

## ЛЕПТИН В ПАТОГЕНЕЗЕ ОВАРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

© Е.М. Рязанцева

ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;  
ФГБУ «КДЦ с поликлиникой», Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 21.04.2016

Принята к печати: 31.05.2016

■ **Актуальность.** Более чем у 30 % женщин репродуктивного возраста с ожирением наблюдается недостаточность яичников. Сведения о роли лептина в патогенезе овариальной недостаточности при ожирении противоречивы и требуют уточнения. **Цель работы:** изучение роли лептина в патогенезе недостаточности яичников при ожирении. **Материалы и методы.** Обследовано 50 женщин репродуктивного возраста с индексом массы тела (ИМТ) более 25,6 кг/м<sup>2</sup>. Контрольную группу составили 10 здоровых женщин репродуктивного возраста. Обследование включало определение в крови лептина, гонадотропинов, пролактина и половых стероидных гормонов иммуноферментным методом и эхографию органов малого таза. **Результаты.** Овариальная недостаточность была выявлена у 72 % женщин с ожирением и характеризовалась увеличением объема яичников и числа в них антральных фолликулов. Содержание лептина в крови обследованных нами больных существенно не зависело от наличия или отсутствия овариальной недостаточности. Уровень лептина в крови больных положительно коррелировал с ИМТ, уровнем лютеинизирующего гормона (ЛГ) и эстрадиола и отрицательно коррелировал с уровнем фолликулостимулирующего гормона в крови. **Заключение.** Полученные результаты не позволяют считать гиперлептемию ведущей причиной нарушения функции яичников при алиментарном ожирении. Наиболее вероятной причиной нарушения овариальной функции является гиперэстрогения овариального и внеяичникового происхождения, которая может приводить к преждевременным пикам ЛГ и этим нарушать фолликулогенез в яичниках.

■ **Ключевые слова:** ожирение; недостаточность яичников; лептин.

## THE ROLE OF LEPTIN IN THE PATHOGENESIS OF OVARIAN INSUFFICIENCY IN OBESITY WOMEN

© E.M. Riazantceva

FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott",  
Saint Petersburg, Russia;  
Federal State Establishment Clinical Diagnostic Medical Center, Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016;65(3):18-24

Received: 21.04.2016

Accepted: 31.05.2016

■ **Actuality.** Ovarian insufficiency can be diagnosed in more than 30% of reproductive age women with obesity. The role of leptin in the pathogenesis of ovarian insufficiency in obesity is not well understood and needs to be detailed. **The aim of the study:** to investigate the role of leptin in the pathogenesis of ovarian insufficiency in obesity. **Materials and methods.** 50 reproductive age females with BMI > 26.5 kg/m<sup>2</sup> were studied. 10 healthy reproductive age females were used as control. Blood levels of leptin, gonadotropins, prolactin, sex steroid hormones were measured by immunoenzymatic assay and pelvic echoscopy were performed in all studied patients and controls. **Results.** 72% of obese women had signs of ovarian insufficiency, such as ovarian enlargement and increased antral follicular count. The level of leptin did not correlate with the presence or absence of ovarian insufficiency in our patient group. The positive correlation between leptin level and BMI, luteinizing hormone (LG) and oestradiol and negative correlation between leptin level and follicular stimulating hormone (FSH) were revealed. **Conclusion.** The results of our study do not support the hyperleptinemia as the main cause of ovarian dysfunction in alimentary obesity. The most potential reason of ovarian dysfunction in these women could be ovarian or non-ovarian origin hyperoestrogenia leading to premature LG piques, and, thus, disturbing folliculogenesis in ovaria.

■ **Keywords:** obesity; ovarian insufficiency; leptin.

Ожирение является одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем, которая охарактеризована Всемирной организацией здравоохранения как неинфекционная эпидемия. В России ожирением страдает около 30 % населения, избыточный вес наблюдается почти у половины жителей России. Среди женщин частота ожирения колеблется от 30 до 40 % [1]. Более чем у трети женщин с ожирением наблюдается гормональная недостаточность яичников, проявляющаяся нарушением менструального цикла, бесплодием, развитием гиперпластических процессов в органах репродуктивной системы [2–6].

В 1994 г. был открыт белковый гормон лептин, секретируемый адипоцитами, который через специфические рецепторы в центральной нервной системе снижает аппетит и потребление пищи и повышает энергетический обмен. В 1995 г. на XXIII конгрессе FEBS (Federation of European Biochemical Societies) в Базеле J.M. Friedman [7] впервые сформулировал постулат о том, что лептин является продуктом экспрессии *ob*-гена, циркулирует в крови человека в количествах, пропорциональных массе жировой ткани, подавляет аппетит и снижается при голодании [8, 9]. При алиментарном ожирении этот эффект снижен из-за блока белка-носителя, переносящего лептин через гематоэнцефалический барьер [10].

Биологическое действие лептина на репродуктивную систему заключается в усилении частоты импульсной секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ) [11], повышении чувствительности гонадотрофов гипофиза к ГРГ и инициации полового развития у людей и животных [12–14]. Дефицит лептина у людей и экспериментальных животных сопровождается гипогонадотропным гипогонадизмом, который может быть устранен введением рекомбинантного лептина [15–21].

Рецепторы к лептину обнаружены в ткани яичников [22–24]. Сведения о влиянии лептина непосредственно на фолликулогенез и стероидогенез в яичниках противоречивы. В ряде экспериментальных работ показано тормозящее действие лептина на стероидогенез и фолликулогенез в яичниках [10, 25–29]. С другой стороны, установлено прямое стимулирующее действие лептина на активность ароматазы в гранулезных клетках яичников [30] и стимулирующее влияние лептина на фолликулогенез, стероидогенез и процессы апоптоза в ткани яичников исследуемых

животных и *in vitro* [13, 31–33]. Овариальную недостаточность у женщин с ожирением связывают с усилением ароматизации в жировой ткани андрогенов в эстрогены, приводящей к преждевременному перивуляторному пику гонадотропинов в крови и вторичному поликистозу яичников [34, 35] и с гиперинсулинемией, возникающей в ответ на резистентность к инсулину при ожирении и приводящей к гиперпродукции лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофизом, повышению чувствительности к ЛГ яичников и снижению продукции глобулина, связывающего половые стероиды [7, 36, 37]. Гиперинсулинемии отводится одно из ведущих мест в патогенезе синдрома поликистозных яичников (СПЯ) [36, 38]. Следует отметить, что поликистозные изменения яичников при алиментарном ожирении, как правило, поддаются обратному развитию на фоне снижения массы тела [34].

Цель настоящего исследования состояла в изучении роли лептина в развитии овариальной недостаточности у женщин репродуктивного возраста при алиментарном ожирении.

## Материалы и методы

В исследование были включены 50 женщин с алиментарным ожирением (основная группа) и 10 здоровых женщин репродуктивного возраста с полноценным овуляторным циклом (контрольная группа).

**Критериями включения в основную группу являлись:**

- возраст женщин от 18 до 40 лет;
- отсутствие беременности;
- индекс массы тела более 25 кг/м<sup>2</sup>;
- согласие и желание женщин выполнять рекомендации врача.

**Критерии исключения из основной группы:**

- сахарный диабет 1-го и 2-го типа;
- опухоли гипофиза;
- гипогонадотропный гипогонадизм;
- СПЯ;
- врожденная гиперплазия коры надпочечников;
- гипотиреоз, диффузный токсический зоб;
- тяжелая соматическая патология.

Все женщины прошли клинико-лабораторное обследование, включающее сбор анамнеза, ультразвуковое исследование органов малого таза, определение гонадотропинов, пролактина, половых стероидных гормонов, лептина в крови. На 2–5-й день менструального цикла оценивали содержание ФСГ, ЛГ,

эстрадиола, пролактина, тестостерона, на 20–22-й день менструального цикла — содержание пролактина и прогестерона в крови. Исследование ЛГ, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, эстрадиола, тестостерона и прогестерона проводили с использованием твердофазного иммунохемилюминисцентного метода на аппарате IMMULITE 2000, DPC (США) с использованием наборов IMMULITE 2000 SYSTEMS Simens (Великобритания). Определение уровня лептина сыворотки крови проводили с помощью метода иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы DRG (США).

Наличие овуляции определяли по данным уровня прогестерона в крови (более 25 нмоль/л) и визуализации желтого тела при ультразвуковом исследовании органов малого таза. Недостаточность лютеиновой фазы определяли по уровню прогестерона от 10,1 до 24,9 нмоль/л.

УЗИ матки и яичников при сохраненном менструальном цикле проводили на 5–7-й и 20–23-й день цикла на аппарате Simens (Япония) с использованием абдоминального датчика с частотой 3,5 МГц и вагинального датчика с частотой 7,5 МГц.

## Результаты и их обсуждение

У 36 из 50 женщин (72 %) имелась недостаточность яичников: у 27 женщин (54 %) выявлена ановуляция, у 9 женщин (18 %) — недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ). Частота встречаемости недостаточности яичников не зависела от выраженности ожирения. При избытке массы тела (ИМТ от 25,6 до 30 кг/м<sup>2</sup>) недостаточность яичников была выявлена у 11 из 15 женщин. При ожирении I степени овариальная недостаточность выявлена у 19 из 27 больных, при ожирении II и III степени овариальная недостаточность установлена у 6 из 8 женщин.

Результаты гормонального обследования, представленные в таблице 1, выявили повышение уровня ЛГ и эстрадиола в крови больных ожирением. При анализе этих показателей в зависимости от функции яичников повышение содержания ЛГ и эстрадиола имелось только у больных с ановуляцией (табл. 2). При этом гиперпродукция ЛГ гипофизом не сопровождалась гиперандрогемией и андрогензависимой дермопатией. Напротив, уровень ФСГ в крови женщин с ожирением и гормональной недостаточностью яичников (ановуляция и НЛФ) был снижен, что, вероятно, связано с тормозящим действием эстрадиола на продукцию ГРГ в со-

Таблица 1

Уровень гонадотропинов, пролактина и половых стероидных гормонов в крови женщин с ожирением

		Контрольная группа	Основная группа
3–5-й день цикла	ФСГ, МЕ\л	7,7 ± 0,7	6,7 ± 0,3
	ЛГ, МЕ\л	5,4 ± 0,5	6,7 ± 0,8*
	Пролактин, МЕ\л	286,0 ± 27,9	234,6 ± 24,3
	Эстрадиол, пмоль\л	279,3 ± 35,6	451,0 ± 45,5**
	Тестостерон, нмоль\л	1,4 ± 0,1	1,7 ± 0,2
Примечание: * отличие от показателя в контрольной группе при $p < 0,05$ ; ** отличие от показателя в контрольной группе при $p < 0,005$			

Таблица 2

Уровень гонадотропинов и половых стероидных гормонов в крови женщин с ожирением в зависимости от функции яичников

	Полноценный овуляторный цикл (n = 14)	Недостаточность лютеиновой фазы (n = 9)	Ановуляция (n = 27)
ФСГ, МЕ\л	8,8 ± 1,0	6,3 ± 0,7 **	6,1 ± 0,5*
ЛГ, МЕ\л	4,4 ± 0,6	4,7 ± 0,6	7,9 ± 1,5*
Эстрадиол, пмоль\л	264,6 ± 36,7	362,2 ± 78,5	573,3 ± 70,1*
Тестостерон, нмоль\л	1,0 ± 0,3	1,5 ± 0,2	2,1 ± 0,2***
Примечание: * отличие от показателя при овуляторном цикле при $p < 0,03$ ; ** отличие от показателя при овуляторном цикле при $p < 0,05$ ; *** отличие от показателя при овуляторном цикле при $p < 0,0005$			

Таблица 3

Размеры яичников у женщин с ожирением и в контрольной группе

	Контрольная группа ( $n = 10$ )	Женщины основной группы с ожирением ( $n = 50$ )		
		Полноценный овуляторный цикл ( $n = 14$ )	Недостаточность лютеиновой фазы ( $n = 9$ )	Ановуляция ( $n = 27$ )
Объем правого яичника, см <sup>3</sup>	5,0 ± 0,5	5,2 ± 0,3	6,6 ± 0,6*	8,1 ± 0,5*
Объем левого яичника, см <sup>3</sup>	5,6 ± 0,4	4,8 ± 0,5	7,4 ± 0,4*	8,4 ± 0,7*
Кол-во фолликулов, шт.	3,7 ± 0,2	4,6 ± 0,4	8,7 ± 0,7**	8,7 ± 0,3**

Примечание: \* отличие от показателя в контрольной группе при  $p < 0,05$ ; \*\* отличие от показателя в контрольной группе и при овуляторном цикле при  $p < 0,0005$

ответствии с механизмом отрицательной обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе.

У женщин с ановуляторным циклом определялось достоверное, но не выходящее за пределы физиологических колебаний, повышение уровня тестостерона в крови (табл. 2).

У женщин с ожирением отмечено увеличение объема яичников, зависящее от наличия и выраженности овариальной недостаточности. Количество антральных фолликулов у больных с НЛФ ( $8,7 \pm 0,7$ ) и ановуляцией ( $8,7 \pm 0,3$ ) было достоверно ( $p < 0,0005$ ) выше этого показателя у больных с полноценным овуляторным циклом ( $4,6 \pm 0,4$ ) и у женщин контрольной группы ( $3,7 \pm 0,2$ ).

Уровень лептина в крови женщин контрольной группы колебался от 4,4 до 16,3 нг/мл и в среднем составил  $9,1 \pm 1,2$  нг/мл. У женщин с ожирением уровень лептина в крови варьировал от 5,4 до 99,2 нг/мл ( $34,7 \pm 2,8$  нг/мл), что достоверно ( $p < 0,005$ ) превышало показатель в контрольной группе. Содержание лептина в крови обследованных больных зависело от ИМТ (рис. 1) ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,005$ ), что соответствует данным других авторов [39, 40]. Уровень лептина в крови женщин с ожирением не зависел от выраженности нарушений функции яичников. При ановуляции средний уровень лептина в крови составил  $39,7 \pm 3,9$  нг/мл, у женщин с НЛФ —  $30,9 \pm 8,1$  нг/мл, при наличии полноценного овуляторного цикла уровень лептина в крови был  $32,9 \pm 5,9$  нг/мл.

Влияние лептина на уровень гонадотропинов в крови было разнонаправленным: между уровнем лептина и ФСГ в крови имелась отрицательная корреляционная связь ( $r = -0,35$ ,  $p < 0,005$ ), тогда как между уровнем лептина

и ЛГ имелась слабая положительная корреляция ( $r = 0,24$ ,  $p < 0,05$ ). Возможно, гиперпродукция ЛГ связана со способностью лептина повышать чувствительность гонадотрофов к ГРГ [12–14]. Уровень лептина при ожирении положительно коррелировал с содержанием эстрадиола в крови ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,05$ ). Можно думать, что повышенный уровень эстрадиола в крови связан со стимулирующим действием лептина на овариальную ароматазу и с конверсией андрогенов в эстрогены в жировой ткани [13, 30–33]. Гиперпродукция ЛГ гипофизом не сопровождалась выраженной гиперандро-

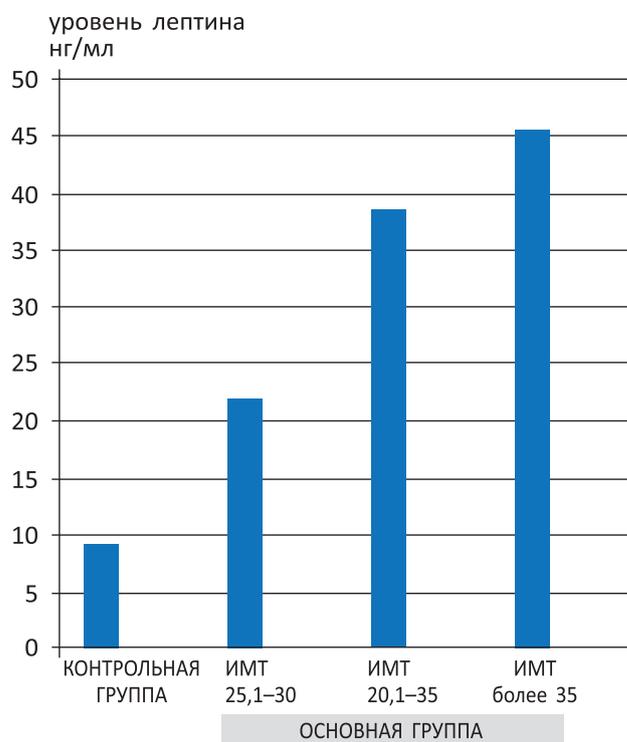


Рис. 1. Уровень лептина в крови женщин с ожирением в зависимости от индекса массы тела

генемией и андрогензависимой дермопатией у больных с алиментарным ожирением, что можно объяснить как усилением овариальной ароматазной активности под влиянием лептина, так и интенсивной конверсией андрогенов в эстрогены в жировой ткани. Необходимо указать, что гиперпродукция ЛГ и повышение чувствительности к нему яичников может быть связана с гиперинсулинемией, возникающей в ответ на имеющуюся при ожирении инсулинорезистентность [36, 37, 41]. Содержание лептина в крови обследованных нами больных существенно не зависело от наличия или отсутствия овариальной недостаточности. Это не позволяет считать гиперлептинемия ведущей причиной нарушения функции яичников при алиментарном ожирении. Вероятной причиной нарушения фолликулогенеза является гиперэстрогемия овариального и внеяичникового происхождения, способная вызывать преждевременные выбросы ЛГ гипофизом, нарушающие рост и развитие фолликулов.

### Выводы

1. Овариальная недостаточность имеется у 72 % женщин с ожирением (ановуляция — 54 %, НЛФ — 18 %) и характеризуется увеличением объема яичников и числа в них антральных фолликулов.
2. Гиперлептинемия у женщин с алиментарным ожирением зависит от ИМТ ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,002$ ). Содержание лептина в крови женщин с ожирением положительно коррелирует с уровнем ЛГ ( $r = 0,24$ ,  $p < 0,05$ ) и отрицательно коррелирует с уровнем ФСГ в крови. При этом гиперпродукция ЛГ гипофизом не сопровождается гиперандрогемией и андрогензависимой дермопатией.
3. Уровень лептина при ожирении положительно коррелирует с содержанием эстрадиола в крови ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,05$ ), что можно связать со стимулирующим влиянием лептина на овариальную ароматазу. Содержание эстрадиола в крови больных ожирением ( $451,0 \pm 45,5$ ) превышает этот показатель у здоровых женщин ( $279,3 \pm 35,6$ ) ( $p < 0,005$ ), при этом наиболее высокие значения эстрадиола имеются у больных с ановуляцией ( $573,3 \pm 70,1$  пмоль/л). Наиболее вероятной причиной повышения уровня эстрадиола в крови является усиленная конверсия андрогенов в эстрогены в жировой ткани.
4. Гиперэстрогемия может приводить к преждевременному включению механизма положительной обратной связи (преждевременным пикам ЛГ) и тем самым нарушать фолликулогенез в яичниках.

### Литература

1. Савельева Л.В. Современная концепция лечения ожирения // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 1. – С. 51–56. [Savel'eva LV. Sovremennaja koncepcija lechenija ozhirenija. *Ozhirenije i metabolizm*. 2011;(1): 51-6. (In Russ.)]
2. Кузнецова И.В., Фернандес Д.О. Роль ксеникала при комплексном лечении простой гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста, страдающих ожирением // Гинекология. – 2007. – № 2. – С. 1–3. [Kuznecova IV, Fernandes DO. Rol' Ksenikala pri kompleksnom lechenii prostoje giperplazii jendometrija u zhenshhin reproduktivnogo vozrasta, stradajushhh ozhireniem. *Ginekologija*. 2007;(2):1-3. (In Russ.)].
3. Кузнецова И.В., Подзолкова Н.М., Тиканова В.В. Нарушения менструальной функции при ожирении и роль ксеникала в их коррекции // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 2. – С. 35. [Kuznecova IV, Podzolkova NM, Tikanova VV. Narushenija menstrual'noj funkcii pri ozhireanii i rol' Ksenikala v ih korrekcii. *Ozhirenije i metabolizm*. 2004;(2):35. (In Russ.)]
4. Castillo-Martinez L, Lopez-Alvarenga JC, Villa AR, Gonzalez-Barranco J. Menstrual cycle length disorders in 18- to 40-y-old obese women. *Nutrition*. 2003;19: 317-20. doi: 10.1016/S0899-9007(02)00998-X.
5. Gesink Law DC, Maclehose RF. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod*. 2007;22(2):414-20. doi: 10.1093/humrep/del400.
6. Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod*. 2008;23(2):324-8. doi: 10.1093/humrep/dem371.
7. Friedman JM. Abstracts of 23 Meeting of the FEBS. Basel; 1995:12.
8. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*. 1995;(1):1155-61. doi: 10.1038/nm1195-1155.
9. Flier JS. What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1407-13. doi: 10.1210/jc.83.5.1407.
10. Caprio M, Fabbrini E, Isidori AM, et al. Leptin in reproduction. *Trends in Endocrinol Metabol*. 2001;(12): 65-72. doi: 10.1016/S1043-2760(00)00352-0.
11. Панков Ю.А. Лептин в регуляции нейроэндокринной системы // Актуальные проблемы нейроэндокринологии: материалы III Всероссийской научно-практической конференции. – М., 2003. – С. 27–40. [Pankov JA. Leptin v reguljácii nejroj-

- endokrinnoj sistemy. In: Aktual'nye problemy nejro-jendokrinologii: materialy III Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii. Moscow; 2003:27-40. (In Russ.)]
12. Чагай Н.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Лептин и репродуктивные органы-мишени // Проблемы репродукции. – 2008. – № 3. – С. 17–22. [Chagaj NB, Tumilovich LG, Gevorkjan MA. Leptin i reproduktivnye organy-misheni. *Problemy reprodukcii*. 2008;(3): 17-22. (In Russ.)]
  13. Lebrethon MC, Aganina A, Fournier M, et al. Effects of in vivo and in vitro administration of ghrelin, leptin and neuropeptide mediators on pulsatile gonadotrophin-releasing hormone secretion from male rat hypothalamus before and after puberty. *J Neuroendocrinol*. 2007;19(3):181-8. doi: 10.1111/j.1365-2826.2006.01518.x.
  14. Tezuka M, Irahara M, Ogura K, et al. Effects of leptin on gonadotropin secretion in juvenile female rat pituitary cells. *Eur J Endocrinol*. 2002;146(2):261-6. doi: 10.1530/eje.0.1460261.
  15. Chehab FF, Lim ME, Li R. Correction of the sterility defect in obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet*. 1996;(12):318-20. doi: 10.1038/ng0396-318.
  16. Farooqi Z, Wangenstein T, Collins P, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med*. 2007;356(3): 237-47. doi: 10.1056/NEJMoa063988.
  17. Farooqi IS, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T-cell hyporesponsiveness, end neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clinical Investigation*. 2002;110:1093-103. doi: 10.1172/JCI0215693.
  18. Vogel G. Leptin: a trigger for puberty? *Science*. 1996;274:1466-7. doi: 10.1126/science.274.5292.1466c.
  19. Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AR. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1066-70. doi: 10.1210/jc.82.4.1066.
  20. Montague CT, Prins JB, Sanders L, et al. Depotand sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes*. 1997;46:342-7. doi: 10.2337/diab.46.3.342.
  21. Strobel A, Issad T, Camoin L, et al. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet*. 1998;18:213-5. doi: 10.1038/ng0398-213.
  22. Caprio M, et al. Expression of functional leptin receptors in rodent Leydig cells. *Endocrinology*. 1999;140(49):39-47.
  23. Abir R, Ao A, Jin S, et al. Leptin and its receptors in human fetal and adult ovaries. *Fertil Steril*. 2005;84(6):1779-82. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.05.067.
  24. Huang H, Chen D, Zhu Y, et al. Study of effects of leptin on cultured human luteinized granulosa cell function. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2002;37(3):152-4.
  25. Duggal PS, Ryan NK, Van der Hoek KH, et al. Effects of leptin administration and feed restriction on thecal leucocytes in the preovulatory rat ovary and the effects of leptin on meiotic maturation, granulosa cell proliferation, steroid hormone and PGE2 release in cultured rat ovarian follicles. *Reproduction*. 2002;123(6):891-8. doi: 10.1530/rep.0.1230891.
  26. Spicer JL, Francisco CC. Adipose obese gene product, leptin, inhibits bovine ovarian thecal cell steroidogenesis. *Biol Reprod*. 1998;58:207-12. doi: 10.1095/biolreprod58.1.207.
  27. Zachow RJ, Magoffin DA. Direct intraovarian effects of leptin: impairment of the synergistic action of insulin-like growth factor-I on FSH-dependent 17beta-estradiol production by rat ovarian granulosa cells. *Endocrinology*. 1997;138(2):847-50. doi: 10.1210/endo.138.2.5035.
  28. Karlsson C, Lindell K, Svensson E, et al. Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:4144-8. doi: 10.1210/jc.82.12.4144.
  29. Spicer JL, Francisco CC. The adipose obese gene product, leptin: evidence of a direct inhibitory role in ovarian function. *Endocrinology*. 1997;138:3374-9. doi: 10.1210/en.138.8.3374.
  30. Kitawaki J, Kusuki I, Koshiba H, et al. Leptin directly stimulates aromatase activity in human luteinized granulosa cells. *Mol Hum Reprod*. 1999;5(8):708-13. doi: 10.1093/molehr/5.8.708.
  31. Gregoraszczyk EL, Rak A, Wojtowicz A, et al. Gh and IGF-I increase leptin receptor expression in prepubertal pig ovaries: the role of leptin in steroid secretion and cell apoptosis. *Acta Vet Hung*. 2006;54(3):413-26. doi: 10.1556/AVet.54.2006.3.12.
  32. Almog B, Gold R, Tajima K, et al. Leptin attenuates follicular apoptosis and accelerates the onset of puberty in immature rats. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;183(1-2): 179-91. doi: 10.1016/S0303-7207(01)00543-3.
  33. Hamm ML, Bhat GK, Thompson WE, et al. Folliculogenesis is impaired and granulosa cell apoptosis is increased in leptin-deficient mice. *Biol Reprod*. 2004;71(1):66-72. doi: 10.1095/biolreprod.104.027292.
  34. Мишарина Е.В., Потин В.В., Тиселько А.В., Боровик Н.В. Ожирение и гормональная функция яичников // Эфферентная терапия. – 2007. – Т. 13. – № 1. – С. 42–45. [Misharina EV, Potin VV, Tisel'ko AV, Borovik NV. Ozhirenie i gormonal'naja funkcija jaichnikov. *Jefferentnaja terapija*. 2007;13(1):42-5. (In Russ.)]

35. Pasquali R, Casimirri F, Venturoli S, et al. Body fat distribution has weight-independent effects on clinical, hormonal, and metabolic features of women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 1994;43(6): 706-13. doi: 10.1016/0026-0495(94)90118-X.
36. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 5th ed. N.Y.: Williams Wilkins; 1994.
37. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, et al. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update*. 2003;9(4):359-72. doi: 10.1093/humupd/dmg024.
38. Беляков Н.А., и др. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника). – СПб., 2005. – 440 с. [Beljakov NA, et al. *Metabolicheskij sindrom u zhenshin (patofiziologija i klinika)*. Saint Petersburg; 2005. (In Russ.)]
39. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactiveleptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl JMed*. 1996;334:292-5. doi: 10.1056/NEJM199602013340503.
40. Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med*. 1997;3:575-9. doi: 10.1038/nm0597-575.
41. Овсянникова Т.В., Демидова И.Ю., Глазкова О.И. Гонадотропная функция инсулина. Гиперандрогения и гиперинсулинемия // Проблемы репродукции. – 1998. – № 6. – С. 5–8. [Ovsjannikova TV, Demidova IJ, Glazkova OI. *Gonadotropnaja funkcija insulina. Giperandrogenija i giperinsulinemija. Problemy reprodukcii*. 1998;(6):5-8. (In Russ.)]

#### ■ Адреса авторов для переписки

Екатерина Марковна Рязанцева — врач акушер-гинеколог, заведующий акушерско-гинекологическим отделением, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Консультативно-диагностический центр с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Санкт-Петербург. E-mail: emr4@yandex.ru.

*Ekaterina M. Riazantceva* — obstetrician-gynecologist, head of Department Federal State Establishment Clinical Diagnostic Medical Center. E-mail: emr4@yandex.ru.