

© Коллектив авторов, 2021

УДК 618.1:612.661:57.08

Чеботарева Ю.Ю.<sup>1</sup>, Овсянников В.Г.<sup>1</sup>, Родина М.А.<sup>2</sup>, Подгорный И.В.<sup>1</sup>, Хутиева М.Я.<sup>3</sup>

## Современные аспекты биологического моделирования нарушений полового развития

<sup>1</sup>ФГБУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Ростов-на-Дону, Россия, пер. Нахичеванский, д. 29;

<sup>2</sup>МБУЗ КДЦ «Здоровье», 344011, Ростов-на-Дону, Россия, пер. Доломановский, д. 70/3;

<sup>3</sup>ФГБУ ВО «Ингушский государственный университет», 366700, Республика Ингушетия, Магас, Россия, просп. И.Б. Зязикова, д. 7

**Введение.** Изучение механизмов развития репродуктивных нарушений в условиях эксперимента на крысах является одним из важных направлений современной патофизиологии. Крыса имеет функционирующий эстральный цикл, трехнедельную гестацию и гемохориальный тип плацентации. На циклических изменениях в яичниках и эпителии влагалища крысы базируется биологическое моделирование эндокринной гинекологической патологии. В настоящее время интерес представляет разработка экспериментальной модели нарушения полового созревания в периоде детства. Нарушение полового созревания может приводить к различным патологическим изменениям в сфере репродуктивного здоровья в будущем, актуальность данной проблемы очевидна. **Цель** работы – изучение современных аспектов моделирования преждевременного полового созревания у девочек.

**Методика.** Анализ современных отечественных и зарубежных работ, касающихся механизмов преждевременного полового созревания и исследований в области моделирования данной патологии в экспериментах на крысах.

**Результаты.** Преждевременное половое созревание у девочек – нарушение, проявляющееся развитием одного или комплекса признаков половой зрелости до 7 летнего возраста. Детерминация полового развития связана с особенностью генетических и эпигенетических факторов. К последним традиционно относят характер питания, стресс как адаптационную реакцию, интегрированную с активацией гормонопоза. Фактор питания связан с функционированием гормонов жировой ткани, включая лептин, грелин, эффектами инсулиноподобного фактора роста. В ряде экспериментальных исследований, связанных с воздействием факторов питания, стресса и световой дезадаптации на репродуктивную систему животного, доказано значимое влияние последней на нейромедиаторные системы мозга. Наименее изученными в механизме преждевременного полового созревания остаются вопросы нейроэндокринной регуляции гонадной оси системой *KISS/KISS1R*. Продолжение изучения ассоциации изменения профиля нейромедиаторов моноаминового ряда и динамики киспептина в эксперименте на крысах способно расширить представление о механизмах половой дифференцировки мозга и транслировать полученные данные в клиническую практику, связанную с обследованием девочек с преждевременным половым созреванием.

**Заключение.** В связи с малой распространенностью и ограниченностью представлений о патогенезе преждевременного полового созревания, данная проблема требует детального изучения. Необходимо дальнейшее изучение патогенетических основ данной патологии в условиях биологического моделирования на самках крыс раннего возраста.

**Ключевые слова:** преждевременное половое созревание; девочки; экспериментальная модель; крысы

**Для цитирования:** Чеботарева Ю.Ю., Овсянников В.Г., Родина М.А., Подгорный И.В., Хутиева М.Я. Современные аспекты биологического моделирования нарушений полового развития. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2021; 65(4): 128-136.

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.04.128-136

**Для корреспонденции:** Чеботарева Юлия Юрьевна, e-mail: chebotarevajulia@inbox.ru

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Чеботарева Ю.Ю., Овсянников В.Г.; сбор и обработка материала – Подгорный И.В., Родина М.А., Хутиева М.Я.; написание текста – Чеботарева Ю.Ю., Родина М.А., Хутиева М.Я.; редактирование – Овсянников В.Г.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта

Поступила 11.12.2020

Принята к печати 02.11.2021

Опубликована 20.12.2021

Chebotaryova Yu.Yu.<sup>1</sup>, Ovsyannikov V.G.<sup>1</sup>, Rodina M.A.<sup>2</sup>, Podgorny I.V.<sup>1</sup>, Hutieva M.Ya.<sup>3</sup>**Modern aspects of biological modeling of sexual development disorders**

<sup>1</sup>Rostov State Medical University,  
Pereulok Nakhichevansky 29, Rostov-on-Don 344022, Russian Federation;

<sup>2</sup>Clinical and Diagnostic Center «Health»,  
Pereulok Dolomanovsky 70/3, Rostov-on-Don 344011, Russian Federation;

<sup>3</sup>Ingush State University,  
7 Prospekt I.B. Zyzikova 7, Magas 366700, Republic of Ingushetia, Russian Federation

**Introduction.** Studying pathogenetic mechanisms responsible for development of reproductive disorders in rat models is an important direction of modern pathophysiology. The rat has a functioning estrous cycle, a three-week gestation, and a hemocho-rial placentation. Biological modeling of endocrine gynecological pathology is based on cyclic changes in the ovaries and in the epithelium of the rat vagina. Currently, the development of an experimental model of puberty disorders in childhood is of interest. Premature puberty can lead to various pathological changes in future reproductive health. The relevance of this problem is obvious. **The aim** of this work was to study modern aspects of modeling premature puberty in girls.

**Method.** Modern domestic and foreign reviews on the mechanism of premature puberty and studies of modeling this pathology in experiments on rats were analyzed.

**Results.** Premature puberty in girls is a disorder manifested by the development of one or all signs of puberty as early as before the age of 7 yrs. Sexual development is associated with characteristic roles of genetic and epigenetic factors. The latter traditionally include nutrition and stress as an adaptive reaction integrated with the activation of hormone synthesis. The nutrition factor is related with the functioning of adipose tissue hormones, including leptin, ghrelin, and the effects of insulin-like growth factor. A number of experimental studies on rats addressing effects of nutrition, stress, and light maladaptation on the reproductive system have demonstrated its significant effect on brain neurotransmitter systems. Regarding the mechanism of premature puberty, the least studied issue is the neuroendocrine regulation of the gonadal axis by the *KISS/KISS1R* system. Continuing study of the association between changes in the profile of monoamine neurotransmitters and the dynamics of kisspeptin in experiments on rats can expand understanding of sexual differentiation mechanisms in the brain. The obtained data can be translated into clinical practice for the management of premature puberty in girls.

**Conclusion.** Due to the rare prevalence of premature puberty and insufficient data on its pathogenesis, this problem requires detailed study. It is necessary to further study the mechanism of this pathology by biological modeling on female rats at an early age.

**Keywords:** premature puberty; girls; experimental model; rats

**For citation:** Chebotaryova Yu.Yu., Ovsyannikov V.G., Rodina M.A., Podgorny I.V., Hutieva M.Ya. Modern aspects of biological modeling of sexual development disorders. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2021; 65(4): 128-136. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.04.128-136

**For correspondence:** **Yulia Yu. Chebotaryova**, MD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Head of the problematic scientific laboratory «Comprehensive Study of reproductive Disorders in girls and adolescent girls» Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 344058, Rostov-on-Don, 116, Plekhanova, e-mail: chebotarevayulia@inbox.ru

**Contribution:** concept and design of the study – Chebotaryova Yu.Yu., Ovsyannikov V.G.; collection and processing of the material – Podgorny I.V., Rodina M.A., Hutieva M.Ya.; writing of the text – Chebotaryova Yu.Yu., Rodina M.A., Hutieva M.Ya.; editing – Ovsyannikov V.G.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship

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

Received 11.12.2020

Accepted 02.11.2021

Published 20.12.2021

## Введение

Изучение механизмов развития репродуктивных нарушений в условиях эксперимента на крысах является одним из важных направлений современной патофизиологии [1]. На циклических изменениях в яичниках и эпителии влагалища крысы базируется биологическое моделирование эндокринной гинекологической патологии. В настоящее время интерес представляет

разработка экспериментальной модели нарушения полового созревания в периоде детства. Нарушение полового созревания может приводить к различным патологическим изменениям в сфере репродуктивного здоровья в будущем, актуальность данной проблемы очевидна.

**Цель работы** – изучение современных аспектов моделирования преждевременного полового созревания у девочек.

### Методика

Анализ современных отечественных и зарубежных обзоров по теме механизма преждевременного полового созревания и исследований в области моделирования данной патологии в экспериментах на крысах.

### Результаты исследования

Крыса, по аналогии с женской репродуктивной системой, имеет эстральный цикл, трехнедельную гестацию и гемохориальный тип плацентации [2], что дает возможность моделировать репродуктивные и гестационные заболевания в динамике ультракороткого времени экспериментального наблюдения и экстраполировать полученные данные в область изучения механизмов различных репродуктивных нарушений у человека [3-5].

Персонализированный подход в экспериментах на самках крыс учитывает этапы онтогенеза, включая периоды новорожденности, ювенильный, репродуктивный (половозрелый) — старше 5 мес и, предстарческий — более 19 мес [6]. Все это позволяет изучать механизмы формирования различных репродуктивных заболеваний с учетом возрастных особенностей. Однако для изучения ранних репродуктивных нарушений, включая преждевременное половое развитие, необходимо четко знать референсные границы периода детства при моделировании на крысах. С учетом данных О.А. Гелашвили, возраст крысы 10 сут соответствует возрасту ребенка 17 мес (1 год и 5 мес), а 60 сут — 104 мес (7–8 лет) [7].

Следует отметить, что половозрелой считают крысу потенциально способную принести потомство. Такая крыса имеет пятидневный эстральный цикл, состоящий из 4 фаз, включая диэструс, метэструс, проэструс, эструс. Наличие эстрального цикла крысы подтверждает характерная цитологическая картина влагилицного мазка, связанная с гормонопозом в яичниках. Преовуляторные фолликулы, окруженные множественными слоями гранулезного (фолликулярного) эпителия отчетливо видны у нерожавшей крысы, достигшей половой зрелости [1, 8]. Крыса в возрасте свыше 18 нед и массой более 250 г имеет не связанный с сезонными колебаниями и копуляцией регулярный половой цикл с множественной беременностью [1, 9]. У половозрелой крысы, в независимости от копуляции, отмечается спонтанная овуляция, после которой в яичниках развиваются желтые тела разного размера и возраста [9]. На циклических изменениях в яичниках и, соответственно, во влагилицном эпителии крысы базируется биологическое моделирование эндокринной гинекологической патологии. Нами разработаны биологические

модели таких репродуктивных заболеваний как синдром поликистозных яичников, синдром хронической ановуляции, которые объясняли патогенез различных вариантов олигоменореи у подростков [10, 11]. В настоящее время интерес представляет разработка экспериментальной модели ранних репродуктивных нарушений, включая преждевременное половое развитие.

Половое развитие — совокупность физиологических процессов в организме ребенка, приводящих к полной соматической, психологической и половой зрелости. Критериями вступления в стадию полового созревания у девочек являются рост молочных желез (телархе), вторичное оволосение (адренархе) и появление менархе. При этом телархе и менархе являются результатом стероидогенеза в яичниках, в то время как вторичное оволосение обусловлено андрогенной активностью надпочечников. Динамику изменений вторичных половых признаков общепринято оценивать по грациям Tanner J. (1962 г), при этом допубертатным значениям соответствует стадия I, которая характеризуется отсутствием вторичных половых признаков, II–III стадии — непосредственно период полового созревания и IV–V стадии расцениваются как зрелое состояние [12].

Преждевременное половое созревание (ППС) у девочек — нарушение развития девочки, проявляющееся одним или всеми признаками половой зрелости в возрасте до 7 лет: ускорение линейного роста (150–155 см в 8–10 лет), опережение костного возраста более чем на 2 года [13]. Авторы выделяют гонадотропин-зависимую (истинную или центральную) форму ППС, обусловленную активацией гипоталамо-гипофизарной системы и гонадотропин-независимую (ложную или периферическую) форму, связанную с избыточной секрецией половых гормонов яичниками или надпочечниками [13-16,]. ППС центрального генеза это орфанное заболевание, выявляется с частотой 1 случай на 5-10 тыс детей и возникает в результате преждевременной активизации гонадотропной оси [13, 14]. Отмечено, что заболевание чаще является идиопатическим и может иметь последствия для роста и психосоциального развития [14]. Однако встречаются «ложные» формы ППС, при которых имеются новообразования в яичниках или надпочечниках [15]. Выделяют также неполное ППС, которое проявляется изолированными признаками вторичного оволосения (преждевременное пубархе), увеличения молочных желез (преждевременное телархе) и преждевременного менархе [16]. Изолированное телархе относят к распространенным нарушениям у девочек дошкольного возраста [17, 18]. Установлены 2 патогенетически различные формы преждевременного телархе: I вариант проявля-

ется до 3 лет на фоне эстрогенного влияния, II вариант – в возрасте от 4 до 6 лет на фоне повышенной секреции кортизола и пролактина [18].

Известно, что запуск полового развития является мультифакторным процессом с определенной ролью генетических и эпигенетических факторов [19]. К последним традиционно относят характер питания, стресс как адаптационную реакцию, интегрированную с активацией гомеостатической системы. Метилонное профилирование девочек с ППС выявило гиперметилирование ДНК, что указывает на то, что пубертатный процесс связан со специфическими изменениями в эпигенетически обусловленном регуляторном контроле [20]. Авторы считают, что изменения в метилировании нескольких генов *ZNF*, представляют собой отчетливую эпигенетическую модификацию, лежащую в основе инициации полового созревания человека.

A. Gradone и соавт. изучили мутации белка MKRN3 при случаях семейного ППС [21]. Уровни MKRN3 были ниже у пациентов с ППС по сравнению с препубертатным возрастом и сопоставимы с таковыми для пубертатной стадии. Авторы выявили, что девочки с центральным ППС имели более низкие периферические уровни MKRN3, которые отрицательно коррелировали с гонадотропинами, эстрогенами и индексом массы тела (ИМТ) [21]. Полученные результаты подтверждают участие MKRN3 в центральном ППС и отсутствие вредных мутаций. Кроме того, эти данные указывают на роль MKRN3 в сложном механизме, контролирующем начало полового созревания, и его взаимодействие с другими факторами, влияющими на половое созревание, такими как питание.

Фактор питания связан с функционированием гормонов жировой ткани, таких как лептин, грелин, эффектами инсулиноподобного фактора роста (ИПФР1). J. Tencer и соавт. провели сравнение концентрации сывороточного ингибина В, антимюллерова гормона (АМГ) и лептина у девочек с идиопатическим центральным ППС и оценили способность каждого из этих гормонов прогнозировать возраст менархе [22]. Исследователи установили, что концентрация ингибина В положительно коррелировала с возрастом дебюта полового созревания, концентрация АМГ положительно коррелировала с сывороточным эстрадиолом и отрицательно – с базальной концентрацией ФСГ. Концентрация лептина показала значительную положительную корреляцию с менархе, ИМТ и отрицательную корреляцию с пиком ФСГ. Авторы разработали формулы, основанные на концентрациях сывороточного ингибина В и соотношении пиков ЛГ/ФСГ, отдельно или в комбинации, для прогнозирования возраста менархе и определения

показаний к лечению при ППС [22]. При недостаточности массы тела запуск пубертата не происходит. Менархе связано с достижением массы тела  $45,5 \pm 1,6$  кг [13, 23]. Однако, лептин воздействует на гипоталамус опосредованно через нейропептид кассептин, который является положительным модулятором кассептиновой системы [23].

Полагают, что половые стероиды активируют секрецию гонадотропин-релизинг гормонов гипоталамуса (ГнРГ) путем прямого и косвенного воздействия [24]. Посредниками в данных процессах являются нейромедиаторы, такие как адреналин, норадреналин, дофамин, кассептин и другие. Лиганд-рецепторная система кассептина включает ген *KISS1*, локализованный на 1q32, его продукты – кассептины и рецептор GPR54 [23]. Установлено, что взаимодействие кассептина с рецептором сопровождается активацией G-протеинов и увеличением уровня внутриклеточного  $Ca^{2+}$  с последующей внутриядерной активацией синтеза ГнРГ и ингибированием пролиферации клеток [23]. Идиопатическое центральное ППС связывают с мутацией и полиморфизмом *GPR54* и *KISS1*, что приводит к устойчивой стимуляции секреции ГнРГ прямым влиянием на ГнРГ-содержащие нейроны, большинство из которых экспрессирует рецептор KISS1R. Нейроны, которые экспрессируют *KISS1* mRNA, находятся в AVPV и ARC ядрах гипоталамуса. KISS1-нейроны в ARC участвуют в негативной обратной связи, а в AVPV – в положительной обратной связи регуляции ГнРГ/ЛГ половыми стероидами. Кассептины выполняют роль транзиттеров в передаче сигналов от половых стероидов (эстрогенов, андрогенов), а также осуществляют посреднические функции между лептином и ГнРГ-секретирующими центрами гипоталамуса, таким образом осуществляя процессы «прямой/обратной связи» в пределах гонадной оси и сигнализируя об энергетическом балансе в названные центры [25].

В аркуатном ядре гипоталамуса также богато представлена и вторая группа посредников ГнРГ-сети. Речь идет о нейронах с проопиомеланокортином (proopiomelanocortin – POMC), которые в зависимости от обстоятельств могут распадаться до бета-эндорфина, аденокортикотропного гормона или меланоцитстимулирующего гормона (альфа-МСГ). Если KISS1-нейроны смыкают вокруг ГнРГ-сети сигналы пищеварения и гонад, то POMC-клетки работают с ней на стыке питания и стресса. Эндорфины (эндогенные опиаты) смягчают боль, улучшают настроение, но при этом подавляют ГнРГ. Аденокортикотропный гормон управляет надпочечниками, предрасполагая к подъему уровня кортизола, альфа-МСГ, напротив,

прямо стимулирует работу ГнРГ [25]. Чувствительные к лептину, инсулину и нейропептиду Y POMC-нейроны — хорошие кандидаты для передачи пищевых сигналов ГнРГ-нейронам. И действительно, подобно KISS1-нейронам, POMC-нейроны распространяют свои окончания к ГнРГ, образуя с ней синаптические контакты. Возможность POMC-нейронов расщепляться на 3 разнонаправленных продукта является ярким примером гибкой контекстуальной регуляции ГнРГ-сети, а через нее и всей половой системы [25].

Популяция KISS1ергических нейронов воспринимает сигналы всех типов и является, по-видимому, основным стимулятором ГнРГ-сети. Огромную роль играют сигналы голода и насыщения, передаваемые ради гибкости управления несколькими аналитическими узлами гипоталамуса [26].

Гонадотропин-зависимое ППС в подавляющем числе случаев является идиопатическим, вызванным мутацией в генах, включающих *GNRH1*, *GNRHR*, *GNR54*, *FGFR1*, *FGF8*, *PROKR2*, *PROK2*, *TAC3*, *TACR3*, *KAL1*, *CHD7*, *LEP*, *LEPR*, *PC1*, *DAX1*, *SF-1*, *HESX-1*, *LHX3*, *PROP-1*, *KISS1*, *SISSIR*, *MKNR3* и *DLK1*. Доказано, что секреция ГнРГ регулируется кисспептином посредством пермиссивных или подавляющих сигналов, исходящих от нейрокинина В и диноρφина. В современной литературе есть данные о разделении центральной формы ППП на центральную форму ППП 1 и 2 типа (СРРВ1, СРРВ2) в зависимости от участия в механизме развития *KISSIR1* (СРРВ1) или *MKNR3* (СРРВ2) [25, 26]. В тоже время эпигенетические модификации играют также важную роль в начале пубертата [27].

Опухоли надпочечников у детей являются редкими, но значительными причинами вирилизации и периферического преждевременного полового созревания (ППС) [15]. Аденома надпочечников может проявляться как изосексуальным ППС, так и вирилизацией у девочек. У этих пациентов следует тщательно оценивать яичники. Длительное воздействие андрогена и эстрогена может приводить к мультикистозному изменению структуры яичников, что приведет к сохранению высокого уровня эстрогена и инициации ППС. Распространенность внутрочерепных поражений среди девочек с диагнозом ППС, была ниже, чем сообщалось ранее, ни одно из выявленных поражений не требовало лечения [28]. Результаты исследований подтверждают, что польза от плановых МРТ у девочек с ППС старше 6 лет без каких-либо неврологических проблем не является четкой [29]. Авторами было обнаружено, что при диагностике ППС следует учитывать уровни сывороточного лютеинизирующего гормона, ФСГ и инсулиноподобного фактора роста I [30].

Низкий прогнозируемый рост и психосоциальная неадекватность при ППС диктуют необходимость терапевтической коррекции у девочек с преждевременным половым созреванием [31, 32]. Основой лечения с целью сохранения нормального роста являются аналогии ГнРГ [33].

L. Soriano-Guillén, J. Argente считают, что повреждения ЦНС чаще встречаются у мальчиков, а идиопатическая этиология ППС — у девочек [34]. Однако в последнее десятилетие количество идиопатических случаев уменьшилось благодаря открытию мутаций в разных генах, включая *KISS1*, *KISSIR*, *MKNR3* и *DLK1*, которые вызывают ППС. Генетическое тестирование должно быть включено в диагностику ППС, особенно в семейных случаях. Установлено, что раннее половое созревание оказывает отрицательное влияние на конечный рост [34].

### Обсуждение

Таким образом, управление половой системой включает минимум 3 физиологических аспекта: стресс, энергетический баланс и активность гонад. Мы проанализировали эксперименты, связанные с воздействием на репродуктивную систему крысы факторов питания, стресса и световой дезадаптации. Последний фактор связан с секрецией мелатонина, обладающего антиоксидантными, противовоспалительными и седативными эффектами [35, 36].

В экспериментах Жуковой О.В. и соавт. показана возрастная динамика эстральной функции самок крыс, находящихся с рождения в условиях стандартного освещения и получающих с 5-месячного возраста ежедневно 5 дней в неделю вместе с питьевой водой в ночное время блокатор мелатониновых рецепторов — лузиндол (N-Acetyl-2-benzyl-tryptamine) в концентрации 10 мг/л [37-39]. Авторы показали уменьшение количества коротких и увеличение количества длинных эстральных циклов через 1 мес применения лузиндола. Установлено, что блокада мелатониновых рецепторов вызывала появление преждевременных возрастных изменений эстральной функции у самок крыс: достоверное уменьшение количества регулярных циклов и появление иррегулярных эстральных циклов (с 6-месячного возраста); более раннее увеличение продолжительности овуляторного цикла (с 9-месячного возраста). Авторы считают, что блокада мелатониновых рецепторов могла привести к усилению секреции гонадолиберина и гонадотропина, в результате чего активация роста и развития фолликулов в яичниках способствовала более длительному выделению эстрогенов и изменению фаз овуляторного цикла. Несмо-

тря на различные механизмы развития недостаточности мелатонинергической системы – снижение выработки мелатонина (при воздействии постоянного освещения) или блокада мелатониновых рецепторов (при применении лузиндола) – эффекты действия на овуляторную функцию аналогичны [37-39]. Е.С. Обуховой и соавт. показано, что в режиме световой депривации возрастные изменения овуляторного цикла наступают позднее по сравнению с подобными изменениями у контрольных самок в условиях стандартного освещения. При блокаде мелатониновых рецепторов лузиндолом динамика старения репродуктивной системы соответствовала таковой в контрольной группе при стандартном освещении [40].

Мелатонинергическая система, выделенная в 2006 г. Р. Pevet в отдельную структуру характеризуется циркадианной и циркануальной ритмичностью, светочувствительностью и возрастным прогрессирующим ослаблением активности [41]. Особый интерес к мелатонинергической системе связан с генетическим механизмом старения и механизмами контроля циркадианного ритма. На крысах Вистар показано, что угнетение функции эпифиза при пребывании в различных модельных условиях десинхроноза, включая использование лузиндола (антагонист мелатониновых рецепторов) способствует преждевременному старению, развитию новообразований и сокращению продолжительности жизни лабораторных животных, в то время как отсутствие освещения угнетает канцерогенез и увеличивает продолжительность жизни.

Световое загрязнение является частью современного образа жизни и рассматривается как один из ведущих экологических факторов преждевременного старения организма [42-44]. Длительное избыточное освещение в ночные часы способствует угнетению мелатонинобразующей функции эпифиза и ускорению процессов старения этого органа, приводя к нарушению эндогенного суточного ритма мелатонина и снижению его концентрации в крови. Воздействие постоянного освещения на исследуемые параметры изучено в разные возрастные периоды – антенатальный, ранний и поздний постнатальный. Полученные данные свидетельствуют о том, что световое загрязнение и нарушение фотопериода приводит к возникновению десинхроноза, что, в свою очередь, ведет к развитию преждевременного старения. Однако авторы отмечают, что возможно и преждевременная активация репродуктивной системы [42-44].

Значительная часть репродуктивных нарушений связана со стрессом [45]. Стресс не тождественен просто нервному напряжению, это неспецифическая ре-

акция на изменения условий, которые требуют адаптации. Стрессорные факторы стратифицируют на физические, метаболические и психологические. Важную роль играют расстройства биологических ритмов организма, психологические особенности. В целом стресс при репродуктивных нарушениях, включая ППС часто реализуется через транзиторную гиперпролактинемия или активацию глюкокортикоидной функции надпочечников [17, 18, 24].

Важная роль в механизмах полового созревания отводится взаимодействию нейромедиаторных систем мозга. И.Л. Никитина и соавт. отмечают их роль наряду с межнейронным сигналингом в формировании половой дифференцировки мозга и полового поведения [46]. Наименее изученными остаются вопросы нейроэндокринной регуляции гонадной оси системой kiss/kiss1R. Авторы изучили профиль моноаминовых медиаторов в ЦНС в ассоциации с уровнем кисспептинов в крови у потомства женского пола гиперандрогенизированных на разных сроках гестации самок крыс. Модель пренатальной гиперандрогенизации создана на самках крыс линии Wistar (50 крыс) путем внутрибрюшинного введения тестостерона беременным самкам на 11-е и 18-е сут гестации. В ядрах гипоталамуса потомства этих животных выявлено статистически значимое повышение концентрации норэпинефрина в 3-м триместре соответственно. Уровень кисспептина статистически значимо возрастал у животных обеих опытных групп при гиперандрогенизации на более поздних сроках гестации. Избыток тестостерона на ранних сроках гестации оказывает тератогенное действие на потомство. Разнонаправленные изменения нейромедиаторного сигналинга, возникшие на фоне пренатальной гиперандрогенизации на поздних сроках гестации, опосредованно могут приводить к инверсиям половой дифференцировки и полового поведения. Пренатальная гиперандрогенизация ассоциирована с повышением уровня кисспептина крови, что позволяет предположить опосредованное влияние гиперандрогенизации на поздних сроках гестации на активацию кисспептинового сигналинга и ассоциированную с этим активацию гонадной оси. Продолжение изучения ассоциации изменения профиля нейромедиаторов моноаминового ряда и динамики кисспептина способно расширить понимание механизмов половой дифференцировки мозга и транслировать полученные данные в клиническую практику [47].

### Заключение

В связи с редкой распространенностью, недостаточных данных о патогенезе ППС, данная проблема

требует детального изучения. Нарушение полового созревания может приводить к различным патологическим изменениям в сфере репродуктивного здоровья девочки в будущем. Актуальность данной проблемы очевидна и требует особого внимания в плане дальнейшего изучения данной патологии в условиях биологического моделирования на самках крыс раннего возраста.

### Литература

(п.п. 13; 15; 16; 20-22; 26-34; 36 см. References)

1. Овсянников В.Г., Чеботарева Ю.Ю., Подгорный И.В. Моделирование гестационных осложнений в условиях эксперимента на крысах. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019; 1: 114–23. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-1/13>
2. Чеботарева Ю.Ю., Подгорный И.В., Овсянников В.Г., Петров Ю.А. Особенности гормонального профиля в динамике беременности у крыс линии SHR и Wistar-Kyoto. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2018; 8(4): 42-7.
3. Чеботарева Ю.Ю., Овсянников В.Г., Хутиева М.Я., Подгорный И.В. Роль глюкокортикоидной дисрегуляции в развитии гестационного пиелонефрита, плацентарной недостаточности в эксперименте. *Нефрология*. 2017; 21(5): 76-9. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-5-76-79>
4. Чеботарева Ю.Ю., Овсянников В.Г., Хутиева М.Я., Подгорный И.В., Петров Ю.А. Моделирование преэклампсии в эксперименте у крыс. *Владикавказский медико-биологический вестник*. 2013; 17(26): 50-3.
5. Чеботарева Ю.Ю., Овсянников В.Г., Елесина И.Г., Алексеева Н.А. Способ экспериментального моделирования хронической ановуляции у крыс. *Владикавказский медико-биологический вестник*. 2013; 17(26): 54-8.
6. Кривенцов М.А. Изменение абсолютной и относительной массы тимуса крыс при парентеральном введении спинномозговой жидкости в онтогенетическом аспекте. *Украинский морфологический альманах*. 2013; 11(2): 55-7.
7. Гелашвили О.А. Вариант периодизации биологически сходных стадий онтогенеза человека и крысы. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2008; 4(4): 125-6.
8. Чеботарева Ю.Ю., Овсянников В.Г. Морфологические особенности формирования поликистоза яичников в зависимости от методов биологического моделирования. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2008; 105(6): 95-8.
9. Чеботарева Ю.Ю., Овсянников В.Г. Моделирование поликистоза яичников. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2009; 3: 29-31.
10. Михельсон А.Ф., Чеботарева Ю.Ю., Евдокимова Е.П. История ростовской школы акушерства и гинекологии (к празднованию 90-летия Ростовского государственного медицинского университета). *Медицинский вестник Юга России*. 2021; 12(1): 98-104. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-1-98-104>
11. Чеботарева Ю.Ю., Овсянников В.Г., Елесина И.Г. Механизмы репродуктивных нарушений при первичной олигоменорее у девушек-подростков. *Проблемы женского здоровья*. 2015; 10(3): 31-7.
12. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., И.Б. Манухин. Патология репродуктивной системы в детском и подростковом возрасте. *Гинекология. Национальное руководство*. М.; 2019.
14. Фархутдинова Л.М. Преждевременное половое созревание центрального происхождения. *Архив внутренней медицины*. 2017; 4: 245-51.
17. Чеботарева Ю.Ю., Хашагульгова Х.У. Некоторые особенности неспецифической резистентности и варианты коррекции при преждевременном телархе. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009; 110(5): 135-6.
18. Юровская В.П., Сависько А.А., Чеботарева Ю.Ю., Хашагульгова Х.У. Патогенетические особенности преждевременного телархе. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2011; 2: 75-84.
19. Родина М.А., Чеботарева Ю.Ю., Приходько Е.Д., Летифов Г.М., Логинова Э.И. Клинические особенности изosexуальной формы преждевременного полового развития. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019; 64(4): 298.
23. Чернуха Г.Е., Табеева Г.И., Гусев Д.В., Шмаков Р.Г. Киспептин и репродуктивная система. *Гинекология. Эндокринология*. 2017; 132 (3): 73-8.
24. Никитина И.Л., Байрамов А.А., Ходулева Ю.Н., Шабанов П.Д. Киспептины в физиологии и патологии полового развития — новые диагностические и терапевтические возможности. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2014; 12(4): 3-12.
25. Горелышев А.С., Кузнецова И.В. Менструальный цикл и энергетическая «политика» гипоталамуса. *Акушерство и гинекология. Спецвыпуск «Актуальные вопросы эндокринной гинекологии»*. Эффективная фармакотерапия. 2015; 5: 4-15.
35. Бурчаков Д.И., Успенская Ю.Б. Антиоксидантный, противовоспалительный и седативный эффекты мелатонина: результаты клинических исследований. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117(4-2): 67-73.
37. Жукова О.В., Обухова Е.С., Хижкин Е.А., Тындык М.Л., Виноградова И.А. Овуляторная функция крыс в условиях блокады мелатониновых рецепторов. *Ученые записки Петрозаводского государственного университета*. 2015; 153(8): 98-104.
38. Жукова О.В., Виноградова И.А., Обухова Е.С., Илюха В.А., Хижкин Е.А. Влияние фармакологической блокады мелатониновых рецепторов на овуляторную функцию самок крыс в условиях световой депривации. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018; 81: 84.
39. Жукова О.В., Обухова Е.С., Хижкин Е.А., Илюха В.А., Виноградова И.А. Лузиндол ускоряет старение эстральной функции у самок крыс. *Успехи геронтологии*. 2016; 29(2): 279-85.
40. Обухова Е.С., Жукова О.В., Хижкин Е.А., Виноградова И.А., Илюха В.А. Влияние световой депривации и лузиндола на овуляторную функцию у крыс. *Успехи геронтологии*. 2017; 30(4): 529-33.
41. Виноградова И.А., Горанский А.И., Жукова О.В., Матвеева Ю.П., Юнаш В.Д. Участие мелатонинергической системы в профилактике рака и старения при световом десинхронозе. В кн.: *Белые ночи 2019. Материалы V Петербургского международного онкологического форума: тезисы*. Автономная некоммерческая научно-медицинская организация «Вопросы онкологии». Санкт-Петербург. 2019: 85-86.
42. Обухова Е.С., Жукова О.В., Хижкин Е.А., Виноградова И.А., Илюха В.А. Влияние световой депривации и лузиндола на овуляторную функцию у крыс. *Успехи геронтологии*. 2018; 8(1): 22-5.

43. Жукова О.В., Виноградова И.А., Обухова Е.С., Илюха В.А., Хижкин Е.А. Влияние фармакологической блокады мелатониновых рецепторов на овulatoryную функцию самок крыс в условиях световой депривации. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018; 81(S): 84.
44. Виноградова И.А., Илюха В.А., Юнаш В.Д., Хижкин Е.А., Лотош Т.А., Матвеева Ю.П. и др. Световой десинхронизм как фактор риска преждевременного старения. *Acta Naturae (русская версия)*. 2016; 8(S1): 125-6.
45. Кузнецова И.В., Бурчакова М.Н., Бурчаков Д.И., Хаджиева Н.Х., Филиппова Г.Г. Психогенные стресс-зависимые нарушения менструального цикла: роль негормональной коррекции. *Здоровье женщины*. 2018; 10(136): 68.
46. Никитина И.Л., Кудряшова Е.К., Масель А.С., Байрамов А.А., Шабанов П.Д. Изменения уровня моноаминовых нейромедиаторов в ЦНС и кисспептина в крови у потомства гиперандрогенизированных самок крыс в эксперименте. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2017; 61(1): 4-12.
47. Никитина И.Л., Юхлина Ю.Н., Васильева Е.Ю., Нагорная И.И. Кисспептиновые механизмы регуляции полового развития мальчиков: потенциал диагностики и терапии при задержке старта пубертата и гипогонадотропном гипогонадизме. *Проблемы эндокринологии*. 2018; 64(5): 280-5.
9. Chebotareva Yu.Yu., Ovsyannikov V.G. Modeling of the polycystic ovary syndrome. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2009; 3: 29-31. (in Russian)
10. Mikhelson A.F., Chebotareva Yu.Yu., Evdokimova E.P. History of the Rostov School of Obstetrics and Gynecology (to celebrate the 90th anniversary of the Rostov State Medical University). *Meditinskiiy vestnik Yuga Rossii*. 2021; 12(1): 98-104. (in Russian) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-1-98-104>
11. Chebotareva Yu.Yu., Ovsyannikov V.G., Elesina I.G. Mechanisms of reproductive disorders in primary oligomenorrhea in adolescent girls. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2015; 10(3): 31-7.
12. Savelieva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N. Pathology of the reproductive system in childhood and adolescence. [*Gynecology. National guide. Ginekologiya. Natsional'noe rukovodstvo*]. Moscow; 2019: 911-16. (in Russian)
13. Cantas-Orsdermir S., Eugster E.A. Update in central precocious puberty: from etiologies to outcomes. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019; 1-8. <https://doi.org/10.1080/17446651.2019.1575726>
14. Farkhutdinova L.M. Central precocious puberty. *Archive of internal medicine*. 2017; 7(4): 245-51. (in Russian). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-4-245-251>
15. Ersoy B., Kizilay D., Cayirli H. Central Precocious Puberty Secondary to Adrenocortical Adenoma in a Female Child: Case Report and Review of the Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017; 30(5): 591-4.
16. Herrero-Morín J.D., González N.F., Crus L. Hipertricotosis cubital en una paciente con pubarquia precoz. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(6): e765-e768.
17. Chebotareva, Yu.Yu., Hashagulova H.U. Some particularities of the non-specific resistance and the variants of correction of premature thelarche. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2009; 5(110): 135-1. (in Russian)
18. Yurovskaya V.P., Savisko A.A., Chebotaryova Yu.Yu. Pathogenetic peculiarities of premature thelarche. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov*. 2011; 2: 75-9. (in Russian)
19. Rodina M.A., Chebotaryova Yu.Yu., Prikhodko E.D. Clinical features of the isosexual form of premature sexual development. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2019; 64(4): 298. (in Russian)
20. Bessa D.S., Maschietto M. Methylome profiling of healthy and central precocious puberty girls. *Clinical Epigenetics*. 2018; 10: 146
21. Gradone A., Cirilo G., Sasso M. MKRN3 levels in girls with central precocious puberty and correlation with sexual hormone levels: a pilot study. *Endocrine*. 2018; 59(1): 203-5
22. Tencer J., Lemaire P., Brailly-Tabard S. Serum Inhibin B concentration as a predictor of age at first menstruation in girls with idiopathic central precocious puberty. *PLoS ONE*. 2018; 13(12): e0205810
23. Chernukha G.Ye., Tabeeva G.I., Gusev D.V. Kisspeptin and Reproductive System. *Gynecology Endocrinology*. 2017; 3(132): 73-5. (in Russian)
24. Nikitina I.L., Bairamov A.A., Khoduleva Yu.N., Shabanov P.D. Kisspeptins in physiology and pathology of sex development — new diagnostic and therapeutic approaches. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2014; 12(4): 3-12. (in Russian)
25. Gorelyshev A.S., Kuznetsova I.V. Menstrual Cycle and Energy 'Policy' of the Hypothalamus. *Effective Pharmacotherapy Issue 5. Akusherstvo i ginekologiya. Spetsvypusk «Aktual'nye voprosy endokrinnoy ginekologii»*. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015; 5: 4-15. (in Russian)

## References

1. Ovsyannikov V.G., Chebotareva Yu.Yu., Podgorniy I.V. Modeling of hypertension during pregnancy in experimental studies on rats. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»*. 2019; 1: 114-9. (in Russian). <https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-1/13>
2. Chebotareva Yu.Yu., Podgorniy I.V., Ovsyannikov V.G.. The features of hormonal profile in rats of the SHR and Wistar-Kyoto. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny*. 2018; 8(4): 42-5. (in Russian)
3. Chebotareva Yu.Yu., Ovsyannikov V.G., Khutiyeva M.Ya., Podgorniy I.V. The role of glucocorticoid dysregulation in the development of gestational pyelonephritis, placental insufficiency in the experiment. *Nefrologiya*. 2017; 21(5): 76-3. (in Russian)
4. Chebotareva Yu.Yu., Ovsyannikov V.G., Hutieva M.Ja. The experimental modeling of the preeclampsia in the experiment in the Wistar rats. *Vladikavkazskiy medikobiologicheskiy vestnik*. 2013; 17(26): 50-3. (in Russian)
5. Chebotareva Yu.Yu., Ovsyannikov V.G., Yelesina I.G., Alekseeva N.A. Method of experimental modeling of chronic anovulation in rats. *Vladikavkazskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2013; 17(26): 54-8. (in Russian)
6. Kriventsov M.A. Ontogenetic changes of the absolute and relative weight of the rats' thymus after parenteral administration of xenogeneic cerebrospinal fluid. *Ukrainskiy morfologicheskiy al'manakh*. 2013; 11(2): 55-2. (in Russian)
7. Gelashvili O.A. Variant of periodization of biologically similar stages of human and rat ontogenesis. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2008; 4(4): 125-6. (in Russian)
8. Chebotareva Yu.Yu., Ovsyannikov V.G. Morphological features of the formation of polycystic ovaries depending on the methods of biological modeling. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2008; 105(6): 95-8. (in Russian)

26. Leka-Emiri S., Chrousos G.P., Kanaka-Gantenbein C. The mystery of puberty initiation: genetics and epigenetics of idiopathic central precocious puberty (ICPP). *J Endocrinol Invest.* 2017; 40(8): 789-802.
27. Schneider Aguirre R., Eugster E.A. Central precocious puberty: From genetics to treatment. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & metabolism.* 2018; 32(4): 343-54.
28. Hwang. Prevalence of Pathological Drain Lesions in Girls with Central Precocious Puberty: Possible Overestimation? *J Korean Med Sci.* 2018; 33(51): e329
29. Liyan Pan, Guangjian Liu, Xiaojian Mao. Development of Prediction Models Using Machine Learning Algorithms for Girls with Suspected Central Precocious Puberty: Retrospective Study. *JMIR Med Inform.* 2019; 7 iss.I:e11728. - p1-13 DOI:10.2196/11728
30. Lopes M.C., Ramos C.O.. Applicability of a novel mathematical model for the prediction of adult height and age at menarche in girls with idiopathic central precocious puberty. *Clinics.* 2018; 73: 480.
31. Schneider Aguirre R., Eugster E.A. Central precocious puberty: From genetics to treatment. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & metabolism.* 2018; 32(4): 343-54.
32. Soriano-Guillén L., Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019; 10(19): 1521-6903.
33. Sultan C., Gaspari L., Maimoun L., Kalfa N., Paris F. Disorders of puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 48: 62-89.
34. Limony Y., Koziel S., Friger M. Association between the onset age of puberty and parent height. *PLoS ONE.* 2018; 14(1): e0211334. PMID: 26020145. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.104>
35. Burchakov D.I., Uspenskaya Y.B. The antioxidant, anti-inflammatory, and sedative effects of melatonin: results of clinical trials. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019; 49(1): 54-9. (in Russian)
36. Burchakov D.I., Uspenskaya Y.B. The antioxidant, anti-inflammatory and sedative effects of melatonin: results of clinical trials. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2019; 49(1): 54-9.
37. Zhukova O.V., Obukhova E.S., Khizhkin E.A. Rats' ovulatory function under melatonin receptors' blockade. *Uchenye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2015; 8(153): 98-104. (in Russian)
38. Zhukova O.V., Vinogradova I.A., Obukhova E.S. Pharmacological blockade of the receptors of melatonin effect on ovulatory function in female rats under conditions of light deprivation. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2018; 81(S): 84. (in Russian)
39. Zhukova O.V., Obukhova E.S., Hizhkin E.A. Luzindole accelerates the aging of estrous function of female rats O.B. Жукова, *Uspekhi gerontologii.* 2016; 29(2): 279-6. (in Russian)
40. Obukhova E.S., Zhukova O.V., Hizhkin E.A. The effect of light deprivation and luzindole on the ovulatory function in rats. *Uspekhi gerontologii.* 2017; 30(4): 529-4. (in Russian)
41. Vinogradova I.A., Goransky A.I., Zhukova O.V. Participation of the melatonergic system in the prevention of cancer and aging in light desynchronization. In: White nights 2019. *Materials of the V St. Petersburg International Oncological Forum: abstracts. Autonomous non-profit scientific and medical organization "Oncology Issues". [Belye nochi 2019. Materialy V Peterburgskogo mezhdunarodnogo onkologicheskogo foruma: tezisy. Avtonomnaya nekommercheskaya nauchno-meditsinskaya organizatsiya «Voprosy onkologii»].* St. Petersburg. 2019: 85-6. (in Russian)
42. Obukhova E.S., Zhukova O.V., Khizhkin E.A. The effect of light deprivation and luzindole on the ovulatory function in rats. *Uspekhi gerontologii.* 2018; 8(1): 22-5. (in Russian)
43. Zhukova O.V., Vinogradova I.A., Obukhova E.S. A. Effect of pharmacological blockade of melatonin receptors on ovulatory function of female rats under conditions of light deprivation. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2018; 81(S): 84. (in Russian)
44. Vinogradova I.A., Ilyukha V.A., Yunash V.D. Light desynchronization as a risk factor of premature aging. *Acta Naturae.* 2016; 8(S1): 125-1.
45. Kuznetsova I.V., Burchakova M.N., Burchakov D.I. Psychogenic stress-dependent disorders of menstrual cycle: role of non-hormonal correction. *Zdorov'e zhenshchiny.* 2018; 10(136): 68. (in Russian)
46. Nikitina I.L., Kudryashova E.K., Masel A. Level of monoamine neurotransmitters in the central nervous system and kisspeptin in blood in the offspring of experimentally induced model hyperandrogenisation in female rats. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2017; 61(1): 4-12. (in Russian)
47. Nikitina I.L., Yuchlina Yu.N., Vasileva E.Y. Kisspeptin regulation of male sex development: possibilities of diagnosis and treatment of delayed puberty and hypogonadotropic hypogonadism. *Problemy endokrinologii.* 2018; 64(5): 280-5. (in Russian)

**Сведения об авторах:**

**Чеботарева Юлия Юрьевна**, доктор мед. наук, доцент, каф. акушерства и гинекологии № 2, руководитель проблемной научной лаборатории «Комплексного изучения репродуктивных нарушений у девочек и девушек-подростков» ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: chebotarevajulia@inbox.ru;

**Овсянников Виктор Григорьевич**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: ovsyannikov\_vg@mail.ru; Родина Марина Александровна, врач акушер-гинеколог МБУЗ КДЦ «Здоровье», e-mail: rodina\_marisha@mail.ru; Подгорный Игорь Владимирович, канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;

**Хутиева Мадина Яхьяевна**, канд. мед. наук, ст. преподаватель каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет», e-mail: madina.hutieva@mail.ru.