

РОЛЬ ОЖИРЕНИЯ В РАЗВИТИИ РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН: ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Азизова К.В.¹, Дора С.В.¹, Волкова А.Р.¹, Кульчицкая Е.А.¹, Черebilло И.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: rika94@ya.ru

Цель исследования – оценить уровень антимюллерова (АМГ) гормона в сыворотке крови у пациенток с разным индексом массы тела, сопоставить содержание АМГ с показателями инсулинорезистентности и концентрацией витамина 25(OH)D и оценить влияние снижения массы тела на концентрацию АМГ. В основную группу исследования включены 77 пациенток с нормальной массой тела (группа 1) избыточной массой тела (группа 2) и ожирением I-III степени (группы 3-5 соответственно). Уровень исследуемых параметров в сыворотке крови определяли методом иммунохемилюминесцентного анализа. В группах 2-4 выявлено снижение уровня АМГ по сравнению с группой 1 ($p < 0,05$). Были выявлены корреляционные связи между следующими показателями: АМГ и индекс массы тела ($p = 0,01$, $r = - 0,542$), АМГ и НОМА-IR ($p = 0,007$, $r = - 0,55$). Настоящее исследование показало, что у пациенток с избыточной массой тела и ожирением имеется тенденция к снижению овариального резерва, что может свидетельствовать о негативном влиянии избыточной массы тела на репродуктивный потенциал. Снижение массы тела сопровождалось увеличением уровня АМГ.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, овариальный резерв, репродукция, инсулинорезистентность, фертильность.

THE ROLE OF OBESITY IN THE DEVELOPMENT OF REPRODUCTIVE DISORDERS IN WOMEN: WAYS TO OVERCOME

Azizova K.V.¹, Dora S.V.¹, Volkova A.R.¹, Kulchitskaya E.A.¹, Cherebillo I.V.¹

¹FGBOU VO «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, e-mail: rika94@ya.ru

The aim of the study was to assess the level of anti-Müllerian (AMH) hormone in the blood serum of patients with different body mass index, to compare the content of AMH with insulin resistance and vitamin 25(OH)D concentration and evaluate the effect of weight loss on the concentration of AMH. The main group of the study included 77 patients with normal body weight (group 1) overweight (group 2) and obesity of I-III degree (groups 3-5, respectively). The level of the studied parameters in the blood serum was determined by immunochemiluminescence analysis. In groups 2-4, a decrease in the level of AMH was revealed compared to group 1 ($p < 0.05$). Correlations were found between the following indicators: AMH and body mass index ($p = 0.01$, $r = - 0.542$), AMH and HOMA-IR ($p = 0.007$, $r = - 0.55$). The present study showed that patients with overweight and obesity have a tendency to decrease the ovarian reserve, which may indicate a negative effect of overweight on reproductive potential. The decrease in body weight was accompanied by an increase in the level of AMH.

Keywords: overweight, obesity, ovarian reserve, reproduction, insulin resistance, fertility.

По данным Всемирной организации здравоохранения, к 2020 году в мире насчитывалось около 48 млн бесплодных пар [1]. В связи с этим одной из задач современной медицины на сегодняшний день является сохранение фертильности. Среди маркеров, отражающих репродуктивную способность, выделяют показатели овариального резерва. Необходимо подчеркнуть, что сниженный овариальный резерв не приравнивается к бесплодию, но потенциально может привести к значимому нарушению репродуктивной функции [2]. Важным показателем овариального резерва является антимюллеров гормон (АМГ). Антимюллеров гормон - димерный гликопротеин и член семейства

трансформирующих факторов роста b (TGF-b). Его рецепторы расположены в стероидных клетках яичников и клетках головного мозга. Высокий уровень экспрессии АМГ присутствует в клетках гранулезы вторичных, преантральных и малых антральных фолликулов ≤ 4 мм в диаметре [3].

Одним из заболеваний, которое может влиять на снижение фертильности, является ожирение [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Следствиями ожирения являются метаболические нарушения в виде нарушений углеводного и липидного обмена, избыток висцеральной жировой ткани, что и может оказывать влияние на фертильность. Ремоделирование жировой ткани при ожирении тесно связано с репродуктивной функцией. Таким образом, жировую ткань принято считать эндокринным органом, оказывающим значимое влияние на регуляцию разнообразных физиологических процессов, включающих репродукцию, углеводный и липидный метаболизм, благодаря секреции различных биологически активных веществ, именуемых адипокинами. Физиологическая концентрация адипокинов играет важную роль в адекватной работе оси гипоталамус-гипофиз-яичники, а также в обеспечении, успешной имплантации эмбрионов и в самом течении беременности [5]. Для адипокинов характерно достаточно двойное влияние на инсулинорезистентность. Важное место в формировании инсулинорезистентности занимает адипонектин, который принимает участие в регуляции энергетического баланса, обладает противовоспалительным, антиатерогенным и антигипергликемическим эффектами.

Среди адипокинов выделяют также резистин, который служит предиктором развития инсулинорезистентности, ожирения и сахарного диабета 2 типа. Важным параметром является отношение уровня резистина к уровню адипонектина. В случае развития абдоминального ожирения происходит нарушение адипокинового баланса: уровень резистина повышается, а уровень адипонектина, наоборот, снижается. Эти изменения способствуют развитию метаболических нарушений, таких как гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, а также дислипидемия [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Известно, что другой адипокин – лептин, может оказывать воздействие на выработку гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), посредством которого реализуется влияние лептина на репродуктивную систему. Концентрация лептина в организме коррелирует с количеством жировой ткани: чем больше жировой ткани, тем выше концентрация лептина. Однако как при дефиците массы тела, так и при ожирении отмечается снижение репродуктивной функции. Таким образом, высокие концентрации лептина не ассоциированы с улучшением показателей фертильности. Это может быть связано с особенностями ожирения, поскольку подавляющее количество форм ожирения ассоциировано с формированием устойчивости к лептину на

центральном уровне за счет снижения экспрессии рецепторов. При этом в других тканях чувствительность к лептину остается сохранной, поэтому они находятся под воздействием высоких доз адипокина. Воздействие высоких концентраций лептина на яичники приводит к нарушению клеточного стероидогенеза и процесса овуляции, что и приводит к нарушению репродуктивной функции [5].

Возможности жировой ткани не ограничиваются продукцией веществ, регулирующих обмен липидов, провоспалительных цитокинов. Ароматизация тестостерона в эстрадиол – одна из ключевых функций, необходимых для поддержания репродуктивного здоровья [7]. В условиях избыточной массы тела и ожирения наблюдается также дефицит рецепторов к половым гормонам на мембране адипоцитов, что определенно вносит вклад в дестабилизацию работы репродуктивной системы. Однако ожирение не единственный фактор, способствующий снижению овариального резерва. В настоящее время активно изучается влияние витамина 25(OH)D на фолликулогенез [8]. В исследовании *Wong и соавт.* была показана корреляция между снижением экспрессии гена АМГ и снижением количества рецепторов к витамину D [9]. Также доказано влияние витамина D на процессы стероидогенеза [10]. В исследованиях последних лет была продемонстрирована взаимосвязь между дефицитом витамина D и преждевременной недостаточностью яичников [11]. Тем не менее патогенетические механизмы вышеописанных влияний до конца не изучены, и многие положения остаются спорными, что требует проведения дополнительных исследований в этой области. Вполне вероятно, что результаты передовых исследований сделают возможным добавить витамин 25(OH)D в схемы лечения патологий репродуктивной системы, приводящих к преждевременному истощению яичников [12].

Не оставляет сомнений важность воздействия жировой ткани и адипокинов на репродуктивный потенциал женщины, в связи с чем в настоящее время активно изучается влияние снижения массы тела на улучшение показателей фертильности [5]. Снижение веса у женщин является необходимым для возобновления овуляции. Существуют исследования динамики АМГ на фоне низкокалорийного питания и различных лекарственных препаратов, однако эти данные противоречивы [13]. Ряд авторов указывает на улучшение овариального резерва на фоне уменьшения массы тела [14]. В других исследованиях такие взаимосвязи не получены [15]. Совершенствование процесса организации своевременного выявления и лечения пациенток с избыточной массой тела и ожирением, особенно на этапе планирования беременности, является важным условием повышения качества медицинской помощи, увеличения шансов на физиологичное зачатие и улучшения исходов беременности.

Цель исследования – оценить уровень антимюллера (АМГ) гормона в сыворотке крови у пациенток с разным индексом массы тела, сопоставить содержание АМГ с

показателями инсулинорезистентности и концентрацией витамина 25(OH)D и оценить влияние снижения массы тела на концентрацию АМГ.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 77 пациенток молодого репродуктивного возраста (от 20 до 38 лет). От всех участников исследования было получено письменное информированное согласие. Критериями исключения были операции на органах малого таза, химиотерапия или лучевая терапия в анамнезе, опухолевидные образования яичников, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), приём комбинированных оральных контрацептивов в течение последних 6 месяцев, беременность, тяжелая соматическая патология; злоупотребление алкоголем, наркомания и токсикомания.

Всем пациентам был выполнен забор крови для определения следующих показателей: АМГ на 3-5 день менструального цикла, глюкоза, инсулин (рассчитан индекс НОМА-IR), 25(OH)D. За референсные показатели были приняты следующие значения: АМГ 0,07-3,39 нг/мл, глюкоза 4,1-6,1 ммоль/л, инсулин 2,6-24,9 мкЕд/мл, индекс НОМА-IR 0-2,7. Концентрация витамина D, согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов 2021 года, менее 20 нг/мл расценивается как дефицит витамина D, 20-30 нг/мл - недостаточность витамина D, более 30 нг/мл - нормальный уровень витамина D.

Обработка результатов исследования выполнена с помощью статистической программы SPSS 16.0 (SPSS Inc, США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение (при нормальном распределении значений признака) или в виде медианы (25; 75 процентиля) – при распределении, отличающемся от нормального (значения йодурии). Межгрупповое сравнение значений количественных признаков проводилось с применением t-критерия Стьюдента и U-теста Манна–Уитни соответственно. Сравнение частотных показателей в независимых выборках проведено с помощью критерия Пирсона χ^2 , а при числе наблюдений в одной из ячеек 4-польной таблицы <5 – с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Средний возраст обследованных женщин составил $27,21 \pm 0,67$ года. Пациентки в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) были разделены на 5 групп: группа 1 – нормальная масса тела (ИМТ $< 25,0$ кг/м²), группа 2 – избыточная масса тела, группа 3 – ожирение I степени (ИМТ 30,0-34,9 кг/м²), группа 4 – ожирение II степени (ИМТ 35,0-39,9 кг/м²), группа 5 – ожирение III степени (ИМТ $\geq 40,0$ кг/м²). Все женщины были сопоставимы по возрасту. Результаты обследования представлены в таблице.

Клинико-лабораторная характеристика обследованных женщин с разным индексом массы тела

Показатель Группа	Индекс ИР (НОМА-IR)	25(OH)D	Частота нарушений МЦ (%)	АМГ (нг/мл)
Группа 1 (n=14)	2,28±0,12	29,02±5,82	7,14%	3,8±0,51
Группа 2 (n=12)	4,38±0,54	30,71±2,81	25%	3,01±0,72
Группа 3 (n=10)	5,02±0,58	32,03±1,61	42,86%	3,09±0,43
Группа 4 (n=11)	8,54±0,99	17,89±2,14	45,55%	2,21±0,31
Группа 5 (n=30)	8,93±1,12	24,13±2,91	60%	2,54±0,43
Достоверность различий	p ₁₋₅ = 0,02	p ₁₋₅ = 0,03	p ₁₋₅ = 0,01	p ₁₋₅ = 0,01
Примечание: ИР – инсулинорезистентность; 25(OH)D - 25 – гидроксивитамин Д; МЦ – менструальный цикл; АМГ – антимюллеров гормон.				

Как видно из представленных данных, у пациенток группы 1 (с нормальным ИМТ) частота нарушений МЦ была значимо меньше по сравнению с группами женщин с большим ИМТ. Наибольший процент нарушения МЦ был выявлен у женщин с морбидным ожирением (60%). В группе 1 (женщины с нормальной массой тела) уровень АМГ был значимо выше по сравнению с группами 2, 3, 4 и 5 (p=0,01). Также была выявлена отрицательная корреляционная связь между ИМТ и АМГ (r=-0,542, p=0,01), то есть по мере увеличения массы тела снижался уровень АМГ.

Уровень глюкозы, инсулина, а также индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) нарастают по мере увеличения ИМТ. Была выявлена обратная корреляционная связь между НОМА-IR и концентрацией АМГ (r=-0,55; p=0,007). Так, по мере увеличения НОМА-IR определялось снижение концентрации АМГ (рис. 1).

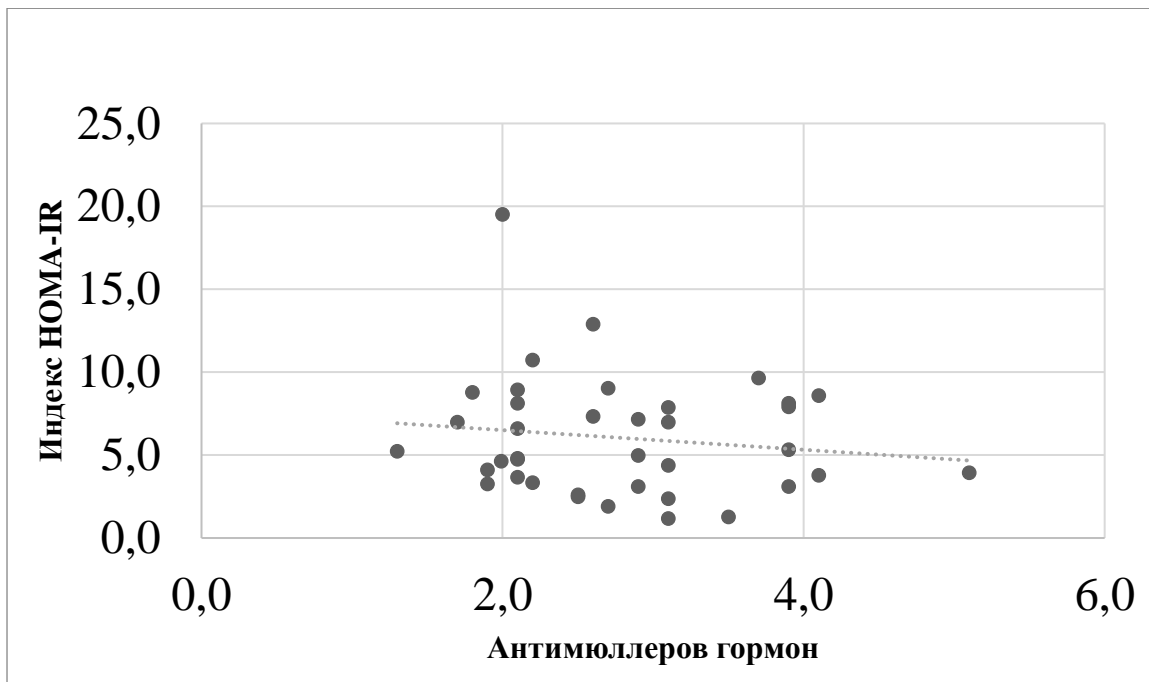


Рис. 1. Корреляционная связь между антимюллеровым гормоном и индексом инсулинорезистентности

При анализе уровня витамина 25(OH)D было выявлено снижение его уровня по мере увеличения ИМТ ($p=0,03$). Также была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем АМГ и дефицитом витамина 25(OH)D ($r=-0,53$; $p=0,007$).

У всех женщин с избыточной массой тела и ожирением была проведена беседа о важности снижения веса, были даны рекомендации по питанию и физической активности. В дальнейшем в наблюдение была включена 21 пациентка с 1-й и 2-й степенями ожирения. Средний возраст женщин составил $29,21 \pm 0,69$ года, ИМТ – $34,2 \pm 1,92$ кг/м².

Через 6 месяцев была проведена оценка динамики снижения веса, а также определялся уровень АМГ. Было выявлено, что у пациенток, которым удалось снизить массу тела на 5% и более, значительно увеличился уровень АМГ с 3,2 до 3,5 нг/мл ($0,049$). У пациенток, не снизивших вес, уровень АМГ практически не изменился ($p=0,9$) (рис. 2).

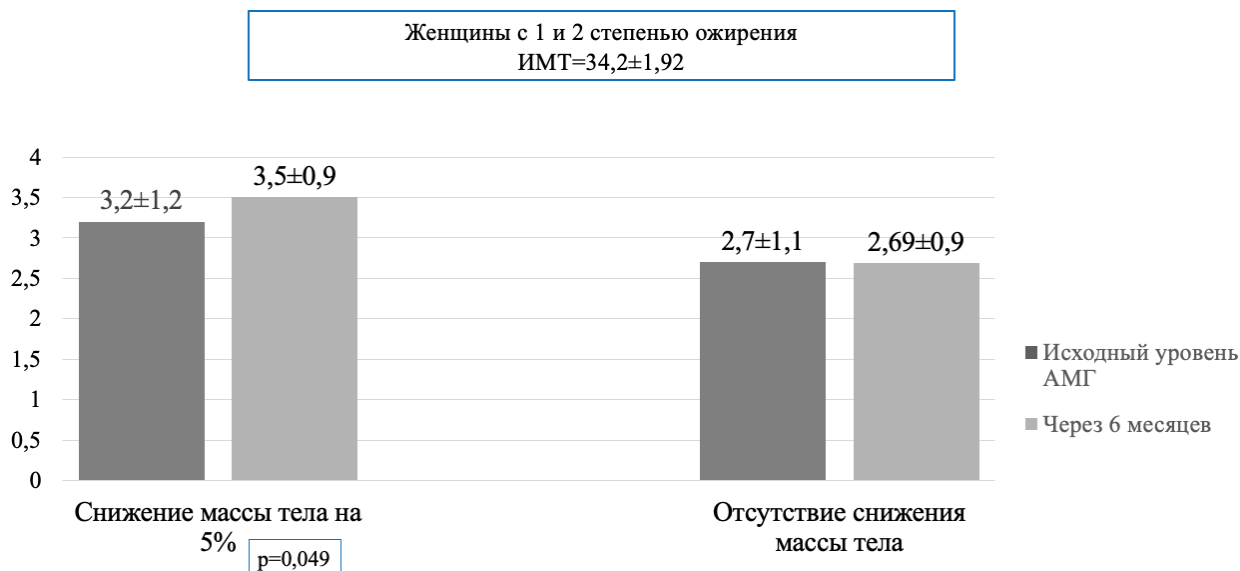


Рис. 2. Изменения антимюллера гормона после снижения массы тела

Заключение. В настоящем исследовании показано, что у пациенток с ожирением II степени имеется значимое снижение антимюллера гормона. Выявлена взаимосвязь между ожирением, повышением НОМА-IR, дефицитом витамина 25(OH)D и уровнем АМГ. Также было показано, что снижение массы тела способствует повышению уровня антимюллера гормона. Представляется важным изучить влияние снижения массы тела на улучшение показателей овариального резерва. Снижение массы тела у больных ожирением и сниженным овариальным резервом не всегда сопровождается значимым повышением АМГ. Таким образом, необходимы дальнейшие работы по изучению показателей овариального резерва на фоне применения различных подходов к снижению веса у женщин репродуктивного возраста.

Список литературы

1. Всемирная организация здравоохранения. Бесплодие. 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/infertility> (дата обращения: 21.01.2023).
2. Rasool S., Shah D. Fertility with early reduction of ovarian reserve: the last straw that breaks the Camel's back. *Fertility Research and Practice*. 2017. vol. 3. no. 15. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29046817/> (дата обращения: 21.01.2023) DOI: 10.1186/s40738-017-0041-1.
3. Moolhuijsen L.M.E., Visser J.A. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020. vol. 105. no. 11. P. 3361-3373. DOI: 10.1210/clinem/dgaa513.

4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertility and sterility*. 2021. vol. 116. P. 1266-1285.
5. Волкова Н.И., Дегтярева Ю.С. Механизмы нарушения фертильности у женщин с ожирением // *Медицинский вестник Юга России*. 2020. Т. 11. № 3. С. 15-19. DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-3-15-19.
6. Дурманова А.К., Отарбаев Н.К., Кайырлыкызы А., Жангазиева К.Х., Ибраева Ж.Н., Доненбаева Г.Б., Жусупова Ж.Т., Сайдахметов А.С., Темиргалиева Г.Ш., Салыкбаева Ж.К., Тажигулова Ж.М., Енсебаева А.М., Сексембаева К.К., Василенко О.К., Тиманова С., Аккожина Б. Овариальный резерв яичников и содержание адипокинов у женщин репродуктивного возраста с ожирением // *Терапевтический архив*. 2016. Т. 88. № 10. С. 46-50. DOI: 10.17116/terarkh2016881046-50.
7. Løssl K., Freiesleben N.C., Wissing M.L., Birch Petersen K., Holt M.D., Mamsen L.S., Anderson R.A., Andersen C.Y. Biological and Clinical Rationale for Androgen Priming in Ovarian Stimulation. *Frontiers in Endocrinology*. 2020. vol. 11. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33013703/> (дата обращения: 08.02.2023). DOI: 10.3389/fendo.2020.00627.
8. Xu J., Lawson M.S., Xu F., Du Y., Tkachenko O.Y., Bishop C.V., Pejovic-Nezhat L., Seifer D.B. and Hennebold J.D. Vitamin D3 Regulates Follicular Development and Intrafollicular Vitamin D Biosynthesis and Signaling in the Primate Ovary. *Frontiers in Physiology*. 2018. vol. 9. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30487754/> (дата обращения: 05.11.2022). DOI: 10.3389/fphys.2018.01600.
9. Wong H.Y.Q., Li H.W.R., Lam K.S.L., Tam S., Shek C.C., Lee C.Y.V., Yeung W.S.B., Ho P.C., Ng E.H.Y. Independent Association of Serum Vitamin D with Anti-Mullerian Hormone Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2018. vol. 89. Is. 5. P. 634-641. DOI: 10.1111/cen.13816.
10. Lundqvist J. Vitamin D as a Regulator of Steroidogenic Enzymes. *F1000Research*. 2014. vol. 3. [Электронный ресурс]. URL: <https://f1000research.com/articles/3-155> (дата обращения 05.02.2023). DOI: 10.12688/f1000research.4714.1.
11. Ersoy E., Ersoy A.O., Yildirim G., Buyukkagnici U., Tokmak A., Yilmaz N. Vitamin D Levels in Patients with Premature Ovarian Failure. *Ginekologia Polska*. 2016. vol. 87. P. 32-36. DOI: 10.17772/gp/57839.
12. Чернуха Г.Е., Якушевская О.В. Овариальные эффекты витамина D: систематический обзор // *Медицинский совет*. 2021. № 3. С. 44-49. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-3-44-49.
13. Kloos J., Coyne K., Weinerman R. The relationship between anti-Müllerian hormone, body mass index and weight loss: A review of the literature. *Clinical Obesity*. 2022. vol. 12.

[Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36181300/> (дата обращения: 06.02.2023) DOI: 10.1111/cob.12559.

14. Foroozanfard F., Rafiei H., Samimi M., Gilasi H.R., Gorjizadeh R., Heidar Z., Asemi Z. The effects of dietary approaches to stop hypertension diet on weight loss, anti-Mullerian hormone and metabolic profiles in women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Clinical Endocrinology*. 2017. vol. 87. P. 51-58. DOI: 10.1111/cen.13333.

15. Nilsson-Condori E., Hedenbro J.L., Thurin-Kjellberg A., Giwercman A., Friberg B. Impact of diet and bariatric surgery on anti-Müllerian hormone levels. *Human Reproduction*. 2018. vol. 33. Is. 4. P. 690-693. DOI: 10.1093/humrep/dey032.