



YEVROSIYO PEDIATRIYA AXBOROTNOMASI **ЕВРАЗИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕДИАТРИИ**

TIBBIY ILMIY-INNOVATSION JURNAL
МЕДИЦИНСКИЙ НАУЧНО-ИННОВАЦИОННЫЙ ЖУРНАЛ



ISSN 2181-1954
ESSN 2181-1962

1 (16)
2023

Received: 20.01.2023,
Accepted: 20.02.2023,
Published: 20.03.2023.

УДК 618.17-008.64:616-056.527

ОВАРИАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ОЖИРЕНИЕМ

Максудова Д.Р. ORCID: 0000-0001-9362-4821

Насырова Х.К. ORCID: 0000-0002-8104-5037

Муминова С.У. ORCID: 0000-0003-0119-9288

100140, Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан ул. Богишамол, 223, тел: 8 71 260 36 58 E.mail: interdep@tashpmi.uz

Резюме

Проблема избыточного веса и ожирения является одной из самых актуальных в современном обществе и современной репродуктивной медицине. В мире наблюдается очень высокая распространенность ожирения и продолжающееся интенсивное увеличение числа людей, страдающих данным заболеванием, особенно среди женщин репродуктивного возраста. В мире ведутся научно-исследовательские работы по изучению неблагоприятного влияния ожирения на репродуктивную функцию. В частности, у полных женщин возникают нарушения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, при которых наблюдается дисфункция менструального цикла, приводящая к ановуляции и бесплодию. Жировая ткань действительно высвобождает ряд биоактивных молекул, а именно адипокины, которые по-разному взаимодействуют с множественными молекулярными путями инсулинорезистентности, воспаления, гипертензии, сердечно-сосудистый риск, коагуляция, дифференцировка и созревание ооцитов. Ожирение на сегодняшний день рассматривается как мощный отягощающий фактор риска неблагоприятных исходов ВРТ (вспомогательные репродуктивные технологии) - отмечается плохое качество яйцеклеток и низкая способность эндометрия к «прикреплению» плодного яйца, характерно невынашивание беременности. Целью обзора литературы является изучить взаимосвязь ожирения с овариальной недостаточностью у женщин фертильного возраста.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, ожирение, овариальная недостаточность.

OVARIAN INSUFFICIENCY IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH OBESITY

Maksudova D.R., Nasirova Kh.K., Muminova S.U.

Tashkent pediatric medical institute. Tashkent, Uzbekistan.

Resume

The problem of overweight and obesity is one of the most urgent in modern society and modern reproductive medicine. There is a very high prevalence of obesity in the world and a continuing intensive increase in the number of people suffering from this disease, especially among young people. Obesity is one of the main causes of serious health disorders (increased risk of cardiovascular diseases; endometrial hyperplastic processes; oncology - cancer of the endometrium, cervix, mammary glands; risk of diabetes mellitus, polycystic ovary syndrome, diseases of the gastrointestinal tract, etc.) and the risk of premature death. The adverse effect of obesity on reproductive function (ensuring the process of fertilization and conception of a new organism) in women and men has been proven. In most cases, obese women develop endocrine infertility, against the background of the absence of ovulation or rare ovulatory cycles, insufficiency of the corpus luteum. Obesity is currently considered as a powerful aggravating risk factor for adverse outcomes of ART (assisted reproductive technologies) - there is a poor quality of eggs and a low ability of the endometrium (the inner mucous

membrane lining the uterine cavity (mucosal layer), abundantly supplied with blood) to "attach" the fetal egg, it is typical miscarriage

Keywords: *insulin resistance, obesity, ovarian failure*

SEMIZLIK BILAN OG‘RIGAN REPRODUKTIV YOSHDAGI AYOLLARDA TUXUMDONLAR ETISHMOVCHILIGI

Maksudova D.R., Nasirova Kh.K., Muminova S.U.

Tashkent pediatriya tibbiyot institute. Toshkent. O‘zbekiston.

Rezyume

Ortiqcha vazn va semirish muammosi zamonaviy jamiyatda va zamonaviy reproduktiv tibbiyotda eng dolzarb muammolardan biridir. Dunyoda semirishning tarqalishi juda yuqori va bu kasallikdan aziyat chekkan aholi sonining, ayniqsa yoshlar orasida doimiy ravishda intensiv o‘shishi kuzatilmoqda. Semizlik jiddiy salomatlik buzilishlarining asosiy sabablaridan biridir (yurak-qon tomir kasalliklari; saraton kasalliklari - endometriyal, bachadon bo‘yni, ko‘krak saratoni; sut bezlari saratoni; qandli diabet, polikistoz tuxumdon sindromi), shuningdek, erta o‘lim xavfi. Semirib ketishning ayollar va erkaklarda reproduktiv funktsiyaga (urug‘lanish jarayonini va yangi organizmning kontseptsiyasini ta‘minlash) salbiy ta‘siri isbotlangan. Ko‘pgina hollarda, semirib ketgan ayollarda ovulyatsiya yoki noyob ovulyatsiya sikllarining yo‘qligi, sariq tananing etishmovchiligi fonida endokrin bepushtlik rivojlanadi. Semirib ketishning ayollar va erkaklarda reproduktiv funktsiyaga (urug‘lanish jarayonini va yangi organizmning kontseptsiyasini ta‘minlash) salbiy ta‘siri isbotlangan. Ko‘pgina hollarda, semirib ketgan ayollarda ovulyatsiya yoki noyob ovulyatsiya sikllarining yo‘qligi, sariq tananing etishmovchiligi fonida endokrin bepushtlik rivojlanadi. Semizlik hozirgi vaqtda YRT (yordamchi reproduktiv texnologiyalar) ning salbiy oqibatlari uchun kuchli og‘irlashtiruvchi xavf omili sifatida qaraladi - past tuxum sifati va past endometriyal sig‘im (bachadon bo‘shlig‘ini qoplaydigan ichki shilliq qavat (shilliq qavat), (qon bilan ko‘p ta‘minlangan) xomilalik tuxumning "birikmasi"ga, tushish xarakterlidir. Erkaklarda bu spermatozoidlarning sifatining yomonlashishiga va reproduktiv funktsiyaning pasayishiga olib keladi.

Kalit so'zlar: *insulin qarshiligi, semizlik, tuxumdon etishmovchiligi*

Актуальность

Репродуктивное здоровье у женщин фертильного возраста с избыточным весом является глобальной проблемой во всем мире. Как ожирение, так и избыточный вес увеличиваются во всем мире и оказывают пагубное влияние на некоторые функции человеческого организма, включая репродуктивное здоровье. Несмотря на попытки противостоять на это, во всем мире заболеваемость ожирением у женщин продолжает обостряться [1]. По оценкам ВОЗ, в 2016 году более 1,9 миллиарда взрослых в возрасте 18 лет и старше имели избыточный вес. Из них более 650 миллионов страдали ожирением [ВОЗ 2021]. По данным опубликованных работ Всемирной федерации по ожирению, прогнозируется, что к 2030 году один миллиард человек во всем мире, в том числе каждая пятая женщина и каждый седьмой мужчина, будут страдать ожирением [World Obesity Federation 2022]. В Узбекистане

наблюдается аналогичная картина неуклонного роста ожирения среди населения, по данным отчетных материалов учреждений первичного звена здравоохранения показал, что в период 2012–2014 гг. в республике было зарегистрировано впервые 17274 случая ожирения у взрослых людей (от 5720 до 5860 случаев в год) [2]. По данным Unicef (2019), у 40,7 % небеременных женщин фертильного возраста (15–49 лет) имеется избыточный вес или страдают ожирением, и чем старше женщина, тем больше она склонна к избыточному весу. Данный феномен представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения. В частности, женщины фертильного возраста с ожирением подвергаются нарушениям «гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси» и часто страдают от нарушения менструального цикла, хроническая или перемежающаяся ановуляция, бесплодие, признаки избытка

андрогенов, повышенный риск выкидышей и гормонозависимых карцином [3]. Так же, ожирение значительно снижает эффективность методов лечения бесплодия, обусловленного нарушением функции яичников, что делает актуальным дальнейшее изучение механизмов влияния ожирения на репродуктивную функцию [4]. По данным литературы можно рассматривать разные патогенетические механизмы в развитие овариальной недостаточности у женщин с ожирением. В последние годы благодаря научным достижениям все чаще появляются новые данные, позволяющие не только разработать новые методы диагностики и лечения фертильности, но и профилактическим мерам [5]. Одним из основных факторов, определяющих фертильную функцию женщин, является овариальный резерв [6].

Рабочая группа European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) в июле 2011 г. Ввело понятие «плохой ответ яичников на стимуляцию яичников», одним из критериев которого является сниженный овариальный резерв [7]. Понятия «овариальный резерв» и «бедный овариальный резерв» – это функциональный запас яичника, определяющий способность к развитию абсолютно здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой. Известно, то что показатели овариального резерва снижаются с возрастом и определяют состояние репродуктивной функции у женщин, так же, отражает величину фолликулярного пула яичников, качественное и количественное содержание в них ооцитов [8]. Для оценки состоятельности овариального резерва целесообразно определять сывороточный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и антимюллерова гормона (АМГ). Ряд авторов определяют овариальный запас как способность яичников адекватно отвечать на овариальную стимуляцию ростом полноценных фолликулов, содержащих здоровые яйцеклетки [8,9]. Следовательно, овариальный резерв является важной составляющей частью репродуктивного потенциала женщины. Показано, что нарушение репродуктивной функции у больных с ожирением может быть связано, в частности, со снижением овариального резерва [8]. Сопутствующие состояние как ожирение приводит к нерегулярности, увеличению количества ановуляторных циклов. Существует ряд патогенетических факторов влияющие на снижение овариального резерва у женщин с ожирением.

В последние десятилетия проводятся научные работы по изучению ожирения ассоциированной с низкой концентрацией антимюллеров гормона,

который секретируется клетками гранулы преантральных и малых антральных фолликулов яичника. Установлено, что средний уровень АМГ у пациенток с ожирением на 65% ниже, чем у женщин с нормальной массой тела [9].

Ряд исследований показал, что у женщин с ожирением и ановуляцией концентрация эстрогена, эстрадиола значительно выше, чем в раннюю фолликулярную фазу у женщин с ожирением и сохраненной овуляцией, а также у женщин с нормальной массой тела показавшие одинаковую ароматазную активность у женщин с нормальным менструальным циклом и с олигоменореей, имевших сопоставимую массу тела, позволяют предполагать, что более высокие концентрации эстрогенов у тучных женщин с олигоменореей зависят от усиленной продукции андрогенов [11].

Не мало важную роль при ожирении играет метаболизм андрогенов, не связанных с белками-переносчиками, и за счет способности задерживать в себе липофильные гормоны, влияет на баланс биодоступности половых стероидов. Кортизол, андростендион, тестостерон, эстрадиол и другие половые гормоны в большей степени концентрируются в жировой ткани, чем в плазме, следовательно, при ожирении, когда количество жировой ткани повышено, пул половых гормонов также выше, чем у пациенток с нормальным весом. В совокупности со снижением выработки связывающих протеинов-переносчиков это приводит к повышенной биодоступности эстрогенов и усилению их действия на клетки-мишени. [11,12].

В современной литературе обсуждается значение нейроэндокринной формы ожирения, при котором наблюдается нарушение функции половых желез (46-96%) женщин с ожирением. В данной ситуации, ускорение темпов полового созревания не соответствует темпам развития генитального аппарата (гипоплазия матки, поликистоз яичников, гиподисфункция половых желез, гипотрофия наружных половых органов) вследствие вторичного поражения диэнцефальных структур [3,20].

По данным литературы, внимание многих ученых направлено на изучение влияния адипокинов и развитие ожирения [12,13]. Адипонектин регулирует энергетический баланс, а также оказывает антигипергликемический, противовоспалительный и антиатерогенный эффекты. Адипокины обладают бивалентной способностью в воздействии на гиперинсулинемию (ГИ) и инсулинорезистентность (ИР) [14]. Расширенные депо адипоцитов высвобождают больше свободных жирных кислот, что увеличивает

секрецию инсулина, снижает чувствительность к инсулину и увеличивает выработку печенью липопротеидов очень низкой плотности. Все эти факторы приводят к развитию ГИ и ИР, что изменяет липидный обмен с увеличением концентрации холестерина и триглицеридов (ТГ); подобная форма дислипидемии существенно ускоряет атеросклеротический процесс и увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [14]. В свою очередь ИР играет важную роль в формировании овариальной недостаточности у женщин с ожирением. По сути, резистентность к инсулину имеет сложную генетическую и экологическую этиологию. ИР оказывает избирательное нарушение захвата глюкозы, в то время как другие внутриклеточные действие инсулина сохраняется. На уровне яичников, действуя преимущественно через собственный рецептор и рецептором ИФР-1, инсулин синергирует действие лютеинизирующего гормона (ЛГ) и стимулирует яичниковый стероидогенез как в текальном слое, так и в гранулезных клетках [12,13,14]. При патогенезе овариальной недостаточности наблюдается снижение овариального резерва за счет ИР и ГИ в свою очередь действует как усилитель всего процесса, у большинства женщин с ИР наблюдается СПКЯ (50%-90%) [15]. В одном исследовании СПКЯ была продемонстрирована пострецепторный дефект, специфичный для фосфатидилинозита 3-киназный (Ф3-киназный) путь. Этот путь отвечает за опосредование метаболических эффектов инсулина. Инсулин также опосредует эффекты стероидогенеза и клеточного роста через отдельный пострецепторный путь митоген-активируемой протеинкиназы (МАП), который остается интактным. Не менее важный аспект СПКЯ патогенез связан с плейотропными стероидогенными эффектами избыточного инсулина за счет интактной МАП-киназы пострецепторный инсулиновый путь. Компенсаторная гиперинсулинемия при СПКЯ имеет множественные влияния на периферические ткани, в том числе со-гонотропное воздействие на тека-клетки яичников (характеризуется синергизмом с ЛГ) через активацию СYP17, ключевой фермент биосинтеза андрогенов в яичниках) [16,18]. Также известно, что овуляторная дисфункция СПКЯ возникает из-за побочных эффектов гиперинсулинемии на развитие преантральных фолликулов. Другие эффекты инсулина при СПКЯ, которые, вероятно, способствуют развитию гиперандрогенемии при этом состоянии включает усиление амплитуды импульса ЛГ в ткани гипофиза (показана на моделях грызунов) и стимуляция активности

СYP17 надпочечниками [16,18]. Какими бы ни были механизмы нарушения овариального резерва при СПКЯ, ИР лежит в основе ассоциации с дисметаболическими особенностями [17].

Ожирение может повлиять на женскую фертильность по ряду причин явления в виде нарушения развития фолликулов яичников, качественные и количественные дефекты созревания ооцитов, избыток свободных жирных кислот могут оказывать токсическое действие на репродуктивные ткани, вызывая стойкое повреждение клеток и хроническое слабовыраженное воспалительное состояние [19,20]. В связи с этим существует несколько механизмов постулируется, чтобы объяснить, почему ожирение и/или избыточный вес влияют на качество женских гамет и несколько гипотез связанных с плазматическими уровнями репродуктивных гормонов и их метаболизм тканью яичников человека, в то время как его рецепторы также расположены в яичниках [20].

Закключение

Таким образом, наличие снижение овариального резерва яичников связано с метаболическими и гормональными нарушениями у женщин с ожирением. Существует ряд факторов, влияющий на овариальный резерв это низкая концентрация АМГ; метаболизм андрогенов, не связанных с белками-переносчиками, и за счет способности задерживать в себе липофильные гормоны; инсулин синергирует действие лютеинизирующего гормона (ЛГ) и стимулирует яичниковый стероидогенез. В свою очередь все эти патогенетические механизмы приводят к комплексу клинических, биохимических и гормональных нарушений, которые вызывают поломку регуляции репродуктивной системы женщины, что и является причиной нарушения менструального цикла с ановуляцией и бесплодия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Батрак Г.А., Жабурин М.В. Применение сибутрамина в комбинации с метформинном у женщин репродуктивного возраста с абдоминальным типом ожирения // *Consilium Medicum*, 2020; 22(6):32-34. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.6.200302>
2. Рахимов Б.Б. Особенности заболеваемости детей и подростков Республики Узбекистан, страдающих ожирением // *Гигиена и санитария*. 2017; 96(3):274-277. DOI: <http://dx.doi.org/10.1882/0016-9900-2017-96-3-277-280>

3. Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б., Веджижева Э.Р., Васильева И.В. Ожирение и женская фертильность // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2015; 3(9):109-117. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ozhirenie-i-zhenskaya-fertilnost>
4. Мишарина Е.В., Бородина В.Л., Главнова О.Б. [и др.]. Инсулинорезистентность и гиперандрогенемия // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016; 65(1):75-86. DOI 10.17816/JOWD65175-86
5. Горшинова В.К. Влияние ожирения на исходы лечения в программе экстракорпорального оплодотворения. Ретроспективное исследование за 2013г // *Акушерство и гинекология*. – 2015; 6:79-83. <https://doi.org/10.17816/JOWD67232-39>
6. Саидова Р.А., Монастырская О.А., Давудова А.Г. Возможности восстановления репродуктивной системы у больных сочетанной формы гиперандрогении // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 1:84-89.
7. Yovich JL, Ye Y, Regan SLP and Keane KN (2019) The Evolving Concept of Poor-Prognosis for Women Undertaking IVF and the Notion of Growth Hormone as an Adjuvant; A Single-Center Viewpoint. *Front. Endocrinol.* 2029; 10:808. doi: 10.3389/fendo.2019.00808
8. Гаспаров Александр Сергеевич, Дубинская Екатерина Дмитриевна, Титов Денис Сергеевич Биохимические маркеры оценки овариального резерва (обзор литературы) // *Гинекология*. 2014; 3: <https://cyberleninka.ru/article/n/biohimicheskie-markery-otsenki-ovarialnogo-rezerva-obzor-literatury>.
9. Scott M Nelson, Susan R Davis, Sophia Kalantaridou, Mary Ann Lumsden, Nick Panay, Richard A Anderson, Anti-Müllerian hormone for the diagnosis and prediction of menopause: a systematic review, *Human Reproduction Update*, 2023; DOI: 10.1093/humupd/dmac045
10. Correa H., Jacoby J. Nutrition and fertility some iconoclastic results. *Am J. Chn. Nutr.* 2008; 31: 1431-6. DOI: 10.18786/2072-0505-2015-37-111-117
11. Obesity and anovulatory infertility: A review / C.R. Giviziez, E.G. Sanchez, M.S. Approbato [et al.] // *JBRA Assist. Reprod.* 2016; 20(4):240-245. doi: 10.5935/1518-0557.20160046
12. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б., Гинекология. Национальное руководство. /М.:ГЭОТАР Медиа; 2017; 1008 <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970441527.html>
13. Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. *Cell*. 2014; 156(1-2):20-44. doi:10.1016/j.cell.2013.12.012.
14. Дурманова А.К., Отарбаев Н.К., Овариальный резерв яичников и содержание адипокинов у женщин репродуктивного возраста с ожирением. *Терапевтический архив*. 2016; 88(10):46- 50. DOI: 10.17116/terarkh2016881046-50
15. Barber T.M. Why are women with polycystic ovary syndrome obese? *British Medical Bulletin*, 2022; 143(1):4-15, <https://doi.org/10.1093/bmb/ldac007>
16. Mahmoud Sadeghi Ataabadi, Soghra Bahmanpour, Saeed Yousefinejad, Sanaz Alaei, Blood volatile organic compounds as potential biomarkers for poly cystic ovarian syndrome (PCOS): An animal study in the PCOS rat model, // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 10.1016/j.jsbmb. 2022; 106215, 226, (106215), (2023).
17. Barber TM, Franks S. Adipocyte biology in polycystic ovary syndrome. // *Mol Cell Endocrinol.* 2012; 373:68-76. doi:10.1016/j.mce.2012.10.010.
18. Hayes MG, Urbanek M, Ehrmann DA, et al. Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations. *Nat Commun* 2015; 6:7502. doi:10.1038/ncomms8502.
19. Maksudova DR, Nasyrova KK. Obesity in Women of Reproductive Age. // *Adv Clin Med Res.* 2022; 3(3):1-4. URL: <https://acmrjournal.com/index.php/acmr/article/view/43>
20. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Фурсенко В.А. Ожирение – угроза репродуктивного потенциала России // *Ожирение и метаболизм*. 2019; 16(3):20-28. <https://doi.org/10.14341/omet10340>

Поступила 20.01.2023