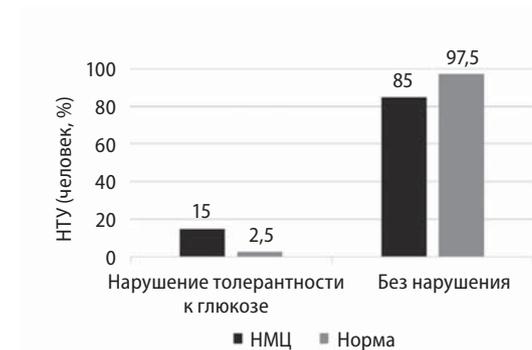
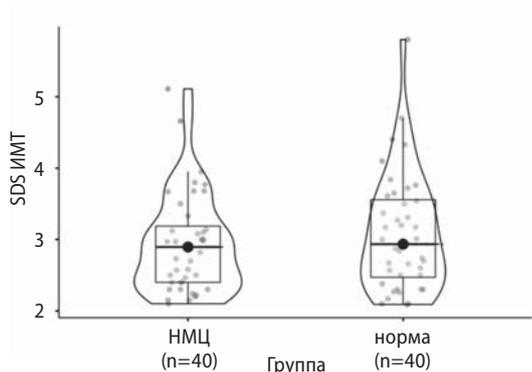


Рисунок 3. Значения SDS индекса массы тела в группах сравнения ($p=0,459$).
Figure 3. SDS values of body mass index in comparison groups ($p=0,459$).

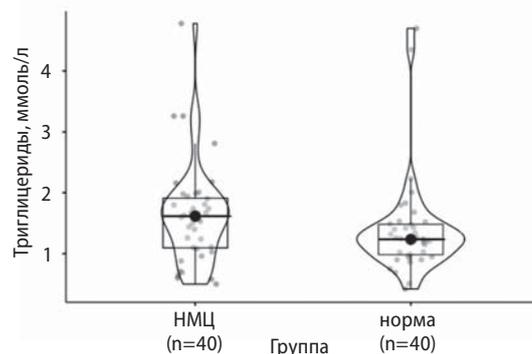
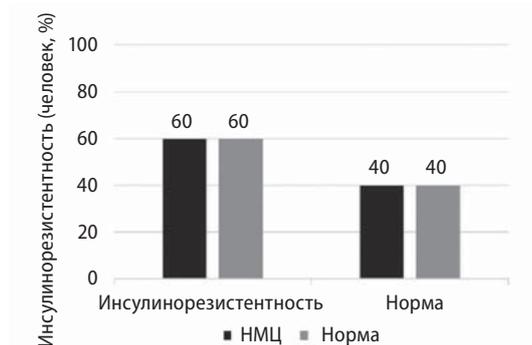


Рисунок 4. Нарушение толерантности к углеводам в группах сравнения ($p=0,048$).
Figure 4. Impaired carbohydrate tolerance in the comparison groups ($p=0,048$).

Рисунок 5. Инсулинорезистентность в группах сравнения ($p=1,00$).
Figure 5. Insulin resistance in comparison groups ($p=1,00$).

Рисунок 6. Значения уровня триглицеридов в группах сравнения ($p=0,037$).
Figure 6. Values of triglyceride levels in comparison groups ($p=0,037$).

случаев в группе 1 и в 13% в группе 2. Оценивая распределение пациенток исследуемых групп по степени ожирения, можно сделать вывод об отсутствии статистических значимых различий между ними ($p=0,486$).

При оценке лабораторных параметров, статистически значимых различий в значениях гликемии натощак и после углеводной нагрузки, инсулину натощак, индексу инсулинорезистентности НОМА-IR получено не было ($p=0,135$, $p=0,450$, $p=0,142$, $p=0,392$ соответственно). На рисунке 4 представлено количество пациенток, имеющих нарушение толерантности к углеводам (НТУ). Как следует из рисунка 4, в группе 1 отмечалось достоверно большее количество пациенток, имеющих НТУ, по сравнению с группой 2 (в группе 1 — 15%, в группе 2 — 2,5%, $p=0,048$).

Был исследован такой качественный признак, как наличие инсулинорезистентности в исследуемых группах, данные представлены на рисунке 5. Как следует из рисунка 5, по наличию

инсулинорезистентности статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p=1,00$).

Результаты сравнения уровня триглицеридов в исследуемых группах представлены на рисунке 6. Как следует из рисунка 6, медиана уровня триглицеридов в группе 1 была значительно выше значений, полученных в группе 2 (медиана в группе 1 — 1,61 ммоль/л, медиана в группе 2 — 1,23 ммоль/л, $p=0,037$).

Кроме того, количество девочек, имевших гипертриглицеридемию, было достоверно больше в группе 1 по сравнению с группой 2 (в группе 1 — 37,5%, в группе 2 — 15%, $p=0,022$). При этом медианы лептина и общего холестерина в исследуемых группах не имели статистических значимых различий (медиана в группе 1 — 35,1 нг/мл и 4,37 ммоль/л, в группе 2 — 24,7 нг/мл и 4,06 ммоль/л, $p=0,189$ и $p=0,086$ соответственно).

При оценке гормонального профиля получены значимые различия по ряду параметров: значения

Рисунок 7.
Уровень лютеинизирующего гормона в группах сравнения (p=0,008).
Figure 7.
Level of luteinizing hormone in comparison groups (p=0,008).

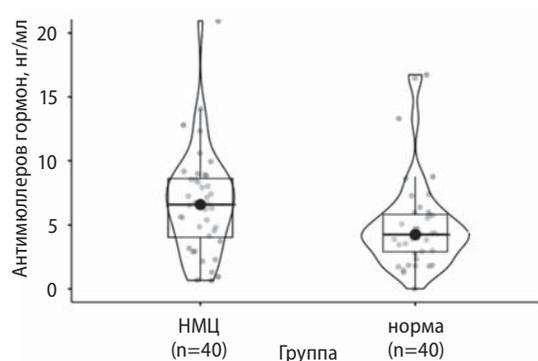
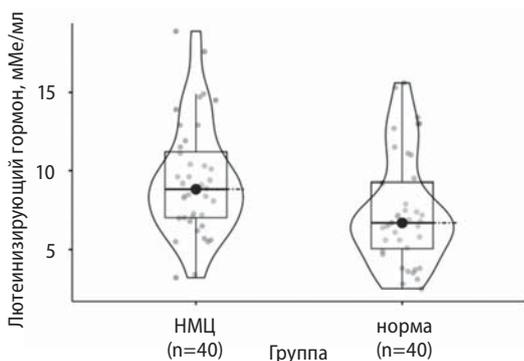


Рисунок 8.
Уровень антимюллера гормона в группах сравнения (p=0,014).
Figure 8.
The level of anti-müller hormone in the comparison groups (p=0,014).

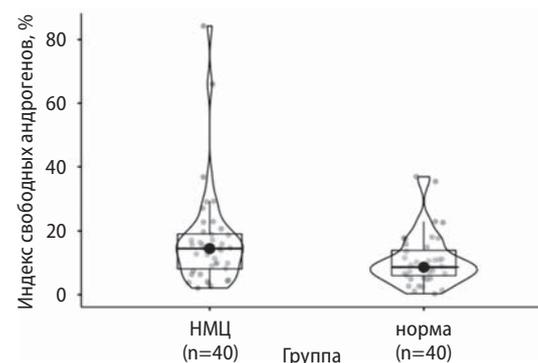
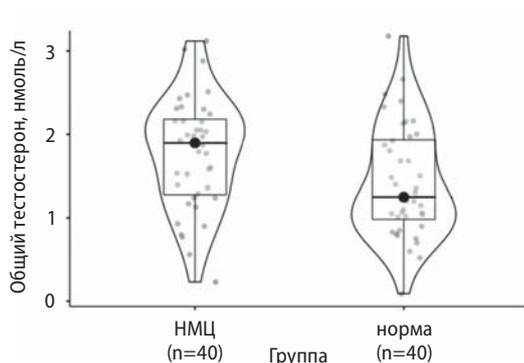


Рисунок 9.
Уровень общего тестостерона в группах сравнения (p=0,026).
Figure 9.
The level of total testosterone in the comparison groups (p=0,026).

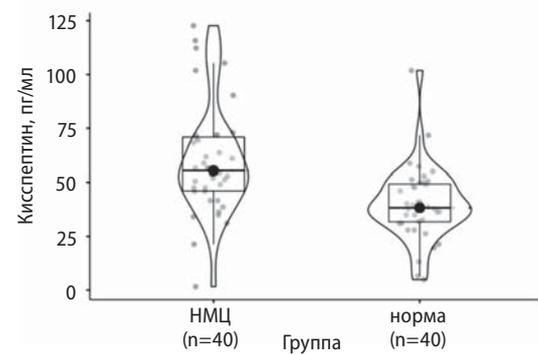
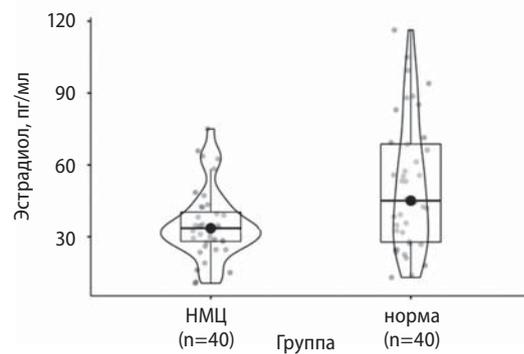


Рисунок 10.
Уровень индекса свободных андрогенов в группах сравнения (p=0,027).
Figure 10.
Level of free androgen index in comparison groups (p=0,027).

Рисунок 11.
Уровень эстрадиола в группах сравнения (p=0,012).
Figure 11.
Estradiol level in comparison groups (p=0,012).

Рисунок 12.
Уровень кисспептина в группах сравнения (p=0,001).
Figure 12.
Kisspeptin levels in comparison groups (p=0,001).

медиан ЛГ (медиана в группе 1 — 8,85 мМЕ/мл, медиана в группе 2 — 6,70 мМЕ/мл, p=0,008) (рис. 7), АМГ (медиана в группе 1 — 6,61 нг/мл, медиана в группе 2 — 4,26 нг/мл, p=0,014) (рис. 8), общего тестостерона (медиана в группе 2 — 1,90 нмоль/л, медиана в группе 2 — 1,25 нмоль/л, p=0,026) (рис. 9) и ИСА (медиана в группе 1 — 14,5%, медиана в группе 2 — 8,65%, p=0,027) (рис. 10) в группе 1 существенно выше значений, полученных в группе 2.

Медиана уровня Е2 в группе 2 была достоверно выше значения медианы, полученной в группе 1 (медиана в группе 1 — 33,5 пг/мл, медиана в группе 2 — 45,0 пг/мл, p=0,012) (рис. 11).

Не получено статистически значимых различий в исследуемых группах по следующим гормональным параметрам: ТТГ (медиана в группе 1 — 1,8 мМЕ/л, медиана в группе 2 — 1,75 мМЕ/л, p=0,751), свободный тироксин (медиана в группе 1 — 12,1 пмоль/л, медиана в группе 2 — 12,1 пмоль/л, p=0,644), ФСГ (медиана в группе 1 — 5,15 мМЕ/мл и 5,25 мМЕ/мл, медиана в группе 2, p=0,331),

пролактин (медиана в группе 1 — 22,1 нг/мл, медиана в группе 2 — 19,3 нг/мл, p=0,338), ГСПГ (медиана в группе 1 — 14,1 нмоль/л, медиана в группе 2 — 14,9 нмоль/л, p=0,279) 17(ОН) прогестерон (медиана в группе 1 — 1,31 нг/мл, медиана в группе 2 — 1,20 нг/мл, p=0,814).

Анализ значений кисспептина в исследуемых группах представлен на рисунке 12. Как следует из рисунка 12, уровень кисспептина плазмы крови в группе девочек-подростков с ожирением и НМЦ был достоверно выше, чем в группе девочек с ожирением без НМЦ (p=0,001). Результаты метаболических и гормональных параметров в группах пациенток с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия НМЦ представлены в таблице 1.

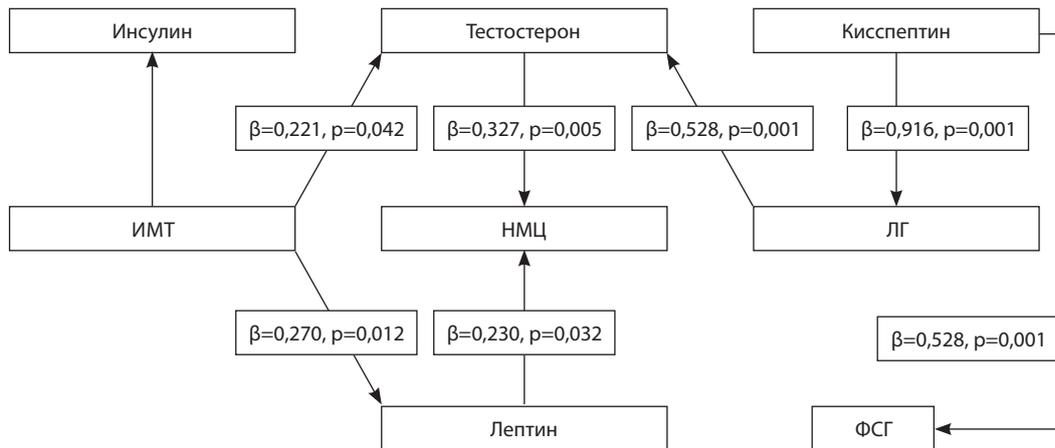
Для того, чтобы установить возможные патогенетические механизмы на основании связи изучаемых параметров и НМЦ, был проведен математический анализ с помощью метода моделирования структурных уравнений. Модель представлена на рисунке 13. На рисунке указаны стандартизированные

Таблица 1.
Результаты метаболических и гормональных показателей в исследуемых группах
Table 1.
Results of metabolic and hormonal indicators in the study groups

Исследуемый параметр, единицы измерения	Группа 1 (n*=40)	Группа 2 (n=40)	p**
	Медиана [25%;75%]		
гликемия натощак, ммоль/л	4.44 [3.48–5.15]	4.44 [3.48–5.15]	p=0.450
гликемия после нагрузки глюкозой, ммоль/л	5.95 [4.04–10.4]	5.65 [3.70–8.02]	p=0.142
инсулин натощак, пмоль/л	168 [27.4–514]	140 [68–319]	p=0.135
индекс НОМА-IR	4.20 [2.0–12.9]	3.75 [1.71–8.60]	p=0.392
общий холестерин, ммоль/л	4.37 [2.13–6.50]	4.06 [2.80–6.37]	p=0.086
триглицериды, ммоль/л	1.61 [0.50–4.78]	1.23 [0.42–4.70]	p=0.037
лептин, нг/мл	35.1 [2.06–89.9]	24.7 [2.49–68.3]	p=0.189
ТТГ, мМЕ/л	1.80 [0.40–5.40]	1.75 [0.56–5.70]	p=0.751
свободный Т4, пмоль/л	12.1 [9.70–19.9]	12.1 [9.60–16.8]	p=0.644
ЛГ, мМЕ/мл	8.85 [3.20–18.9]	6.70 [2.50–15.6]	p=0.008
ФСГ, мМЕ/мл	5.15 [1.00–8.20]	5.25 [1.50–14.3]	p=0,331
Эстрадиол, пг/мл	33.5 [10.6–75.0]	45.0 [13.0–116]	p=0.012
Пролактин, нг/мл	22.1 [8.05–46.0]	19.3 [7.36–47.2]	p=0.338
общий тестостерон, нмоль/л	1.90 [0.23–3.12]	1.25 [0.09–3.18]	p=0.026
ГСПГ, нмоль/л	14.1 [2.36–74.5]	14.9 [6.07–71.0]	p=0.279
ИСА, %	14.5 [2.09–84.3]	8.65 [0.3–35.9]	p=0.027
17(ОН)прогестерон, нг/мл	1.31 [0.59–5.90]	1.20 [0.45–6.1]	p=0.814
АМГ, нг/мл	6.61 [0.670–20.9]	4.26 [0.01–16.7]	p=0.014
Киспептин, пг/мл	55.4 [1.64–123.00]	38.3 [4.93–102]	p=0,001

Примечание к таблице 1: n* — количество проб; p** — критерий Манна-Уитни, уровень статистической значимости <0,05

Рисунок 13.
Модель патогенетических механизмов, влияющих на формирование нарушений менструального цикла у девочек-подростков с ожирением
Figure 13.
Model of pathogenetic mechanisms influencing the formation of menstrual disorders in obese adolescent girls



коэффициенты регрессии (β) и уровень статистической значимости ($p < 0,05$). Как следует из рисунка 13, в числе патогенетических механизмов, ассоциированных с НМЦ, установлены гормональные и метаболические самостоятельные ассоциации, влияние которых независимо. Метаболический путь: значение ИМТ было значимым предиктором повышения уровня инсулина, лептина плазмы крови и уровня общего тестостерона; повышение

уровня лептина и общего тестостерона являлось значимым предиктором, увеличивающим вероятность возникновения НМЦ. Гормональный путь: уровень киспептина был значимым предиктором повышения уровня ЛГ и ФСГ, повышение уровня ЛГ было значимым предиктором повышения общего тестостерона, а повышение уровня общего тестостерона, в свою очередь, было предиктором средней силы для возникновения НМЦ.

Выводы

В проведенном нами исследовании было еще раз показано, что НМЦ при ожирении имеют сложные механизмы, которые могут иметь самостоятельное, независимое друг от друга значение. Результаты оценки метаболического профиля показали, что девочки-подростки с ожирением и НМЦ достоверно чаще имели НТУ по результатам ОГТТ

и гипертриглицеридемию по сравнению с девочками, имеющими ожирение без НМЦ. По результатам оценки гормонального профиля, в группе девочек-подростков с ожирением и НМЦ уровни киспептина, ЛГ, общего тестостерона, АМГ, а также ИСА были достоверно выше, чем в группе девочек-подростков с ожирением без НМЦ. При этом,

пациентки, имеющие регулярный МЦ характеризовались достоверно более высокими значениями уровня эстрадиола. Методом структурного математического моделирования было установлено несколько патогенетических направлений, приводящих к формированию НМЦ. Первое направление было обусловлено прямыми воздействиями ксипептина на гонадотропные гормоны, в частности,

ЛГ, при этом повышение уровня ЛГ было прямо ассоциировано с повышением уровня тестостерона, который в свою очередь является значимым предиктором формирования НМЦ. Метаболические пути, влияющие на НМЦ, представлены ассоциированным с массой тела гормоном лептином, а также прямой взаимосвязью между увеличением ИМТ и уровнем тестостерона.

Литература | References

- Vasyukova O.V. Obesity in children and adolescents: diagnosis criteria. *Obesity and metabolism*. 2019;16(1): 70-73. (In Russ.) doi: 10.14341/omet10170.
Васюкова О.В. Ожирение у детей и подростков: критерии диагноза. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(1):70-73. doi: 10.14341/omet10170.
- Kontsevaya A., Shalnova S., Deev A. et al. Overweight and obesity in the Russian population: prevalence in adults and association with socioeconomic parameters and cardiovascular risk factors. *Obesity facts*. 2019; 12 (1):103-114. doi: 10.1159/000493885.
- Kholmatova K., Krettek A., Leon D.A. et al. Obesity prevalence and associated socio-demographic characteristics and health behaviors in Russia and Norway. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19 (15): 9428. doi: 10.3390/ijerph19159428.
- Nikitina I.L., Todieva A.M., Karonova T.L., Budanova M.V. Obesity in children and adolescents: phenotypic specificities, association with components of metabolic syndrome. *Questions of children dietetics*. 2012;10(5): 23-30. (In Russ.)
Никитина И.Л., Тодиева А.М., Каронова Т.Л., Буданова М.В. Ожирение у детей и подростков: особенности фенотипа, ассоциации с компонентами метаболического синдрома. *Вопросы детской диетологии*. 2012;10(5):23-30.
- Nikitina I.L. Obesity in children and adolescents: the problem, solutions. Review of Russian and international recommendations. *Lechaschi Vrach*. 2018; (1):31. (In Russ.)
Никитина И.Л. Ожирение у детей и подростков: проблема, пути решения. Обзор российских и международных рекомендаций. *Лечащий врач*. 2018; (1):31.
- Salam R.A., Padhani Z.A., Das J.K. et al. Effects of lifestyle modification interventions to prevent and manage child and adolescent obesity: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020;12 (8): 2208. doi: 10.3390/nu12082208.
- Chen X., Xiao Z., Cai Y. et al. Hypothalamic mechanisms of obesity-associated disturbance of hypothalamic-pituitary-ovarian axis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2022; 33 (3): 206-217. doi: 10.1016/j.tem.2021.12.004
- Nikitina I.L. The timing of puberty: well-known and new issues. *Arterial Hypertension*. 2013; 19 (3): 227-236. (In Russ.)
Никитина И.Л. Старт пубертата – известное и новое. *Артериальная гипертензия*. 2013; 19 (3): 227-236.
- Itriyeva K. The effects of obesity on the menstrual cycle. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 2022; 52(8): 101241. doi: 10.1016/j.cppeds.2022.101241.
- Nikitina I.L. Primary amenorrhea syndrome in adolescent girls is a demonstration of the diversity of clinical phenotypes. *Obstetrics and gynecology at the Almazov National Medical Research Center. ORSI OBSERVATIONES*. 2018; 271-283. (In Russ.)
Никитина И.Л. Синдром первичной аменореи у девочек-подростков: демонстрация разнообразия клинических фенотипов. *Акушерство и гинекология в ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова"*. ORSI OBSERVATIONES. 2018; 271-283.
- Rachon D., Teede H. Ovarian function and obesity-interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316(2):172-179. doi: 10.1016/j.mce.2009.09.026.
- Broughton D.E., Moley K.H. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertility and sterility*. 2017; 107(4): 840-847. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.017.
- McGown C., Bireddinc A., Younossi Z.M. Adipose tissue as an endocrine organ. *Clin Liver Dis*. 2014;18(1):41-58. doi: 10.1016/j.cld.2013.09.012.
- Liskina A.S., Zazerskaia I.E., Nikitina I.L. et al. On the question of the characteristics of the menstrual cycle in adolescent girls with obesity. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2022; (3):249-254. (In Russ.) doi: 10.26442/26586630.2022.3.201778.
Лискина А.С., Никитина И.Л. К вопросу о характеристике менструального цикла у девочек подростков с ожирением. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2022; (3): 249-254. doi: 10.26442/26586630.2022.3.201778.