

УДК 618.17-008.8-092:616-08.9

DOI: 10.22141/2224-0721.8.80.2016.89543

АХМЕДОВА Ш.У., САДЫКОВА Д.Ш.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ (обзор литературы)

**Резюме.** Проблема ожирения и фертильных нарушений является важной составной частью репродуктивной эндокринологии. Проблема infertility при ожирении рассматривается через ось «гипоталамус — гипофиз — гонады» и метаболические нарушения. Помимо нарастания степени тяжести ожирения, заболевание приводит к возникновению различных форм нарушений менструальной функции с момента становления менархе. Исследования показывают, что ожирение влияет на возраст появления менархе, становление менструальной функции и циклическую деятельность яичников. Полагают, что ожирение обуславливает большую частоту бесплодия, вероятность развития синдрома поликистозных яичников и более раннее наступление менопаузы. При этом патогенез репродуктивных нарушений и их гормональная основа до конца не изучены, и данные, имеющиеся по этому поводу, противоречивы. Прогрессирующий рост числа больных с ожирением, особенно у лиц женского пола, сопровождающийся различными репродуктивными нарушениями, обуславливает актуальность изучения данной проблемы. Более того, ожирение как медико-социальная проблема продолжает оставаться малоизученным. Так, не установлены причины, объясняющие механизмы развития репродуктивных нарушений, особенно у женщин. Нет четких руководств для врачей и больных с ожирением об эффективных методах лечения и профилактики этого широко распространенного заболевания. Известно, что в гипоталамусе, главным образом в области паравентрикулярных ядер, происходит интеграция множества импульсов, поступающих из коры головного мозга, подкорковых образований, по симпатической и парасимпатической нервной системе. Нарушение любого звена этого регуляторного механизма может привести к изменениям потребления пищи, отложению и мобилизации жира и, в конечном итоге, к развитию ожирения. Оказалось, что чувство голода и насыщения, а также расходование энергии зависят от многочисленных регуляторных механизмов, функционирующих по принципу обратной связи между центральной и вегетативной нервной системой, эндокринными железами и жировой тканью. Более подробное изучение этих регуляторных систем позволит выработать новые методы лечения ожирения. Таким образом, вероятность развития ожирения и его степени определяется как факторами внешней среды, так и генетическими механизмами. Развитие репродуктивных нарушений у женщин фертильного возраста с ожирением имеет стадийность. При сохранности репродуктивной функции имеют место гипергонадотропинемия в первой фазе менструального цикла, которая к лютеиновой фазе цикла нормализуется и сопровождается гиперандрогенией (повышение тестостерона в крови), гиперкортизолемией, при нормальных значениях эстрадиола с прогестероном. Первым этапом генеративных нарушений у женщин с ожирением является развитие отклонений в периферическом звене регуляции и репродуктивной функции — обменно-метаболический вариант гонадального гормоногенеза (гиперандрогения, гиперкортизолемия) на фоне нормальных значений эстрадиола и прогестерона и относительной нормогонадотропинемии. Второй этап развития репродуктивных нарушений — нарушение центральной регуляции репродуктивной функции. Уста-

© «Международный эндокринологический журнал», 2016

© Издатель Заславский А.Ю., 2016

© «International Journal of Endocrinology», 2016

© Publisher Zaslavsky O.Yu., 2016

Для корреспонденции: Ахмедова Ш.У., Ташкентский педиатрический медицинский институт, ул. Богишамол, 223, г. Ташкент, 100140, Республика Узбекистан; e-mail: yulduz.urmanova@mail.ru

For correspondence: Sh. Akhmedova, Tashkent pediatric medical institute, Bagishamol st., 223, Tashkent, 100140, Republic of Uzbekistan; e-mail: yulduz.urmanova@mail.ru

новлено, что основным нейрогормональным отклонением является нарушение ритма секреции гонадотропинов с их прогрессирующим снижением по мере возрастания индекса массы тела, обусловленного как гиперпролактинемией, так и, возможно, снижением секреции гонадолиберина гипоталамуса. Полагают, что инсулинорезистентность и, как следствие, гиперинсулинемия повышают синтез ЛГ-зависимых андрогенов в яичниках, которые оказывают действие на инсулиноподобный фактор роста-1 тека-клеток яичников и запускают весь каскад генетически запрограммированных и обусловленных внешними факторами нарушений репродукции. Центральные механизмы регуляции гонадотропной функции гипофиза, местные яичниковые факторы и метаболические нарушения на сегодняшний день рассматриваются как определяющие факторы в нарушениях репродукции при ожирении. Таким образом, помимо нарастания степени тяжести ожирения, заболевание приводит к возникновению различных форм нарушений менструальной функции с момента становления менархе. При любой форме ожирения развивается патология гипоталамо-гипофизарной системы, приводящая к овариальной недостаточности.

**Ключевые слова:** ожирение; нарушение менструальной функции

В соответствии с пактом Европейского форума по народонаселению в Женеве (2004) было констатировано, что с момента введения в действие Каирского протокола Международной конференции по народонаселению и развитию (1994) произошли значительные изменения в системе охраны репродуктивного здоровья [12]. В частности, 87 % стран мира разработали и директивно внедрили программы, реализующие на практике защиту репродуктивных и сексуальных прав населения, 2/3 стран приняли в своем законодательстве изменения по защите прав женщин. Однако также отмечено, что ввиду ограниченности ресурсов программы для молодежи часто не располагают достаточными средствами и осуществляются в неполной мере. Требуются дополнительные усилия по обеспечению полного участия молодежи в разработке, осуществлении, контроле и оценке стратегий и программ по вопросам охраны сексуального и репродуктивного здоровья. В результате потребности воспроизводства, ориентированные к параметрам фертильности непосредственных участников репродуктивной деятельности, оказываются достаточными лишь в США и ряде центрально-азиатских стран СНГ (в том числе и в Узбекистане) [12].

Вопросы репродуктивной патологии изучаются в течение всего времени развития медицины. До 1945 года исследования носили малосистемный, индивидуальный, дезинтегрированный характер. В основном исследования ученых посвящались вопросам охраны женщин и женского населения.

Как указывалось выше, в соответствии с Каирским протоколом в 1994 году в зону повышенного внимания попадают девочки и девушки до 18 лет. Безусловно, что и до 1994 года имели место единичные исследования, посвященные проблемам заболевания половой системы девочек, однако системный характер научный поиск приобретает только после адекватной концентрации внимания на проблемах транспозиции заболеваний детского периода жизни во взрослый возраст в виде инкурабельных форм бесплодия.

Согласно докладу комитета Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по ожирению, «избыточная масса тела и ожирение в настоящее время столь распространены, что влияют на здоровье населения больше, чем традиционные проблемы здравоохранения, в частности,

голодание и инфекционные заболевания» [28]. Распространенность ожирения увеличивается с возрастом, а после 50–60 лет масса тела обычно стабилизируется.

Более того, ожирение является фактором риска развития многих заболеваний и связано со значительным числом состояний, приводящих к смерти [3]. К таким заболеваниям относятся сердечно-сосудистые заболевания и артериальная гипертензия (АГ), новообразования, нарушение свертываемости крови и функции дыхательной системы, заболевания опорно-двигательного аппарата и кожи, а также репродуктивные расстройства [15, 19].

Не менее важным осложнением ожирения являются нарушения менструальной и детородной функции у женщин, которые весьма часты [6]. Исследования показывают, что ожирение влияет на возраст появления менархе, становление менструальной функции и циклическую деятельность яичников [8, 11]. Полагают, что ожирение обуславливает большую частоту бесплодия, вероятность развития поликистозных яичников и более раннее наступление менопаузы [9]. При этом патогенез репродуктивных нарушений и их гормональная основа до конца не изучены, и данные, имеющиеся по этому поводу, противоречивы [11].

Таким образом, прогрессирующий рост числа больных с ожирением, особенно у лиц женского пола, сопровождающийся различными репродуктивными нарушениями, обуславливает актуальность изучения данной проблемы. Более того, ожирение как медико-социальная проблема продолжает оставаться малоизученным. Так, не установлены причины, объясняющие механизмы развития репродуктивных нарушений, особенно у женщин. Нет четких руководств для врачей и больных с ожирением об эффективных методах лечения и профилактики этого широко распространенного заболевания [7].

Исходя из вышеуказанного, очевидно, что имеет место необходимость рассмотрения проблемы репродуктивного здоровья женщин с ожирением с позиций современных взглядов на ожирение и его осложнения.

Ожирение можно определить как избыток жира в теле. В зависимости от степени это патологическое состояние классифицируется как избыточная масса тела или ожирение. В классификации, предложенной

Д.Я. Шурыгиным с соавт. (1980), выделены две формы ожирения: первичное ожирение, к которому относят: а) алиментарно-конституциональное; б) нейроэндокринное (гипоталамо-гипофизарное ожирение и адипозогенитальная дистрофия). К формам вторичного ожирения относят: а) церебральное; б) эндокринное; в) гипотиреоидное; г) гипоовариальное; д) надпочечниковое; е) климактерическое ожирение [12].

По классификации ВОЗ различают: а) эндокринное (алиментарное, гипотиреоидное, гипофизарное, железистое), б) простое ожирение (избыточное, конституциональное, локализованное, экзо- и эндогенное).

Классификация ВОЗ (1997), основанная на индексе массы тела (ИМТ), на сегодняшний день широко используется во всем мире и считается наиболее удобной (табл. 1).

Проблема ожирения и фертильных нарушений является важной составной частью репродуктивной эндокринологии. Проблема infertility при ожирении рассматривается через ось «гипоталамус — гипофиз — гонады» и метаболические нарушения [21–26].

В 1997 году ВОЗ было объявлено, что ожирение превратилось в глобальную эпидемию и представляет серьезную угрозу состоянию общественного здоровья из-за повышенного риска развития АГ, ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2-го типа [28].

Работами многочисленных авторов [4–7] установлено, что имеется прямая корреляционная связь между нарушениями секреции стероидных гормонов, соматотропного гормона и ожирением, особенно при центральном ожирении, с которым на практике мы чаще сталкиваемся. Известно, что в основе нарушений гормонального гомеостаза при ожирении лежит гиперчувствительность оси «гипоталамус — гипофиз — надпочечники» с повышенной секреторной активностью надпочечников и гипофиза и повышением возбудимости центральной нервной системы [8].

В гипоталамусе, главным образом в области паравентрикулярных ядер, происходит интеграция множества импульсов, поступающих из коры головного мозга, подкорковых образований, по симпатической и парасимпатической нервной системе, гормональных и метаболических влияний. Нарушение любого звена этого регуляторного механизма может привести к изменениям потребления пищи, отложению и мобилизации жира и, в конечном итоге, к развитию ожирения [1].

Оказалось, что чувство голода и насыщения, а также расходование энергии зависят от многочисленных регу-

ляторных механизмов, функционирующих по принципу обратной связи между центральной и вегетативной нервной системой, эндокринными железами и жировой тканью. Хотя эти механизмы пока мало изучены, считается, что масса тела на 25–40 % определяется генетическими факторами [2].

Более подробное изучение этих регуляторных систем позволит выработать новые методы лечения ожирения. Таким образом, вероятность развития ожирения и его степени определяется как факторами внешней среды, так и генетическими механизмами.

Дисфункция гипоталамуса — симптомокомплекс, выражающийся в полигландулярной дисфункции с нарушением обменных и трофических процессов, менструального цикла (МЦ) и сопровождающийся нарушениями сердечно-сосудистой и нервной систем.

Известно, что дисфункция гипоталамуса развивается у девочек чаще, чем у юношей (131,3 и 61,5 на 1000 человек соответственно) [12].

Гипоталамическую дисфункцию рассматривают как дезорганизацию функциональных систем, находящихся под контролем лимбико-ретикулярного комплекса, к которому относятся: ретикулярная формация, гипоталамус, таламус, миндалинное тело, гиппокамп, перегородка, некоторые ассоциативные зоны коры больших полушарий. Причины и патогенез этих нарушений до конца не изучены. Единой точкой зрения ученых является представление о полиэтиологичности развития заболевания у подростков с конституциональной или врожденной недостаточностью гипоталамуса [12].

Широкий спектр симптоматики, развивающейся при дисфункции гипоталамуса, объясняется в первую очередь обширными функциями гипоталамуса, к которым относится непосредственный контроль за секрецией люлиберина и, опосредованно, за активностью желез внутренней секреции, метаболическими изменениями, функцией вегетативной нервной системы, температурной регуляцией, эмоциональными реакциями, половым и пищевым поведением и др. В результате декомпенсации регулирующей активности гипоталамических структур нарушается секреция гонадолиберина и гонадотропных гормонов гипофиза и, как следствие, синтез гормонов периферическими железами. Кроме того, возникают вегетососудистые нарушения, реже — мотивационные и эмоциональные расстройства, а также метаболические изменения [3].

Несмотря на сложность строения репродуктивной системы, основной формой ее нарушения является

**Таблица 1. Классификация избыточной массы у взрослых в зависимости от ИМТ по ВОЗ (1997)**

Классификация	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Вероятность сопутствующего заболевания
Недостаточная масса	< 18,5	Низкая (но риск других клинических проблем увеличивается)
Нормальный диапазон	18,5–24,9	Средняя
Избыточная масса	25,0	Увеличена Умеренно увеличена Значительно увеличена Очень увеличена
Предожирение	25,0–29,9	
Ожирение, класс I	30,0–34,9	
Ожирение, класс II	35,0–39,9	
Ожирение, класс III	> 40,0	

ановуляция (Назаренко Т.А., 2002). Клинические формы проявления нарушения функции репродуктивной системы — ановуляторное бесплодие и нарушение менструального цикла, от аменореи до ациклических маточных кровотечений [13].

Известно, что при ожирении имеет место резистентность к инсулину, результатом которой является гиперинсулинемия [10]. Тека-клетки яичников имеют рецепторы к инсулину, кроме того, инсулин повышает образование инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1), усиливающего синтез андрогенов в тека-клетках и интерстициальной ткани яичников. Инсулин, кроме того, снижает уровень сексстероидсвязывающего глобулина и, следовательно, повышает уровень свободного, биологически активного тестостерона [12].

Роль жировой ткани в метаболизме половых гормонов известна давно (Богданова Е.А., 1984), доказано, что стромальные клетки жировой ткани обладают ароматазной активностью, то есть содержат ферменты, способствующие образованию эстрогенов из андрогенов, а именно преобразованию андростендиона в эстрон. Действие этих ферментов усиливается под влиянием инсулина и ИПФР-1, подобно тому, как это происходит в яичниках [17].

Клинические наблюдения и обследование женщин позволили выделить особую группу женщин с синдромом поликистозных яичников, ожирением, гиперинсулинемией при резистентности к инсулину, своеобразной гиперпигментацией и гиперкератозом трущихся поверхностей кожи в подмышечной, паховых областях, под молочными железами — так называемыми *acantosis nigricans* [8].

В.Н. Серовым была описана особая форма нарушения менструальной и репродуктивной функции на фоне увеличения массы тела после беременности или родов и названа послеродовым нейроэндокринным синдромом (ПНЭС), хотя сам автор относит к нему нарушения, развившиеся не только после родов, но и после беременности, закончившейся искусственным или самопроизвольным абортom [13].

ПНЭС — частая причина эндокринного бесплодия и нарушений МЦ. При избыточной массе тела у 4–5 % женщин после прерванной беременности и родов возникает ожирение с нарушением репродуктивной функции. Нарушения репродуктивной и менструальной функции в сочетании с вегетообменными нарушениями, ведущим среди которых является прогрессирующее нарастание массы тела, развиваются в течение 3–12 месяцев после родов или прервавшейся беременности [13].

Помимо нарастания степени тяжести ожирения, заболевание приводит к возникновению различных форм нарушений менструальной функции с момента становления менархе. При любой форме ожирения развивается патология гипоталамо-гипофизарной системы, приводящая к овариальной недостаточности [12].

Для популяции женщин Узбекистана характерно наступление менархе в 13–14 лет (Зигизмунд В.А., 1991). Для женщин с ожирением характерно либо позднее, либо раннее менархе. При алиментарно-конституцио-

нальном ожирении с детства раннее менархе отмечено у 20,9 % женщин, позднее — у 17,6 %, а в 13–14 лет менархе наступает только у 38,8 % подростков. При послеродовом ожирении раннее менархе установлено у 17,4 % подростков, позднее — у 4,5 %. В 13–14 лет менархе наступает у 41,1 % подростков. У лиц с ожирением раннее менархе наступает в 1,2 раза чаще, а позднее — в 1,8. Постпонирующий МЦ у женщин с ожирением встречается в 1,6 раза чаще при послеродовом ожирении и в 1,8 раза чаще при алиментарном ожирении с детства. Нерегулярный менструальный цикл наблюдается у 40,2 % женщин с послеродовым ожирением и у 41 % — с алиментарным ожирением с детства (в популяции — 10,8 %) (Кан Н.И., 1991).

С течением патологического процесса возрастает частота скудных (от 24,6 до 34,8 %) либо обильных (от 39,6 до 5,7 %) менструаций (Кан Н.И., 1991).

Гипоменструальный синдром встречается у каждой четвертой женщины при послеродовом ожирении и у каждой пятой при алиментарном ожирении с детства. Циклические кровотечения имеют место у 13,8–25,5 % женщин с ожирением, ациклические — соответственно у 18,1–10,9 % (Кан Н.И., 1991).

В зависимости от возраста одинаково часто встречаются как циклические, так и ациклические кровотечения. Причем для алиментарного ожирения с детства характерны циклические кровотечения (в 2,3 раза чаще, чем при послеродовом), а для послеродового ожирения — ациклические кровотечения (в 1,4 раза чаще, чем при алиментарном ожирении). Для ожирения с детства в последующем характерно развитие гипоменструального синдрома (31,8 %) и аменореи (14,5 %) в репродуктивном возрасте. Вторичная аменорея выявляется в 2,3 раза чаще [8].

Нарушение менструальной функции (НМФ) отражается на плодovitости. При алиментарном ожирении с детства особенно характерно снижение среднего числа родов до 1,6, при послеродовом ожирении — до 2,7. Нередко беременность осложняется невынашиванием (13,6 %), гестозами первой половины беременности (15,4 %), ОПГ-гестозами (ОПГ — первые буквы терминов «отек», «протеинурия», «гипертензия») (64,5 %), перенашиванием (30 %). Исходы родов неблагоприятны как для матери, так и для плода. Так, аномалия родовой деятельности отмечается у 32 % женщин, кровотечение в третьем и раннем послеродовом периоде — у 17,3 %, травматизм мягких тканей — у 51,8 %, крупный плод — у 30,2 %, мертворождение — у 5,4 %.

Характерными осложнениями для послеродового ожирения являются гестозы первой половины беременности (21,7 %), угрожающий самопроизвольный выкидыш (26,5 %), ОПГ-гестозы (57 %). Необходимо отметить, что, по данным Д.Ф. Каримовой (1991), сочетанные формы ОПГ-гестозов среди беременных с ожирением составляют 70 %.

Первое место у женщин с ожирением занимают воспалительные болезни придатков матки, в основном сальпингоофориты (у каждой второй женщины), второе место — хронические метроэндометриты (у каждой

третьей), третья — кольпиты и цервициты (у каждой пятой). Невоспалительные заболевания шейки матки (псевдоэрозии) выявляются у каждой девятой женщины при послеродовом ожирении и у каждой тринадцатой — при алиментарном ожирении с детства. Миомы матки встречаются у каждой пятой женщины независимо от формы ожирения [8].

При алиментарном ожирении с детства первичное бесплодие наблюдается у 20,9 % женщин, вторичное — у 16,4 %, при послеродовом — соответственно у 4,2 и 13,8 %. Причиной бесплодия могут быть: а) недостаточность лютеиновой фазы (до 38 %); б) синдром олигоменореи (до 41,6 %); в) синдром поликистозных яичников, проявляющийся в виде яичниковой, надпочечниково-яичниковой и центральной формы; г) синдром персистирующей галактореи-аменореи [6].

По данным Г.Д. Наримовой (2007), ожирение является определяющим фактором в генезе репродуктивных нарушений и обуславливает высокую частоту как первичного, так и вторичного бесплодия и аменореи. Развитие репродуктивных нарушений у женщин фертильного возраста с ожирением имеет стадийность. При сохранности репродуктивной функции имеет место гипергонадотропинемия в первой фазе менструального цикла, которая к лютеиновой фазе цикла нормализуется и сопровождается гиперандрогенией (повышение уровня тестостерона в крови), гиперкортизолиемией, при нормальных значениях эстрадиола с прогестероном. При этом имеет место нарушение механизма обратной отрицательной связи в системе «гипоталамус — гипофиз — яичники» в целом. Первым этапом генеративных нарушений у женщин с ожирением является развитие отклонений в периферическом звене регуляции и репродуктивной функции — обменно-метаболический вариант гонадального гормоногенеза (гиперандрогения, гиперкортизолиемия) на фоне нормальных значений эстрадиола и прогестерона и относительной нормогонадотропинемии. Вторым этапом развития нарушений — нарушение центральной регуляции репродуктивной функции. Установлено, что основным нейрогормональным отклонением является нарушение ритма секреции гонадотропинов с их прогрессирующим снижением по мере возрастания ИМТ, обусловленного как гиперпролактинемией, так и, возможно, снижением секреции гонадолиберина гипоталамуса. С увеличением длительности ожирения частота НМЦ и фертильности возрастала от 25 до 40 % случаев. Автор приходит к заключению, что причиной репродуктивных нарушений у женщин с ожирением является недостаточность гонадолиберина на фоне гиперпролактинемии, приводящей к нарушению ритма секреции гонадотропинов. Гипогонадотропинемия при этом имеет двойной генез: является следствием повышения уровня прогестерона и недостаточностью гонадолиберина.

Таким образом, центральные механизмы регуляции гонадотропной функции гипофиза, местные яичниковые факторы и метаболические нарушения на сегодняшний день рассматриваются как определяющие факторы в нарушениях репродукции при ожирении. Автором был

также проведен анализ частоты развития различных нарушений репродуктивной функции у женщин с ожирением в зависимости от ИМТ и метаболического статуса (показателей углеводного и липидного обмена) для уточнения патогенетических механизмов их развития.

Полагают, что инсулинорезистентность и, как следствие, гиперинсулинемия повышают синтез лютеинизирующего гормона (ЛГ) и зависимых от него андрогенов в яичниках, которые оказывают действие на ИПФР-1 тека-клеток яичников, и запускают весь каскад генетически запрограммированных и обусловленных внешними факторами нарушений репродукции.

По данным А.Д. Сатогоп и соавт., предлагается в целях профилактики ожирения выделять следующие группы риска еще в детском возрасте: 1) пренатальные факторы риска — повышение ИМТ еще до наступления беременности у женщины; 2) анте- и перинатальные факторы риска — курение во время беременности и рождение ребенка с дефицитом массы тела; 3) питание в ранние сроки жизни новорожденного — качество питания матери и ребенка, наличие кормления грудью и сроки, длительность сна у ребенка, некоторые аспекты окружающей среды. Авторы предлагают выделять подобную целевую группу для профилактики ожирения [16].

Е.Р. Williams выполнил обзор литературы, посвященной различным аспектам ожирения — оценке, классификации, изменениям представлений за последние годы, а также генетическим, биологическим, медицинским, индивидуальным и социальным корреляциям ожирения и его лечению [27].

Таким образом, помимо нарастания степени тяжести ожирения, заболевание приводит к возникновению различных форм нарушений менструальной функции с момента становления менархе. При любой форме ожирения развивается патология гипоталамо-гипофизарной системы, приводящая к овариальной недостаточности [13].

## Выводы

Ожирение является определяющим фактором в генезе репродуктивных нарушений и обуславливает высокую частоту как первичного, так и вторичного бесплодия и аменореи. По мере нарастания степени тяжести и длительности ожирения увеличивается риск усугубления фертильных отклонений

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## Список литературы

1. Бессесен Д.Г., Кушнер Р. *Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика и лечение.* — М.: Бино, 2004. — 240 с.
2. Беляков Н.А., Мазурова В.И. *Ожирение.* — СПб., 2003. — 520 с.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. *Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты.* — М., 2004. — 456 с.
4. Карпова Е.А. *Применение бигуанидов при синдроме поликистозных яичников // Ожирение и метаболизм.* — 2004. — № 1. — С. 30-33.

5. Курмачева Н.А. Опыт применения сиюфора (метформина) у женщин с абдоминальным ожирением и бесплодием // *Проблемы репродукции*. — 2003. — № 2. — С. 51-54.
6. Кулаков В.И., Корнеева И.Е. Современные подходы к диагностике и лечению женского бесплодия // *Акушерство и гинекология*. — 2002. — № 2. — С. 56-59.
7. Крапивина Н.А. Оптимизация лечения ожирения у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис... на соиск. уч. ст. к.м.н. — Томск, 2005. — 141 с.
8. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. — М., 2001. — 247 с.
9. Мзглоблшвили И.Б., Мзглоблшвили М.Б., Осидзе К.Р. и др. Различные формы поликистозных яичников // *Проблемы репродукции*. — 2000. — № 5. — С. 8-10.
10. Мишиева Н.Г., Назаренко Т.А., Фанченко Н.А. Влияние метформина на эндокринную и репродуктивную функцию у женщин с синдромом поликистозных яичников // *Проблемы репродукции*. — 2001. — Т. 7, № 3.
11. Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р., Зыряева Н.А. Ановуляторное бесплодие у женщин: методы и схемы индукции овуляции // *Акушерство и гинекология*. — 2002. — № 4. — С. 58-61.
12. Наримова Г.Д. Половые нарушения у женщин фертильного возраста, страдающих ожирением: Дис... на соискание уч. ст. к.м.н. — Ташкент, 2007. — 156 с.
13. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Н. и др. *Гинекологическая эндокринология*. — М., 1993. — 499 с.
14. Озерская И.А. Ультразвуковая диагностика эндокринной патологии яичников // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. — 2002. — № 2. — С. 136-143.
15. Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1625-1638.
16. Cameron A.J., Spence A.C., Laws R. A Review of the Relationship Between Socioeconomic Position and the Early-Life Predictors of Obesity // *Curr. Obes. Rep.* — 2015. — Vol. 4(3). — P. 350-62. — doi: 10.1007/s13679-015-0168-5.
17. Hirofumi S., Masako Sh., Naoto N. Lifestyle, obesity, and insulin resistance // *Diabetes Care*. — 2001. — Vol. 24, № 3. — P. 608.
18. Feakins R.M. Obesity and metabolic syndrome: pathological effects on the gastrointestinal tract // *Histopathology*. — 2015 Nov 24. — doi: 10.1111/his.12907. [Epub ahead of print]
19. Mantzios M., Wilson J.C. Mindfulness, Eating Behaviours, and Obesity: A Review and Reflection on Current Findings // *Curr. Obes. Rep.* — 2015. — Vol. 4(1). — P. 141-146. — doi: 10.1007/s13679-014-0131-x.
20. Patrick M., Christopher B.D., Nicholas H.C. Do different dimensions of the metabolic syndrome change together over time? Evidence supporting obesity as the central feature // *Diabetes Care*. — 2001. — Vol. 24, № 10. — P. 1758-1763.
21. Sugimoto S., Nakajima H., Kosaka K. Miglitol has potential as a therapeutic drug against obesity // *Nutr. Metab. (Lond.)*. — 2015. — Vol. 12. — P. 51.
22. Shuldiner A.R., Munir K.M. Genetics of obesity: more complicated than initially thought // *Lipids*. — 2003. — Vol. 38, № 2. — P. 97-101.
23. Shalitin S., Phillip M. Role of obesity and leptin in the pubertal process and pubertal growth // *Int. J. Obesity*. — 2003. — Vol. 27, № 8. — P. 869-874.
24. Spahlholz J., Baer N., Konig H.H. Obesity and discrimination — a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Obes. Rev.* — 2015 Nov 24. — doi: 10.1111/obr.12343. [Epub ahead of print]
25. Speakman J.R. The «Fat Mass and Obesity Related» (FTO) gene: Mechanisms of Impact on Obesity and Energy Balance // *Curr. Obes. Rep.* — 2015. — Vol. 4(1). — P. 73-91. — doi: 10.1007/s13679-015-0143-1.
26. Gertjan V.D. The role of leptin in the regulation of energy balance and adiposity // *J. Neuroendocrinol.* — 2001. — Vol. 13, № 10. — P. 913-921.
27. Williams E.P., Mesidor M., Winters K. Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem // *Curr. Obes. Rep.* — 2015. — Vol. 4(3). — P. 363-370. — doi: 10.1007/s13679-015-0169-4.
28. WHO. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity (Geneva, 3-5 June, 1997). — Geneva: WHO, 1997.

Получено 17.12.2016 ■

Ахмедова Ш.У., Садиқова Д.Ш.

Ташкентський педіатричний медичний інститут, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

### ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПОРУШЕНЬ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ (огляд літератури)

**Резюме.** Проблема ожиріння і фертильних порушень є важливою складовою частиною репродуктивної ендокринології. Проблема інфертильності при ожирінні розглядається через вісь «гіпоталамус — гіпофіз — гонади» і метаболічні порушення. Окрім наростання ступеня тяжкості ожиріння, захворювання призводить до виникнення різних форм порушень менструальної функції з моменту становлення менархе. Дослідження показують, що ожиріння впливає на вік появи менархе, становлення менструальної функції і циклічну діяльність яєчників. Вважають, що ожиріння обумовлює велику частоту безпліддя, вірогідність розвитку синдрому полікістозних яєчників і більш раннє настання менопаузи. При цьому патогенез репродуктивних порушень і їх гормональна основа до кінця не вивчені, і дані, наяв-

ні із цього приводу, суперечливі. Прогресуюче зростання числа хворих з ожирінням, особливо в осіб жіночої статі, на тлі різних репродуктивних порушень обумовлює актуальність вивчення цієї проблеми. Більш того, ожиріння як медико-соціальна проблема продовжує залишатися маловивченим. Так, не встановлені причини, що пояснюють механізми розвитку репродуктивних порушень, особливо у жінок. Немає чітких настанов для лікарів і хворих на ожиріння про ефективні методи лікування і профілактики цього поширеного захворювання. Відомо, що в гіпоталамусі, головним чином у ділянці паравентрикулярних ядер, відбувається інтеграція багатьох імпульсів, що надходять з кори головного мозку, підкіркових утворень, по симпатичній і парасимпатичній нервовій системі. Порушення будь-якої лан-

ки цього регуляторного механізму може призвести до змін споживання їжі, відкладення і мобілізації жиру і зрештою до розвитку ожиріння. Виявилось, що відчуття голоду і насичення, а також витрачання енергії залежать від чисельних регуляторних механізмів, що функціонують за принципом зворотного зв'язку між центральною і вегетативною нервовою системою, ендокринними залозами і жировою тканиною. Детальніше вивчення цих регуляторних систем дозволить виробити нові методи лікування ожиріння. Таким чином, імовірність розвитку ожиріння і його ступеня визначаються як чинниками зовнішнього середовища, так і генетичними механізмами. Ожиріння є визначальним чинником в генезі репродуктивних порушень і обумовлює високу частоту як первинного, так і вторинного безпліддя і аменореї. Розвиток репродуктивних порушень у жінок фертильного віку з ожирінням має стадійність. При збереженні репродуктивної функції відзначається гіпергонадотропіємія в першій фазі менструального циклу, яка до лютеїнової фази циклу нормалізується і супроводжується гіперандрогенією, гіперкортизолемією, при нормальних значеннях естрадіолу з прогестероном. Першим етапом генеративних порушень у жінок з ожирінням є розвиток відхилень у периферичній ланці регуляції і репродуктивної функції — обмінно-метаболічний варіант гонадального гормоногенезу (гіперандрогенія, гіпер-

кортизолемія) на тлі нормальних значень естрадіолу і прогестерону і відносно нормогонадотропіємії. Другий етап розвитку репродуктивних порушень — порушення центральної регуляції репродуктивної функції. Встановлено, що основним нейрогормональним відхиленням є порушення ритму секреції гонадотропінів з їх прогресуючим зниженням при зростанні індексу маси тіла, обумовленого як гіперпролактинемією, так і, можливо, зниженням секреції гонадоліберинів гіпоталамуса. Вважають, що інсулінорезистентність і, як наслідок, гіперінсулінемія підвищують синтез ЛГ-залежних андрогенів в яєчниках, які впливають на інсуліноподібний фактор росту-1 тека-клітин яєчників і запускають весь каскад генетично запрограмованих і обумовлених зовнішніми чинниками порушень репродукції. Таким чином, центральні механізми регуляції гонадотропної функції гіпофіза, місцеві яєчникові чинники і метаболічні порушення на сьогодні розглядаються як визначальні чинники в порушеннях репродукції при ожирінні. Крім наростання ступеня тяжкості ожиріння, захворювання призводить до виникнення різних форм порушень менструальної функції з моменту становлення менархе. При будь-якій формі ожиріння розвивається патологія гіпоталамо-гіпофізарної системи, що призводить до оваріальної недостатності.

**Ключові слова:** ожиріння; порушення менструальної функції

Sh.U. Akhmedova, D.Sh. Sadikova

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

#### THE PATHOGENETIC ASPECTS OF MENSTRUAL DISORDERS IN WOMEN WITH OBESITY (REVIEW OF LITERATURE)

**Abstract.** The problem of obesity and infertility is an important part of reproductive endocrinology. The problem of infertility at obesity is considered through the system of hypothalamus-pituitary-gonads and metabolic disorders. Besides increasing degree of obesity, the disease leads to the various types of menstrual function disorders from the time of menarche. The studies showed that obesity has an impact on the age of menarche, development of menstrual function and cycle activity of ovaries. Probably, the obesity causes the high incidence of infertility, the risk of polycystic ovary syndrome, and early menopause. The pathogenesis of reproductive disorders and their hormonal basis have not been study yet, and literature data on this question are contradictory. The increasing number of patients with obesity, especially women, which is combined with different reproductive disorders, determines the actuality of studying this problem. Furthermore, obesity as a medical and social problem remains understudied. For example, the causes explaining the mechanisms of development of reproductive disorders, especially in women, are not established. We have not guidelines for physicians and for patients with obesity regarding effective methods of treatment and prevention of this disease. It is known that in hypothalamus, mostly in the area of paraventricular nucleus, there is an integration of a lot of impulses from the brain cortex, subcortical structures, through the sympathetic and parasympathetic nervous system, hormonal and metabolic ones. The disorder of any part of this regulatory mechanism may lead to the changes of eating, lipid distribution in the body and to the development of obesity. It was showed, that hunger and satiation, as well as energy expenditure, depend on many regulatory mechanisms functioning by the rule of feedback between central and vegetative nervous system, endocrine organs and fatty tissue. More detail investigation of these regulatory mechanisms will make it possible to do develop new methods of obesity treatment. So, the risk of obesity development also depends on genetic mechanisms. The obesity is main active factor in the genesis of reproductive disorders and lead to the high incidence of

primary and secondary infertility and amenorrhea. The development of reproductive disorders in fertile age women with obesity has some stages. In preserved reproductive function, there is hypergonadotropinemia in the first phase of menstrual cycle, which normalizes by the luteal phase of cycle and is associated with hyperandrogenemia (an increase of testosterone in the blood), hypercortisolemia, with the normal values of estradiol and progesterone, thus, this is the mechanism of feedback regulation of hypothalamo-pituitary-ovarial system on the whole. The first step of generative disorders in women with obesity are changes in peripheral link of regulation and reproductive function — metabolic type of gonadal hormone genesis (hyperandrogenemia, hypercortisolemia) on the basis of normal levels of estradiol and progesterone. Secondary stage in the development of reproductive disorders is the disorder of central regulation of reproductive function. It was found that main neurohormonal disorder is a violation of the rhythm of gonadotropin secretion with their progressive decrease as body mass index increases, which is determined by both hyperprolactinemia and, probably, decreased gonadoliberine secretion. It is believed that insulin resistance and hyperinsulinemia increase the synthesis of luteinizing hormone-dependent androgens in ovaries, which have an impact on the insulin-like growth factor 1 of ovarian theca-cells and activate the whole cascade of genetic disorders of reproduction. So, the central mechanism of regulation of the pituitary function, local ovaries factors and metabolic disorders nowadays are main factors of reproductive disorders in obesity. Besides increase in the degree of obesity, the disease leads to the development of various types of disorders of menstrual function from the time of menarche. In any type of obesity, the pathology of hypothalamic-pituitary system usually develops, which lead to the ovarian insufficiency. That is why, it is necessary to take a look on the problem of women infertility in terms of actual knowledge about obesity and its complications.

**Keywords:** obesity; menstrual disorders