

Нарушение менструальной и репродуктивной функции у пациенток с ожирением

П.Н. Веропотвелян¹, Н.П. Веропотвелян¹, И.А. Полонец², И.С. Цехмистренко³, И.В. Гужевская⁴

¹«Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²Медико-диагностический центр, г. Кривой Рог

³Перинатальный центр, г. Киев

⁴Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Представлены результаты научных исследований последнего десятилетия, касающихся широкого распространения ожирения, которое является одной из основных причин нарушения менструальной и репродуктивной функции. Особую значимость эта проблема приобретает у женщин детородного возраста. Ожирение у женщин, особенно данного возраста, повышает риск развития рака молочной железы и эндометрия. Кроме того, согласно результатам многочисленных исследований, рассматриваются патогенетические аспекты влияния ожирения на функцию репродуктивной системы и обмен половых гормонов.

Ключевые слова: ожирение, менструация, репродуктивная система.

В настоящее время повсеместно среди населения земного шара регистрируется высокая частота избыточной массы тела и ожирения.

Человеческое общество в последнее десятилетие столкнулось с явлением, приобретающим эпидемические масштабы, – ожирением, причем во всех возрастных группах. За последние 30 лет распространенность ожирения увеличилась более чем в 2 раза, почти треть европейцев имеют избыточную массу тела, определяемую как индекс массы тела (ИМТ), равный 25 кг/м² и больше; ИМТ 30 кг/м² и более является признаком ожирения (таблица).

Ожирение негативно влияет на репродуктивную систему женщин, ведет к снижению фертильности, патологическому течению беременности и родов. У пациенток с ожирением чаще наблюдаются нарушения менструального цикла, по сравнению с женщинами с нормальной массой тела. Многочисленные исследования выявили связь между ожирением и бесплодием.

В 1922 г. Н. Ewans и К. Bishop опубликовали исследование, в котором установлена связь между ожирением и нарушением репродуктивной функции, исследователи отметили, что фертильность восстановилась на фоне снижения ИМТ. В 1934 г. Штейн и Левенталь при описании синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) отметил связь между нарушениями фертильности и ожирением.

В исследованиях, проведенных и опубликованных в 1952 г. J. Rogers и G. Mutchell, приведены наблюдения за пациентками с повышенным ИМТ, у которых имели место ановуляторные менструальные циклы и олиго- или аменорея. Снижение фертильности зачастую вызывают необходимость применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Но в то же время использование ВРТ для тучных женщин малоэффективно.

А. Maheshwari и соавторы [1] отмечают, что наличие ожирения может влиять на продолжительность стимуляции яичников (что потребует более высоких доз гонадотропинов), на количество и качество ооцитов и эмбрионов, имплантацию и факт наступления прогрессирующей беременности, а также повышенный ИМТ на передней брюшной стенке может привести к искажению ультразвукографического изображения в процессе переноса эмбрионов, что снижает эффективность его применения.

Необходимо учитывать, что у большинства похудевших женщин ритм менструации восстанавливается; у тех, кому не удалось похудеть, сохранялась олигоменорея или аменорея. Вклад ожирения в нарушение репродуктивной системы молодых женщин доказан. Это нарушение овариальной функции, ранние потери беременности, развитие СПКЯ, т.е. эндокринного бесплодия. Частота данной патологии составляет 30–35% в структуре нарушений репродуктивной функции и до 70% среди пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. Частота ранних потерь беременности возрастает до 40–50% [2].

Н. Bohler и соавторы [3] сообщают, что процессы пубертатного периода в норме ассоциированы с накоплением жировой ткани и изменениями продукции лептина. С. Elias, D. Purohit [4] считают, что лептин действует как сигнальная система от жировой ткани к головному мозгу, информируя его о том, что критическая масса жировой ткани достигнута для инициации пубертата и дальнейшего становления репродуктивной функции. Основой репродуктивной системы женщины является ось гипоталамус–гипофиз–яичники, правильное функционирование которой обеспечивает созревание полноценной яйцеклетки, адекватную подготовку эндометрия к беременности, транспорт

Классификация ожирения по ВОЗ (1998) в зависимости от ИМТ

ИМТ (кг/м ²)	Категория массы тела	Риск развития сопутствующих заболеваний
<18,5	Дефицит массы тела	Низкий
18,5–24,9	Нормальная масса тела	Средний по популяции
25,0–29,9	Избыточная масса тела	Повышенный
30,0–34,9	Ожирение I степени	Высокий
35,0–39,9	Ожирение II степени	Очень высокий
≥40	Ожирение III степени	Крайне высокий

гамет, оплодотворение, имплантацию и сохранение беременности на ранних сроках.

Ю. Ковалева [11] отмечает, что увеличение образования лептина адипоцитами в препубертатный период у девочек ответственно за повышение образования кисептина в нейронах аркуатного и переднеventрально-паравентрикулярного ядер гипоталамуса. Это способствует началу пульсирующей секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в гипоталамусе с последующим циклическим образованием гонадотропинов и наступлению менархе.

Менструация в среднем наступает в 12,5 года, когда в организме накапливается определенное количество жира. После менархе уровень лептина снижается и вновь начинает нарастать с периода половой зрелости до менопаузы. Вклад в развитие инсулинорезистентности в пубертатном возрасте вносят повышенные уровни половых гормонов, гормона роста и кортизола, свойственные подростковому становлению.

Установлено, что первая менструация приходит при определенном количестве жировой ткани – 17% от массы тела. А для нормального становления менструальной функции это количество еще выше – 22%. Быстрая потеря 10–15% жировой ткани не только в период пубертата, но и в постпубертатный период, приводит к резкому прекращению менструации [40].

Изменения образа жизни в данный период, ведущие к нарушению баланса потребления и расхода энергии, могут спровоцировать прибавку массы тела.

При неадекватности функционирования регуляторных механизмов энергетического обмена система репродукции вовлекается в порочный круг. Это обусловлено локализацией центров энергетического обмена регуляции репродуктивной функции ЦНС.

Ожирение у девочек-подростков отражается на процессах полового созревания. М. Междумян [6] в своем исследовании констатирует, что данный процесс у подростков с ожирением начинается раньше, чем у девушек в пубертатный период с нормальной массой тела, в частности раньше наступает менархе.

Как отмечает Е. Богданова [7], при избыточной массе тела менархе начинается на $1,4 \pm 0,2$ года раньше, чем у девочек с нормальной массой тела, т.е. возраст наступления менархе снижается – 9–11 лет. При этом ускорение темпов полового созревания не соответствует темпам развития половой системы.

Результаты исследования ряда авторов свидетельствуют, что своевременное наступление менструаций у женщин с различными формами ожирения наблюдается лишь в 31% случаев. Однако с течением времени данная тенденция меняется на противоположную, в результате чего девушки с ожирением вступают в репродуктивный период позже, чем их здоровые сверстницы, а впоследствии формируется хроническая ановуляция, риск развития которой находится в прямой зависимости от величины ИМТ.

Значительный интерес, кроме того, представляет то, что у девочек с ожирением в подростковом возрасте могут наблюдаться отклонения в порядке появления половых признаков. У них может наблюдаться изолированное пубархе, частота его доходит до 33%, в то время как в популяции этот показатель составляет 15%. Эндокринной основой несвоевременной манифестации полового оволосения является чрезмерное адренархе.

У подростков с регулярными менструациями гормональный статус характеризуется относительной гиперэстрогемией, а состояние эндокринной системы при ожирении и нарушениях менструального цикла – повышением соотношения андрогены/эстрогены, повышением биологической активности половых гормонов, повышением активности кортизола, тенденцией к увеличению индекса лютенизирующего

гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и снижением концентрации гормона роста.

Важную роль при ожирении играет метаболический синдром, который расценивается как важная медико-социальная проблема, охватывающая до 45% населения индустриально развитых стран, при этом он широко распространен среди лиц молодого возраста. Особенно важно отметить, что эндокринно-метаболические аномалии, ассоциированные с ожирением, приводят к нарушениям функции репродуктивной системы и в последующие годы.

С. Brewer, A. Balen и M. Zain, R. Norman [8, 9] информируют, что при ожирении в 2–5 раз чаще возникают различные формы нарушений менструальной функции, чаще всего такие, как олигоменорея и аменорея, повышена частота маточных кровотечений и пролиферативных процессов эндометрия.

Как сообщает А. Trentham и соавторы [10], к преобладающим типам менструальной дисфункции относят: опсоменорею – у 60%, аменорею регистрируют в 29% случаев. ИМТ >30 кг/м² ассоциируется с гиперандогемией и повышением частоты гирсутизма. Известно, что риск развития злокачественных новообразований яичников, грудных желез и других гормончувствительных органов у женщин с ожирением повышается в 2 раза и более [2, 12].

Ановуляторное бесплодие наблюдается в 3 раза чаще при ожирении, причем значительно снижается эффективность различных видов терапии, направленных на восстановление фертильности. Так, по результатам множества Европейских исследований, проведенных в 1994 г. J. Rich-Edwards и соавторами, установлено, что ановуляторное бесплодие у пациенток встречается в 2,7 раза чаще, чем у женщин с нормальной массой тела.

J. Loret de Mola [13] продемонстрировал в своих исследованиях, что частота и выраженность нарушений репродуктивной функции, как и других сопутствующих ожирению заболеваний, возрастает с увеличением степени ожирения и количества жировой ткани, особенно в висцеральной области.

Авторы отмечают, что роль ожирения в патогенезе нарушений функций репродуктивной системы подтверждается восстановлением овуляторного менструального цикла.

М. Metwally, С. LiT, J. Norman [14, 15] иллюстрируют свои наблюдения у пациенток с ожирением – в случае наступления беременности довольно часто регистрируются такие осложнения, как угроза прерывания беременности, макросомия плода, развитие гестоза, вплоть до тяжелой формы – эклампсии и гибели плода. У таких пациенток с ожирением наблюдается осложнение гестационного процесса в 45–85% случаев. Характерно то, что наступление беременности, частота ранних гравидарных потерь достигает 40–50%.

Согласно данным Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine Obesity [16], – у пациенток с ожирением чаще регистрируются такие осложнения родов и послеродового периода, как слабость родовой деятельности, преждевременное или запоздалое излитие околоплодных вод. У женщин наблюдается патологическая беременность – крупные размеры плода, гестоз, аномалии родовой деятельности, которые способствуют увеличению частоты оперативных вмешательств в родах, асфиксии плода и новорожденного, родового травматизма матери и новорожденного.

Целесообразно акцентировать внимание врачей, что проблема ожирения приобретает особую значимость в перименопаузальный период. Это связано с тем, что в период перименопаузы жировая ткань является местом конверсии биоактивных эстрогенов из андрогеновых предшественников. Казалось бы, у пациенток с ожирением реже должны наблюдаться такие проявления климатерических расстройств, как вегетососудистые нарушения, остеопороз. Тем

не менее, результаты ряда исследователей свидетельствуют, что у пациенток с ожирением повышение уровня ФСГ и снижение концентрации эстрогенов наступает в среднем на 4 года раньше, по этому вопросу D. Rachoni, H. Teede [17] сообщают, что у пациенток 40–44 лет, страдающих ожирением, «приливы» отмечаются чаще, чем у женщин, имеющих нормальную массу тела, и лишь к 50–55 годам эти различия стираются.

Ю. Ковалева [11] отмечает, что, несмотря на многочисленность исследований по данной актуальной проблеме – нарушения функции репродуктивной системы у пациенток с ожирением, до настоящего времени механизмы развития этих расстройств пока еще не вполне ясны, а выраженность не всегда коррелирует с ИМТ, традиционно используемым для диагностики ожирения. Вместе с тем, как отмечает автор, становится все более очевидным, что жировая ткань, особенно висцерального происхождения, играет важную роль как в метаболизме половых гормонов, так и в синтезе биологически активных веществ (лептин, адипонектин, резистин и др.), обладающих эндокринной и паракринной активностью.

Установлено, что ожирение ассоциировано в эндокринном балансе [11]. По данным R. Pasquali и соавторов [18], в противоположность мужчинам, у которых повышение массы тела связано с гипотестостеронемией и тенденцией к снижению секреции гонадотропинов, у женщин формируется состояние функциональной гиперандрогении. Дисфункция стероидного метаболизма объясняется этим состоянием, что ассоциировано с повышенной продукцией эстрогенов, нарушением транспорта стероидов белками плазмы и измененной активностью нескольких ферментных систем.

Ряд исследователей – X. Chen и соавторы (2013), G. Hausman [19, 20] считают, что прежде всего при ожирении развивается гиперлипидемия, важнейшими следствиями которой являются:

- 1) нарушение характера пульсирующей секреции ГнРГ, а следовательно, и характера образования гонадотропинов;
- 2) подавление стероидогенеза в клетках яичников;
- 3) нарушение механизмов обратной связи регуляции менструальной функции;
- 4) нарушение процессов питания эмбриона и увеличение вероятности его гибели при наступлении беременности.

На кортикотропин-рилизинг-гормон (КТРГ) стимулирующее действие может оказывать гиперлептинемия. Подавление созревания доминантного фолликула и овуляции происходит при повышении секреции КТРГ, которое приводит к нарушению секреции ФСГ и ЛГ. Существует гипотеза, что повышение уровня лептина у пациенток с ожирением может противодействовать созреванию доминантного фолликула и овуляции. P. Zaehow и D. Magoffin (1997) подтвердили эту гипотезу, принимая во внимание полученные результаты о наличии μ РНК-рецепторов лептина овариальной ткани, что свидетельствует о прямом действии указанного гормона на стероидогенез клеток гранулезы крыс *in vitro*.

Представляют интерес исследования L. Spiccu, C. Francisco (1997), которые установили, что лептин в нарастающих концентрациях (10–300 нг/мл) ингибирует инсулинзависимую продукцию эстрадиола и прогестерона в культуре клеток гранулезы. Данный результат обусловлен наличием специфических сайтов связывания для лептина. Значит, лептин подавляет процессы стероидогенеза в гранулезных клетках и клетках теки, проявляя антагонизм по отношению к ИФР-1, инсулину, ЛГ и трансформирующему фактору роста- β (ТФР- β). А также, независимо от влияния на механизмы стероидогенеза, высокие концентрации лептина подавляют развитие доминантного фолликула и нарушают овуляцию [11].

Принимая во внимание резолюцию The ESHRE Capri Workshop Group Nutrition and reproduction in women [21], уровень циркулирующего глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), у пациенток с ожирением снижен, что является ответом печени на увеличенные уровни циркулирующих тестостерона и инсулина. Это вызвано тем, что инсулин непосредственно ингибирует синтез ГСПГ в гепатоцитах. При этом необходимо отметить, что распределение жира также играет важную роль в изменении концентрации ГСПГ.

В ряде исследований была выявлена связь между количеством жировой ткани и содержанием эстрогенов. Соотношение эстрон/эстрадиол меняется в сторону эстрона у пациенток при ожирении, что предрасполагает к нарушению нормального функционирования механизма обратной связи. Снижение порогового уровня овариального эстрадиола, необходимого для начала овуляторного повышения ЛГ, происходит при гиперэстрогенемии, сенсibiliзирующего гонадотрофы гипофиза к ГнРГ. Возможно, в основе кистозного перерождения яичников лежит гиперстимуляция незрелых фолликулов. Менструальная дисфункция чаще наблюдается при прогрессировании ожирения, которое обусловлено изменением экстрагандулярного образования эстрона из андрогенов и ингибированием циклической секреции ЛГ.

У 50–60% пациенток с ожирением на фоне гиперэстрогенемии и прогестерон-дефицитного состояния удлиняется время пролиферации эндометрия, что приводит к развитию гиперплазии, проявляющейся кровотечениями.

Исследования A. Motta (2012) [22] наглядно демонстрируют, что в механизмах нарушений репродуктивной функции при ожирении важную роль играет гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. R. Pasgudli, A. Gambineri [23] отмечают, что увеличение образования и секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы при ожирении вызвано, в частности, β -эндорфином вследствие повышения активности опиоидергической системы мозга, а также высокими концентрациями свободных жирных кислот и глюкозы.

Механический фактор при андрогенном ожирении – инсулинорезистентность обусловлена повышением содержания свободных жирных кислот в плазме крови, подавлением захвата инсулина гепатоцитами вследствие увеличения образования андрогенов. А также повышенное образование лептина адипоцитами стимулирует липолиз в жировой ткани и скелетных мышцах, и подавляет действие инсулина в периферических органах и тканях.

Особым следствием гиперинсулинемии является:

- увеличение количества μ -РНК P450c 17 α ;
- повышение синтеза андрогенов в тека-клетках яичников, пролиферация тека-клеток;
- ФСГ – стимулированный синтез эстрогенов;
- повышение уровня секреции ЛГ;
- активации гена ГнРГ;
- снижение синтеза печенью ГСПГ;
- повышение уровня свободного тестостерона;
- повышение риска развития рака эндометрия и/или грудных желез.

J. Schneider [24] сообщает, что при инсулинорезистентности и гиперинсулинемии инсулин проникает в область гипоталамуса, что приводит к повышенному выбросу КТРГ, который запускает ряд гормональных изменений в гипофизе и периферических эндокринных железах. Следует отметить, что при этом усиливается секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ), пролактина в гипофизе и снижается секреция гормона роста, тиреотропного гормона (ТТГ). Продукция кортизола надпочечниками усиливается под воздействием повышенной стимуляции АКТГ, а также нарушение секреции ФСГ и ЛГ может приводить к повышенной секреции КТРГ.

Основная роль инсулина сводится к усилению ЛГ-зависимого синтеза тестостерона. Избыток инсулина подавляет продукцию ГСПГ в печени, тем самым повышая содержание в плазме крови биологически активных фракций тестостерона. Следовательно, данная сложная система в целом заключается в том, что инсулин повышает уровень свободного тестостерона через 2 независимых механизма: увеличение яичниковой секреции предшественников тестостерона (например, андростендиона) и супрессию ГСПГ.

Несмотря на проведенный многими исследователями систематический обзор литературы, до настоящего времени этот вопрос остается открытым, так как неизвестно, каким образом инсулин стимулирует продукцию андрогенов в яичниках, в то время как организм «резистентен» к действию инсулина.

По данной парадоксальной ситуации предложен ряд гипотез, а именно:

- а) инсулин действует на яичник не только через рецепторы инсулина, но также через рецепторы ИФР-1 в яичниках;
- б) учитывая то, что инсулин обладает множеством функций, можно предположить селективный дефект некоторых из них;
- в) может наблюдаться органоспецифичность чувствительности к инсулину;
- г) инсулин может связываться с гибридным инсулиновым рецептором (приведенное маловероятно, так как гибридные рецепторы к инсулину не были идентифицированы в яичниках человека).

У здоровых женщин и у пациенток с СПКЯ инсулиновые рецепторы и рецепторы ИФР-1 были идентифицированы в гранулезной ткани, теки-клетках и стромальных клетках яичников. Хорошо известными модуляторами функции яичников являются ИФР-1 и ИФР-2. Эти факторы роста влияют на процессы стероидогенеза в яичниках, что проявляется стимуляцией секреции ЛГ и усилением ЛГ-индуцированного синтеза андрогенов тека-клетками, увеличением выработки ИФСГ-зависимых рецепторов клетками гранулезы, повышением их чувствительности к ФСГ и эстрадиолу, увеличением ароматозной активности в клетках гранулезы, благодаря чему стимулируется секреция эстрадиола.

Г. Чернуха [25] в своих исследованиях отметил, что ИФР-1 оказывает свое действие в физиологических концентрациях, в то время как инсулин в нормальных концентрациях подобного действия на организм не оказывает, за исключением его синергического воздействия на ЛГ-индуцированный синтез андрогенов тека-клетками. Автор [25] отмечает, что, несмотря на то что рецепторы инсулина и ИФР-1 являются продуктами деятельности разных генов, в результате их структурного сходства инсулин может связываться с рецепторами ИФР-1, хотя с меньшим сродством, чем с собственными рецепторами. Но, тем не менее, при гиперинсулинемии, а также в ситуации, когда рецепторы инсулина блокированы или имеется их дефицит, можно ожидать, что инсулин будет связываться с рецепторами ИФР-1 в большей степени и активировать ферментные процессы аналогично этому фактору.

Следовательно, как отмечает А. Motta [22], в условиях гиперинсулинемии эффект инсулина опосредуется через рецепторы-1, инсулин имитирует его действие, повышая синтез андрогенов в яичниках. А также для объяснения чувствительности клеток яичников к воздействию инсулина можно предположить, что стимуляция яичниковой продукции андрогенов и транспорта глюкозы осуществляется различными внутриклеточными сигнальными системами.

Ю. Ковалева [11] предполагает, что на гранулезных клетках яичников свиней и тека-клетках пациенток с СПКЯ инозитолфосфогликан является вторичным посредником внут-

риклеточной сигнальной системы, стимулирующей стероидогенез в этих тканях. Инозитолфосфогликан – усилительная сигнальная система, которая способна оставаться неповрежденной при состояниях, характеризующихся инсулинорезистентностью в условиях дефектной тирозинкиназной системы и нарушенного транспорта глюкозы. Таким образом, при использовании альтернативной внутриклеточной сигнальной системы влияние инсулина на стероидогенез будет сохранено даже в условиях значительной инсулинорезистентности на фоне нарушения толерантности к глюкозе [11].

Стимуляцией инсулином яичникового цитохрома P450c17 α – ключевого фермента биосинтеза андрогенов в яичниках, который бифункционален, обладая одновременно активностью 17 α -гидроксилазы и преобразуя 17,20-лиазы (P450c17), можно объяснить развитие гиперандрогении при гиперинсулинемии. Данный процесс заключается в следующем: в тека-клетках яичника P450c17 α преобразует прогестерон в 17 α -гидроксипрогестерон. При помощи фермента 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы андростендион преобразуется в тестостерон. В исследованиях, которые отражены в публикациях, видно, что у большинства пациенток с ожирением и СПКЯ проявляется повышенная активность яичникового цитохрома P450c17 α в виде явного усиления 17 α -гидроксилазного и, в меньшей мере, 17,20-лиазного действий, и это, вероятно, приводит к излишней продукции андрогенов в яичниках.

У пациенток с повышенным ИМТ установлено, что если один и тот же фактор фосфорилирует серин инсулинового рецептора, приводя к инсулинорезистентности, а также фосфорилирует серин P450c17 α , приводя к гиперандрогении, это может объяснить взаимосвязь ожирения и инсулинорезистентности через единый генетический код [26].

ИФР-стероидогенеза в яичнике – механизмы стимуляции инсулином могут быть разделены на неспецифические и специфические. Неспецифические заключаются в классическом действии инсулина на метаболизм глюкозы, аминокислот и синтез ДНК. Специфические механизмы включают прямое действие инсулина/ИФР-1 на стероидогенные ферменты, синергизм между инсулином и ЛГ/ФСГ и влияние на количество рецепторов к ЛГ.

Увеличение синтеза эстрадиола происходит, когда инсулин и ИФР-1, действуя синергично с ФСГ, стимулируют ароматазную активность клеток гранулезы. А также они приводят к повышению содержания рецепторов ЛГ, усиливая ЛГ-зависимый синтез андростендиона тека- и стромальными клетками.

В практике врача у пациенток с ожирением довольно часто обнаруживается гирсутизм, как обычно, гиперандрогения подтверждается лабораторно (повышение уровня тестостерона). У пациенток с ожирением повышение скорости метаболизма андрогенов сочетается с повышением скорости их продукции, при которой скорость продукции прямо коррелирует с ИМТ и зависит от типа распределения жировой ткани – при висцеральном ожирении скорость продукции тестостерона значительно выше, чем при гиноидном.

При ожирении определяется повышенная активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, которая у пациенток сопровождается увеличением кортизола и надпочечниковых андрогенов. R. Pasquali [27] сообщает, что избыточная секреция гипофизом ЛГ и сниженная выработка ГСПГ, а также ИФР-1-связывающего белка (ИФРСБ-1) в печени, увеличенная секреция в надпочечниках дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С) и увеличенная секреция яичниками андростендиола – все это относится к порочному кругу, который поддерживает ановуляцию и избыток андрогенов при ожирении. Множественная атрезия наблюдается в тех случаях, когда андрогены нарушают развитие фолликулов.

Возрастающая концентрация андрогенов в яичнике вызывает постепенно элиминацию эстрогенпродуцирующих клеток гранулезы с последующей гиперплазией тека-клеток и лютеинизацией интерстициальной ткани яичника, которые являются базой продукции андрогенов. Данное можно объяснить тем, что стимуляция яичникового стероидогенеза инсулином проявляется преимущественно в виде гиперандрогении. Возможно, также имеет место подавление инсулином апоптоза.

У пациенток с СПКЯ на фоне ожирения наблюдаются наиболее выраженные гормональные нарушения [16, 18, 20]. Достоверно подтверждается, что у пациенток с СПКЯ с ожирением обнаруживаются более высокие уровни ЛГ, тестостерона и индекса свободных андрогенов по сравнению с женщинами с «чистым ожирением» [28].

R. Pasquali и соавторы, J. Norman [15, 29] считают, что выявленные изменения можно объяснить большей степенью гиперинсулинемии у пациенток с СПКЯ, чем с «чистым ожирением», и ингибирующим влиянием инсулина на секрецию ГСПГ. Значит, наличие СПКЯ является определяющим фактором в генезе нарушений эндокринной функции репродуктивной системы у пациенток с ожирением, что в значительной степени связано с инсулинорезистентностью и гиперсекрецией инсулина.

I. Lopes и соавторы (2011) [30] информируют, что у женщин с СПКЯ на фоне ожирения наблюдаемая дисфункция может способствовать нарушению имплантации вследствие нарушения гомеостаза в эндометрии. Это объясняется тем, что ряд биологических процессов, включая клеточный цикл, апоптоз, гликолиз, экспрессию маркеров рецептивности в эндометрии пациенток с СПКЯ подавлены. G. Avellaira и соавторы [31] иллюстрируют, что в эндометрии женщин с СПКЯ по сравнению с таковыми у здоровых женщин значительно повышен уровень маркеров клеточной пролиферации (Ki67) и апоптоза (p-BaDsERL36, Bcl-2), регистрируется отсутствие или запоздалое появление такого маркера эндометриальной рецептивности, как интегрин $\alpha v\beta 3$ [32].

По мнению D. Jakubowicz и соавторов [33], вследствие гиперинсулинемии и инсулинорезистентности снижается уровень гликоделина и ИФРСБ-1 – двух главных эндометриальных белков. В I триместре беременности сывороточные концентрации гликоделина и ИФРСБ-1 при СПКЯ существенно ниже, что способствует дисфункции эндометриального эпителия и стромы в процессе периимплантационного периода и ранних этапов беременности как возможного механизма ранних репродуктивных потерь.

У пациенток с СПКЯ с гиперинсулинемией в тканях эндометрия обнаружено нарушение экспрессии сигнальных молекул инсулина GLUT4 – наиболее важного глюкозотранспортера в инсулинозависимых тканях. R. Fornes и соавторы, P. Ormazabal и соавторы [34, 35] отмечают, что ги-

перинсулинемия и ожирение оказывают подавляющий эффект на экспрессию GLUT 4 в эндометрии.

У женщин с инсулинорезистентностью нарушенное фосфорилирование инсулинового рецептора свидетельствует о сниженной чувствительности к инсулину в этой ткани. L. Zhang, Q. Liao [36] отмечают, что гиперандрогения приводит к развитию локальной инсулинорезистентности в эндометрии, что рассматривается как независимый фактор риска прерывания беременности.

Как известно, при увеличении ИМТ у пациенток увеличивается продукция провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6) клетками жировой ткани. A. Karagiannis, F. Harsoulis [37] отмечают, что увеличение уровня провоспалительных цитокинов в крови способствует нарушению функционирования репродуктивной системы. In vitro ФНО- α в зависимости от дозы потенцирует действие инсулина и ИФР-1 в тканях яичника, стимулирует стероидогенез и пролиферацию в тека-клетках.

R. Deshpande и соавторы [38] отмечают, что не исключено участие ФНО- α в механизме апоптоза фолликулярных клеток, индуцирующих ановуляцию в эксперименте. J. Norman (2010), X. Chen и соавторы (2013) [15, 19] считают, что ожирение нарушает репродуктивную функцию не только через механизмы нарушения овуляции: снижение фертильности отмечается и у женщин с овуляторными регулярными циклами. К другим механизмам относятся [11]: это комплексное воздействие психосоциальных факторов – ожирение и бесплодие сопровождаются депрессивным синдромом, что способствует стрессорной гиперпролактинемии и отражается на нормальном росте и созревании желтого тела, преимплантационной подготовке эндометрия. И, кроме того, как указывают F. Nuthalampaty, D. Rouse [5], секретируемые жировой тканью провоспалительные цитокины, уровень которых повышается при ожирении, дают не только прямой эмбриотоксический эффект, но также ограничивают инвазию трофобласта, нарушая его нормальное формирование, приводящее к тромбозу, инфаркту трофобласта, его отслойке и в конечном счете к раннему выкидышу.

Таким образом, при любой форме ожирения действует механизм – патология гипоталамо-гипофизарной системы, которая приводит к овариальной недостаточности [13]. Это нарушение овариальной функции, ранние потери беременности, формирование СПКЯ, т.е. эндокринного бесплодия. Метаболические нарушения, регистрирующие и сопровождающие ожирение, могут приводить к репродуктивной дисфункции.

Следовательно, при выявлении у женщин детородного возраста с ожирением различных нарушений в репродуктивной системе необходимо исследовать параметры метаболизма. Итак, результаты многочисленных публикаций демонстрируют особенности патогенеза нарушения менструальной и репродуктивной функции у пациенток с ожирением.

Порушення менструальної і репродуктивної функції у пациенток із ожирінням

П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, І.А. Полонець, І.С. Цехмистренко, І.В. Гужевська

Представлені результати наукових досліджень останнього десятиріччя, що стосуються значного поширення ожиріння, яке є однією з основних причин порушення менструальної і репродуктивної функції. Особливу значущість ця проблема набуває у жінок дитородного віку. Ожиріння у жінок, особливо даного віку, підвищує ризик розвитку раку грудної залози і ендометрія. Крім того, згідно з результатами численних досліджень, розглядаються патогенетичні аспекти впливу ожиріння на функцію репродуктивної системи і обмін статевих гормонів.

Ключові слова: ожиріння, менструація, репродуктивна функція.

Menstrual and Reproductive disorders in obese patients

P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan, I.A. Polonets, I.S. Tsekhmistrenko, I.V. Guzhevskaya

The results of research dealing with a wide spread of obesity are shown. The research shows the one of the main causes of menstrual and reproductive function during the last decade. Of particular significance this problem becomes for childbearing age women. Obesity in women especially in this age increases the risk of breast cancer and endometrial cancer. Furthermore, pathogenetic aspects impact of obesity on the reproductive function and hormones exchange are researched according to the results of numerous studies.

Key words: obesity, menstruation, reproductive system.

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564)92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564)92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Полонец Ирина Анатольевна – Медико-диагностический центр, 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 2/1; тел.: (0564) 92-30-52

Цехмистренко Иван Сергеевич – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (098) 093-21-22. E-mail: tshemistrenko.m.d@gmail.com

Гужевская Ирина Витальевна – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 394-95-50. E-mail: gujevskaja.i@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maheshwari A., Stoffberg L., Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology-a systematic review. Hum. Reprod. Update, 2007; 13(5): 433–44.
2. Updated practical recommendation for HRT in peri- and postmenopausal // Climacteric. – 2008. – Vol. 11. – P. 108–123.
3. Bohler H.Jr., Mokshagundam S., Winters S.J. Adipose tissue and reproduction in women. Fertil Steril, 2010; 94: 3: 795–825.
4. Elias C.F., Purohit D. Leptin signaling and circuits in puberty and fertility. Cell Mol Life Sci, 2013; 70: 5: 841–862.
5. Nuthalampaty F.S., Rouse D.J. The impact of obesity on obstetrical practice and outcome. Clin Obstet Gynecol, 2004; 47: 898–913.
6. Межлумян М.Р. Патогенетические звенья развития избыточной массы тела и ее воздействия на репродуктивную систему у девочек-подростков // Репрод. здор. детей и подростков 2008; 3:41–65.
7. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. – М: МИА, 2000.
8. Brewer C.J., Balen A.M. The adverse effects of obesity on conception and implantation. Reproduction, 2010; 140: 3: 347–364.
9. Zain M.M., Norman R.J. Impact of obesity on female fertility and fertility treatment. Womens Health (Lond Engl), 2008; 4: 2: 183–194.
10. Trentham-Dietz A., Nichols H.B., Hampton J.M., Newcomb P.A. Weight change and risk of endometrial cancer. Int J Epidemiol, 2006; 35: 151–158.
11. Ковалева Ю.В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функции // Рос. вест. акуш.-гинеколог., 2014. – № 2, том 14. – С. 43–51.
12. Genezani A., Gambacciani M. // Gynecol Endocrinol. – 2006. – Vol. 22. – P. 145–150.
13. Loret de Mola J.R. Obesity and its relationship to infertility in men and women. Obstet Gynecol Clin North Am, 2009; 36.
14. Metwally M., Li T.C., Ledger W.L. The impact of obesity of reproductive function. Obes Rev, 2007; 8: 6: 515–523.
15. Norman J.E. The adverse effects of obesity on reproduction. Reproduction, 2010; 140: 3:343–345.
16. Practice Committee of American Society for Reproductive Obesity and reproduction: an educational bulletin. Fertil Steril, 2008; 90: 5: suppl: S21–S29.
17. Rachoni D., Teede H. Ovarian function and obesity – interrelationship, impact on women’s reproductive lifespan and treatment options. Mol Cell Endocrinol 2010; 316: 2: 172–179.
18. Pasquali R., Patton L., Gambineri A. Obesity and infertility. Curr Opin Endocrinol Diabet Obes, 2007; 14: 6: 482–487.
19. Chen X, Jia X, Qiao J., Guan Y, Rang J. Adipokines in reproductive function: a link between obesity and polycystic ovary syndrome. J Mol Endocrinol, 2013; 50: 2: R21–37.
20. Hausman G.J., Barb C.R., Lents CA. Leptin and reproductive function. Biochimie, 2012; 94: 10: 2075–2081.
21. The ESHRE Capri Workshop Group Nutrition and reproduction in women. Hum Reprod Update, 2006; 12: 3: 193–207.
22. Motta A.B. The role of obesity in the development of polycystic ovary syndrome. Curr Pharm Des, 2012; 18: 17: 2482–249.
23. Pasquali R., Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction. Reprod Biomed Online, 2006; 12: 5: 542–551.
24. Schneider J.E. Energy balance and reproduction. Physiol Behav, 2004; 81: 289–317.
25. Чернуха Т.Е. Ожирение как фактор риска нарушений репродуктивной системы у женщин // Consilium Medicum, 2007; 9:6: 84–87.
26. Miller W.L., Auchus R.J., Geller D.H. The regulation of 17, 20 lyase activity. Steroids, 1997; 62: 1: 133–142.
27. Pasquali R. Obesity, fat distribution and infertility // Maturitas, 2006; 54: 4: 363–371.
28. Купрашвили М.И. Нарушения эндокринной функции репродуктивной системы у женщин с ожирением и их негормональная коррекция: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007.
29. Pasquali R., Pelusi C., Genghini S., Cacciari M., Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. Hum Reprod Update, 2003; 9: 4: 359–372.
30. Lopes I.M., Baracat M.C., Simoes Mde J., Simoes R.S., Soares Jr. J.M. Endometrium in women with polycystic ovary syndrome during the window of implantation // Rev i Bras, 2011; 57: 6: 702–709.
31. Avellaira C, Villavencio A., Bacallao K., Gabler F, Wells P., Romero C, Vega M. Expression of molecules associated with tissue homeostasis in secretory endometria from untreated women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod, 2006; 21: 12: 3116–3121.
32. Quezada S., Avellaira C, Johnson M.C., Gabler F., Fuentes A., Vega M. Evaluation of steroid receptors, coregulators, and molecules associated with uterine receptivity in secretory endometria from untreated women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril, 2006; 85: 4: 1017–1026.
33. Jakubowicz D.J., Essah P.A., Seppald M., Jakubowicz S., Geon J.P., Koistinen R., Nestler J.E. Reduced serum glyco insulin-like growth factor-binding protein-1 in women with cystic ovary syndrome during first trimester of pregnan Endocrinol Metabol, 2004; 89: 2: 833–839.
34. Fornes R., Ormazabal P., Rosas C, Gabler F, Vantman D., Romero C, Vega M. Changes in the expression of insulin signaling pathway molecules in endometria from polycystic ovary syndrome women with or without hyperinsulinemia. Mol Med, 2010; 16: 3–4: 129–136.
35. Ormazabal P., Romero C., Gabler F., Quest A.F., Vega M. Decreased phosphorylation of Y¹caveolin-1 in endometrial tissue of polycystic ovary syndrome patients may be related with an insulin resistant state in this tissue. Horm Metabol Res, 2013; 45: 4: 291–296.
36. Zhang L., Liao Q. Effects of testosterone and metformin on glucose metabolism in endometrium. Fertil Steril, 2010; 93: 7: 2295–2298.
37. Karagiannis A., Harsoulis F. Gonadal dysfunction in systemic diseases. Eur J Endocrinol, 2005; 152: 491–499.
38. Deshpande R.R., Chang M.Y., Chapman J.C Alteration of cytokine production in follicular cystic ovaries induced in mice by neonatal oestradiol injection // Am J Reprod Immunol, 2000; 44: 80–88.
39. The Lancet, Volume 377, Issue 9765, Pages 557–567, 12 February 2011.
40. Манухин И.Б. и соавт. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции. 3-е издание, переработанное. – М.: Гэотар-Медиа, 2013. – Л 4.

Статья поступила в редакцию 16.06.2014