

УДК 616.492:577.121]612.663.5

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-99-107

## ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ГИПОТАЛАМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ

И.В.Жуковец<sup>1</sup>, О.Я.Лещенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Растущее число случаев ожирения среди детей и подростков стало серьезным вызовом для общественного здравоохранения. Проблемы женской репродуктивной функции, ассоциированные с ожирением, включают нарушения менструального цикла, осложнения беременности, родов и бесплодие. **Цель.** Провести проспективный анализ углеводного, липидного обмена, нейроэндокринной регуляции у женщин с первичным бесплодием и гипоталамическим синдромом пубертатного периода. **Материалы и методы.** Проспективное, лонгитудинальное исследование девочек-подростков ( $n=170$ ) с гипоталамической дисфункцией в течение  $14,2 \pm 1,6$  лет, средний возраст составил  $14,41 \pm 0,26$  лет. Второй этап исследования включал оценку состояния гормонального статуса и метаболических изменений у 86 женщин, из них 46 были фертильные, 26 с первичным бесплодием и 14 – с вторичным, средний возраст составил  $21,89 \pm 1,15$  лет. Проведены клиничко-лабораторные методы исследования показателей липидного и углеводного обмена, гипофизарно-яичниковой и надпочечниковой систем гормональной регуляции, инструментальные и функциональные методы исследования, а также методы статистического анализа. **Результаты.** У девочек-подростков с гипоталамической дисфункцией и ожирением выявлена высокая доля вторичной аменореи – 31% ( $p=0,042$ ) и метаболического синдрома – 86%, а также значимое увеличение уровня фолликулостимулирующего гормона, тестостерона, кортизола и снижение содержания прогестерона, ингибина В; увеличение уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, индекса НОМА, инсулина и снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности. У женщин с гипоталамической дисфункцией и ожирением в анамнезе выявлена высокая доля синдрома поликистозных яичников – 19,8%, полименореи – 18,6%, олигоменореи – 19,8%, первичного бесплодия – 30,2% ( $p=0,001$ ). Определена совокупность предикторов, наиболее точно определяющих вероятность развития первичного бесплодия: наличие триглицеридемии и гиперлипидемии в пубертатном периоде (OR 9,5; 95%CI [1,7–51,9]) и гормонозависимых заболеваний в репродуктивном периоде (OR 5,6; 95%CI [2,5–18,2]). **Заключение.** Своевременная профилактика и коррекция нарушений липидного обмена у подростков, а также раннее выявление гормонозависимых заболеваний в репродуктивном периоде являются перспективными для профилактики репродуктивных нарушений.

**Ключевые слова:** бесплодие, гипоталамическая дисфункция, инсулинорезистентность, ожирение, репродукция, пубертатный период, факторы риска.

## HORMONO-METABOLIC DISORDERS IN WOMEN WITH HYPOTHALAMIC SYNDROME IN THE ONTOGENETIC ASPECT

I.V.Zhukovets<sup>1</sup>, O.Ya.Leshchenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., 675000, Blagoveshchensk, Russian Federation

### Контактная информация

Ирина Валентиновна Жуковец, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии факультета последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: zhukovet040875@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Irina V. Zhukovets, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology of Faculty of Postgraduate Education, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: zhukovet040875@mail.ru

### Для цитирования:

Жуковец И.В., Лещенко О.Я. Гормонально-метаболические нарушения у женщин с гипоталамическим синдромом в онтогенетическом аспекте // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.87. С.99–107. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-99-107

### For citation:

Zhukovets I.V., Leshchenko O.Ya. Hormono-metabolic disorders in women with hypothalamic syndrome in the ontogenetic aspect. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (87):99–107 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-99-107

<sup>2</sup>Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, 664003, Irkutsk, 16 Timiryazeva Str., Russian Federation

**SUMMARY. Introduction.** The rising incidence of obesity among children and adolescents has become a major public health problem. Problems of female reproductive function associated with obesity include menstrual irregularities, complications of pregnancy and childbirth, and infertility. **Aim.** To conduct a prospective analysis of carbohydrate, lipid metabolism, neuroendocrine regulation in women with primary infertility and hypothalamic syndrome of puberty. **Materials and methods.** Prospective, longitudinal study of adolescent girls ( $n=170$ ) with hypothalamic dysfunction for  $14.2\pm 1.6$  years, mean age was  $14.41\pm 0.26$  years. The second stage of the study included an assessment of the hormonal status and metabolic changes in 86 women, of which 46 were fertile, 26 had primary infertility and 14 had secondary infertility, mean age was  $21.89\pm 1.15$  years. Clinical and laboratory methods were used to study the indicators of lipid and carbohydrate metabolism, pituitary-ovarian and adrenal hormonal regulation systems, instrumental and functional research methods, as well as statistical analysis methods were carried out. **Results.** Among adolescent girls with hypothalamic dysfunction a high proportion of secondary amenorrhea – 31% ( $p=0.042$ ) and metabolic syndrome – 86% was revealed, as well as a significant increase in follicle-stimulating hormone, testosterone, cortisol and a decrease in the concentration of progesterone, inhibin B, an increase in cholesterol, low density lipoproteins, triglycerides, the HOMA index, insulin and a decrease in high density lipoprotein cholesterol. We found a high proportion of polycystic ovary syndrome – 19.8%, polymenorrhea – 18.6%, oligomenorrhea – 19.8%, primary infertility – 30.2%, ( $p=0.001$ ) in women with a history of hypothalamic obesity in the pubertal period. We determined a set of primary infertility predictors: the presence of triglyceridemia and hyperlipidemia in the puberty period (OR 9.5; 95%CI [1.7–51.9]) and hormone-dependent diseases in the reproductive period (OR 5.6; 95%CI [2.5–18.2]). **Conclusion.** In our opinion, timely prevention and correction of lipid metabolism disorders in adolescents, as well as early detection of hormone-dependent diseases in the reproductive period are promising for the prevention of reproductive disorders.

*Key words: infertility, hypothalamic dysfunction, insulin resistance, obesity, reproduction, puberty, risk factors.*

За последнее десятилетие возросло количество фактических данных, связывающих ожирение с нарушением репродуктивной функции [1–3]. Ожирение у женщин отрицательно влияет на фертильность через изменения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и влияние на качество ооцитов и восприимчивость эндометрия [1, 2]. До сих пор не ясно, какой из патогенетических механизмов вносит наибольший вклад в субфертильность, и, скорее всего, это кумулятивный процесс [1, 4]. Исследования, связавшие индекс массы тела (ИМТ) с первичным бесплодием у женщин, называют основной причиной ановуляцию, которая приводит к нарушениям менструального цикла (НМЦ), ухудшению развития и качества ооцитов и оказывает непосредственное влияние на эндометрий [4–6]. Причинно-следственная связь ожирения с нарушением фертильности у женщин рассматривается с позиции изменений репродуктивного гормонального профиля: на секрецию гонадотропинов влияет повышенная периферическая ароматизация андрогенов в эстрогены, а инсулинорезистентность и гиперинсулинемия приводит к гиперандрогенемии, при этом глобулин, связывающий половые гормоны, гормон роста и инсулиноподобные факторы роста снижаются, а уровень лептина повышается [2, 4]. Таким образом, нейрорегуляция гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси ухудшается, что объясняет нарушение овуляторной функции и, следовательно, репродуктивного здоровья. В исследовании J.W.Rich-Edwards et al. [7] установлено, что риск бесплодия в три раза выше у женщин с ожирением, чем у женщин без ожирения, авторами было показано, что вероятность беременности снижается на 5% на единицу ИМТ, превышая  $29 \text{ кг/м}^2$ .

Рост ожирения среди детей и подростков вызывает серьезную озабоченность во всем мире [8–10]. По литературным данным в 2014–2015 годах каждый четвертый ребенок в возрасте 5–17 лет имел избыточный вес или ожирение, что в два раза превышает зарегистрированный показатель в 1986 году [11]. Результаты 25-летнего проспективного исследования демонстрируют умеренную связь между детским ожирением до 12 лет и женским бесплодием в зрелом возрасте. По сравнению с детьми с нормальным весом в возрасте от 7 до 11 лет, женщины с детским ожирением чаще сообщали о бесплодии (RR-2,94). Однако эти же ассоциации не были замечены среди взрослых женщин с детским ожирением в возрасте от 12 до 15 лет. Связь между ожирением в подростковом возрасте и низким уровнем фертильности, а также НМЦ была показана в ряде исследований [12, 13]. Изучение влияния носительства специфических полиморфизмов генов на антропометрические параметры у подростков разных этнических групп показало сильную связь у этнических монголоидов [9]. Ожирение в детском и подростковом возрасте было связано с ранним половым созреванием, НМЦ и синдромом поликистозных яичников [13]. С точки зрения репродуктивного здоровья женщин, в онтогенезе важно определить, имеет ли детское и подростковое ожирение влияние на бесплодие в зрелом возрасте.

Цель работы – в проспективном исследовании выявить особенности нейроэндокринной регуляции, липидного и углеводного обмена у женщин с первичным бесплодием и гипоталамическим синдромом пубертатного возраста.

## Материалы и методы исследования

Проведено многоцентровое, кросс-секционное, проспективное, когортное, лонгитудинальное исследование, включающее 2 этапа с интервалом  $7,2 \pm 1,6$  лет. На первом этапе отобрано 170 девочек с гипоталамической дисфункцией (ГД) и НМЦ. Второй этап исследования включал оценку состояния гормонального статуса и метаболических изменений у 86 женщин. На втором этапе было исключено 84 женщины: с диагностированным трубно-перитонеальным бесплодием (N97.1) – 13, не планирующих беременность или отказавшихся от продолжения участия в исследовании – 23, покинувшие территорию Амурской области – 22, а также были исключены 26 участниц, не достигших возраста 18 лет на момент включения во 2 этап.

Избыточную массу тела и ожирение оценивали по ИМТ.

Содержание глюкозы определяли в сыворотке венозной крови натощак после 8-12-часового голодания, ферментативным глюкозооксидазным методом с окислением ортотолуидина. Содержание иммунореактивного инсулина измеряли в сыворотке венозной крови натощак после 8-12-часового голодания неконкурентным методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-набора «Monobind Insulin» (США) с моноклональными биотинилированными антителами. Исследование липидного спектра сыворотки венозной крови проводили натощак, после 8-12-часового голодания. Общий холестерин (ОХС) и триглицериды (ТГ) определяли ферментативным колориметрическим методом на биохимическом полуавтоматическом анализаторе. Холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли методом с осаждением фосфорно-вольфрамовой кислотой и хлористым магнием с использованием набора «Новохол кат. №В-8024» (АО «Вектор-Бест», Россия). Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Friedewald:  $ХС\ ЛПНП = ОХС - ХС\ ЛПВП - (ТГ \times 0,45)$ . В сыворотке венозной крови уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, эстрадиола (Е2), тестостерона, дегидроэпиандростерона (ДГЭАС), 17-ОН прогестерона и кортизола определяли ИФА методом на 3-й день менструального цикла, прогестерона на 21-й день менструального цикла. Количественный уровень ингибина В у девочек-подростков измеряли в сыворотке крови на 3-й день менструального цикла с помощью тест системы «Inhibin B Gen II ELISA» методом твердофазного ИФА.

Исследование было одобрено Комитетом по биомедицинской этике Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека. Письменное информированное согласие было получено в оба момента времени (на первом и втором этапах исследования).

Статистические методы исследования с помощью Statistica 6.1 (StatSoft Inc. R, США), правообладатель лицензии Научный центр проблем здоровья семьи и ре-

продукции человека. Величина уровня статистической значимости ( $p$ ) принята равной 0,05. При точечной оценке непрерывные величины были представлены как средние и стандартные отклонения в формате  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение, при соответствии нормальному закону распределения. Категориальные данные представлены в виде долей, частот и процентов. Межгрупповые различия количественных показателей сравнивали методами статистического анализа для независимых выборок с использованием критериев Манна–Уитни (Mann–Whitney U Test). Анализ различия частот для двух независимых групп проводили с использованием критерия Пирсона  $\chi^2$ , при значении абсолютных частот в таблицах сопряженности меньше 10 использовался критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Для оценки рисков использовались четырехпольные таблицы сопряженности. Воздействие конкретного фактора оценивали по величине относительного риска (relative risk, RR), отношения шансов (odds ratio, OR) и 95% доверительного интервала (confidence interval, CI).

## Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе было обследовано 170 подростков женского пола с избыточной массой тела ( $n=66$ ) и ожирением ( $n=104$ ) с ГД и НМЦ: олигоменорея у 114 (67,1%), аменорея у 56 (32,9%), из них первичная аменорея у 13 (7,6%), вторичная – у 43 (25,3%). Средний возраст в исследуемой когорте составил  $14,41 \pm 0,25$  лет, менархе –  $11,5 \pm 0,6$  года.

Второй этап исследования проведен в среднем через  $7,2 \pm 1,6$  лет у того же контингента, достигшего 18 лет (репродуктивного возраста). Оценка состояния уровня гормонального профиля и метаболических изменений провели у 86 женщин, из них 46 были фертильные – имелся факт наличия у них беременности в течение года, предшествующего включению или настоящая беременность на момент включения, 26 женщин с первичным бесплодием и 14 – с вторичным. Анализ ИМТ показал, что изменение массы тела в сторону снижения выявлено у 63 (73,3%) участниц проспективного исследования: у 56 (88,9%) ИМТ снизился до нормальной массы тела, у 7 (11,1%) – до избыточной массы тела. ИМТ остался в диапазоне пубертатного периода у 15 (17,4%), из них на уровне избыточной массы тела у 4 (26,7%), ожирения – у 11 (73,3%). У каждой десятой женщины в репродуктивном возрасте ИМТ увеличился относительно пубертатного периода и стал  $>30,0$  кг/м<sup>2</sup> – у 8 (9,3%) участниц исследования.

Далее проведен анализ антропометрических показателей, а именно, ИМТ и окружности талии (ОТ) фертильных женщин и женщин с отсутствием беременности в анамнезе. Средний возраст у фертильных женщин составил  $21,91 \pm 1,1$  года, с бесплодием –  $21,85 \pm 0,9$  года ( $>0,05$ ). При этом антропометрические показатели имели значимые отличия: ИМТ у фертиль-

ных женщин был ниже, чем у женщин, не имеющих беременности в анамнезе –  $22,62 \pm 2,7$  кг/м<sup>2</sup> против  $27,04 \pm 4,1$  кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,001$ ), ОТ –  $66,11 \pm 5,7$  см против  $78,52 \pm 10,5$  см ( $p=0,001$ ), ОТ более 80 см, соответ-

ственно, у 2 (4,4%) и 14 (53,8%) обследуемых женщин ( $p=0,001$ ).

Биохимические показатели углеводного и липидного обмена у девочек с ГД представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Показатели углеводного и липидного обмена у девочек-подростков с гипоталамической дисфункцией в зависимости от ИМТ**

Показатели	Избыточная масса тела (n=66)	Ожирение (n=104)	p
Глюкоза, ммоль/л	$4,48 \pm 0,6$	$4,50 \pm 0,6$	0,847
Инсулин, мкМЕ/мл	$15,07 \pm 4,5$	$23,21 \pm 9,1$	0,0001
Индекс НОМА	$0,35 \pm 0,2$	$0,22 \pm 0,1$	0,0001
ОХС, ммоль/л	$4,54 \pm 0,6$	$5,15 \pm 0,5$	0,0001
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,32 \pm 0,4$	$1,10 \pm 0,3$	0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,84 \pm 0,7$	$3,48 \pm 0,5$	0,0001
ТГ, ммоль/л	$0,84 \pm 0,3$	$1,26 \pm 0,4$	0,0001

Уровень инсулина у девочек с массой тела выше 30 кг/м<sup>2</sup> был выше в 1,5 раза, ИР была диагностирована у каждого второго подростка (56%) с избыточной массой тела и у 89% исследуемых когорты с ожирением ( $\chi^2=23,2$ ;  $p<0,000$ ). Все показатели липидного обмена у девочек-подростков с ГД имели значимые отличия, значения приведены в таблице 1.

ХС ЛПНП более 3,0 ммоль/л определен у 38% исследуемых с ГД, ИМТ которых соответствовал избыточной массе тела и у 83% – ожирению ( $\chi^2=35,81$ ;  $p<0,001$ ), ХС ЛПВП менее 1,03 ммоль/л выявлен у 21% и 48% обследуемых когорты, соответственно ( $\chi^2=12,42$ ;  $p<0,001$ ). ТГ более 1,7 ммоль/л в биохимическом анализе крови определены только у 11,5% девочек, имеющих ИМТ выше 30 кг/м<sup>2</sup> ( $\chi^2=6,5$ ;  $p=0,000$ ). С учетом критериев, метаболический синдром был установлен у 22 (33%) исследуемых когорты в пубертатном периоде с избыточной массой тела и у 89 (85,6%) – с ожи-

рением ( $\chi^2=48,61$ ;  $p=0,000$ ).

Согласно данным таблицы 2, уровень ФСГ у девочек-подростков с ожирением был значимо выше, а пролактин и ЛГ не имели отличий от уровня вышеуказанных гормонов у подростков с избыточной массой тела. У 3% исследуемых с ГД и избыточной массой тела уровень пролактина был выше референсных значений. Уровень Е2 в сыворотке крови не отличался, содержание прогестерона у девочек-подростков с ИМТ, который соответствовал избыточной массе тела, было выше, а уровни тестостерона и кортизола, напротив – ниже, в сравнении с девочками-подростками с ИМТ, который соответствовал ожирению. Для оценки овариальной функции у подростков с ГД определен уровень ингибина В, который был ниже у девочек-подростков с ожирением:  $52,05 \pm 2,9$  пг/мл против  $47,81 \pm 3,7$  пг/мл у девочек-подростков с избыточной массой тела ( $p=0,000$ ).

Таблица 2

**Гормональные показатели у девочек-подростков с гипоталамической дисфункцией в зависимости от ИМТ**

Показатели	Избыточная масса тела (n=66)	Ожирение (n=104)	p
ФСГ, мМЕ/л	$4,56 \pm 1,4$	$5,68 \pm 1,8$	0,0001
ЛГ, мМЕ/л	$6,4 \pm 4,1$	$7,39 \pm 3,9$	0,12
Пролактин, мМЕ/л	$384,89 \pm 185,9$	$357,98 \pm 158,3$	0,32
Е2, пмоль/л	$162,85 \pm 38,8$	$169,85 \pm 58,3$	0,39
Прогестерон, нмоль/л	$25,79 \pm 8,2$	$17,26 \pm 6,1$	0,001
Тестостерон, нмоль/л	$2,49 \pm 0,9$	$2,91 \pm 0,8$	0,01
Кортизол, нмоль/л	$633,16 \pm 127,3$	$735,82 \pm 165,3$	0,0001
17-ОН прогестерон, нмоль/л	$2,38 \pm 0,8$	$2,27 \pm 0,7$	0,34
ДГЭАС, мкг/мл	$2,79 \pm 1,9$	$2,71 \pm 0,9$	0,72



Состояние углеводного и липидного обменов оценено проспективно в репродуктивном возрасте, и пред-

ставлено в таблице 3.

Таблица 3

**Показатели углеводного и липидного обменов у фертильных и женщин с бесплодием и гипоталамической дисфункцией в анамнезе**

Показатели	Фертильные (n=46)	Первичное бесплодие (n=26)	p
Глюкоза, ммоль/л	4,27±0,5	4,55±0,5	0,03
Инсулин, мкМЕ/мл	9,62±1,9	20,97±10,8	0,001
Индекс НОМА	0,46±0,1	0,28±0,2	0,001
ОХС, ммоль/л	4,68±0,5	5,26±0,6	0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,23±0,2	1,09±0,4	0,08
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,93±0,4	3,39±0,7	0,001
ТГ, ммоль/л	1,15±0,3	1,63±0,4	0,001

Показатели углеводного обмена (уровень глюкозы и инсулина) были выше у женщин не имеющих в анамнезе беременности ( $p<0,05$ ). Доля инсулинорезистентных среди них также была значимо выше – 15 (57,7%) против 6 (13%) ( $\chi^2=18,18$ ;  $p=0,0001$ ). Показатели липидного обмена (ОХС, ХС ЛПНП и ТГ) в сыворотке крови у женщин, не имеющих в анамнезе беременности, были также значимо выше. Уровень ХС ЛПВП не имел значимых отличий. Риск атеросклеротических изменений сосудистой стенки был определен у фертильных женщин и у женщин, не имеющих в анамнезе беременности, за счет увеличения уровня ХС ЛПНП более 3,0 ммоль/л – у 5 (10,9%) и 16 (61,5%) женщин, соответственно ( $\chi^2=11,6$ ;  $p=0,001$ ), снижения содержания ХС ЛПВП менее 1,2 ммоль/л – у 7 (15,2%) и 12 (46,2%) женщин, соответственно ( $\chi^2=10,49$ ;  $p=0,01$ ), и увеличения концентрации ТГ более 1,7 ммоль/л у 12 (46,2%) женщин с бесплодием.

Оценка уровня гормонов в сыворотке крови показала следующие отличия в репродуктивном возрасте: уровень ЛГ и кортизола был значимо выше, а прогестерона – значимо ниже у женщин с бесплодием, что может свидетельствовать о недостаточности лютеиновой фазы и ановуляции (табл. 4). Тем не менее отсут-

ствие овуляции было установлено у 39 (45%; 95%CI [35,21–55,81]) женщин с ИМТ более 24,9 кг/м<sup>2</sup> в пубертатном периоде (в анамнезе) на основании ультразвукового исследования матки и яичников (недостаточность или отсутствие желтого тела), наличия менструальных нарушений и снижения во вторую фазу менструального цикла уровня прогестерона в сыворотке венозной крови.

Далее мы определили показатели и относительный риск каждого из них в развитии бесплодия (первичного) в репродуктивном возрасте, как прогностического, с исходными показателями в возрасте до 18 лет (табл. 5): ХС ЛПНП более 3,0 ммоль/л и ТГ более 1,7 ммоль/л (RR 2,58; 95%CI [1,36–4,86]), ОТ более 80 см, ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и АД более 140/90 мм рт. ст., гормонозависимые заболевания (поликистоз яичников, задержки менструации (олигоменорея), обильные менструации, ациклические маточные кровотечения); при построении модели первичного бесплодия (табл. 6) – гормонозависимые заболевания в репродуктивном возрасте (OR 5,6; 95%CI [2,5–18,2]) и критерии метаболического синдрома в пубертатном периоде (OR 9,5; 95%CI [1,7–51,9]).

Таблица 4

**Показатели углеводного и липидного обменов у фертильных и женщин с бесплодием и гипоталамической дисфункцией в анамнезе**

Показатели	Фертильные (n=46)	Первичное бесплодие (n=26)	p
ФСГ, мМЕ/л	5,17±1,5	4,79±1,2	0,31
ЛГ, мМЕ/л	6,83±2,1	10,84±2,8	0,001
Пролактин, мМЕ/л	326,24±115,4	343,40±110,8	0,56
Е2, пмоль/л	177,30±26,5	190,71±26,7	0,06
Прогестерон, нмоль/л	58,31±13,5	28,52±21,6	0,001
Тестостерон, нмоль/л	2,60±0,8	2,45±0,98	0,52
Кортизол, нмоль/л	451,53±121,3	725,19±238,3	0,001

Таблица 5

**Относительный риск развития первичного бесплодия у женщин с гипоталамической дисфункцией в анамнезе**

Параметры риска	Относительный риск (RR)	CI 95% (нижняя граница)	CI 95% (верхняя граница)
В репродуктивном периоде			
АД более 140/90 мм рт.ст.	3,32*	1,8	5,7
ИМТ более 24,9 кг/м <sup>2</sup>	5,5*	2,7	11,3
ОТ более 80 см	6,4*	3,1	13,0
Гормонозависимые заболевания	3,5*	1,9	6,2
В пубертатном периоде			
НОМА	1,3	0,6	2,7
ОХС >3,0 ммоль/л	0,8	0,5	2,1
ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л	3,6*	1,7	7,6
ХС ЛПВП <1,03 ммоль/л	0,7	0,4	1,6
ТГ >1,7 ммоль/л	2,6*	1,4	4,9
Ожирение	1,1	0,5	2,1
Абдоминальное ожирение	0,6	0,3	1,3

Примечание: \* – предикторы с высоким относительным риском вероятности развития первичного бесплодия.

Таблица 6

**Множественная логистическая регрессионная модель первичного бесплодия у женщин с гипоталамической дисфункцией в пубертатном периоде**

Переменная	$\beta$	Стандартная ошибка	Статистика критерия Вальда $\chi^2$	p	OR	95% CI
Свободный член	-3,21	0,76	-	-	-	-
Гормонозависимые заболевания	3,91	0,89	19,2	0,001	5,6	2,5–18,2
Критерии метаболического синдрома	2,25	0,85	6,99	0,008	9,5	1,7–51,9

Нарушение фертильности у женщин с избыточной массой тела в научной литературе объясняется, в первую очередь, изменением репродуктивного гормонального профиля. Ожирение оказывает негативное влияние на фертильность, поскольку у женщин с ожирением чаще наблюдается овulatory дисфункция из-за нарушения регуляции оси гипоталамус-гипофиз-яичник, а также снижение качества ооцитов/эмбрионов и восприимчивости эндометрия [1, 5]. Исследования, связавшие ИМТ с первичным бесплодием у женщин, также называют основной причиной ановуляции, которая приводит к НМЦ, ухудшению развития и качества ооцитов и оказывает непосредственное влияние на эндометрий [1, 4, 5].

Большинство исследований объясняют воздействие детского и подросткового ожирения на бесплодие взрослых тем, что девочки, страдающие ожирением в

более молодом возрасте (7-11 лет), имеют более слабую фертильность, и/или что препубертатная фаза является более чувствительным окном для воздействия высокого ИМТ на развитие репродуктивной способности. Недавнее исследование у грызунов [14] предполагает, что ожирение с ранним началом вызывает репродуктивный дефицит у взрослых самок крыс за счет уменьшения числа ооцитов и преантральных фолликулов, и ингибирования выброса ЛГ. У людей раннее ожирение связано с более ранним половым созреванием и более ранним созреванием гипоталамо-гипофизарной оси, что может повлиять на развитие репродуктивной системы у девочек [15]. Повышенный уровень эстрогена (Е), вырабатываемый большим количеством жировых отложений и ускоренной ароматизацией андрогенов в надпочечниках, яичниках и жировой ткани, может оказывать неблагоприятное

влияние на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, функцию яичников, качество ооцитов, восприимчивость эндометрия или любую комбинацию этих факторов в долгосрочной перспективе [1, 2, 4]. Кроме того, ожирение в детском возрасте является важным показателем, способствующим наличию и тяжести синдрома поликистозных яичников у подростков, что может увеличить риск последующего ановуляторного бесплодия [13]. В нашем исследовании мы обнаружили связь между повышенным уровнем ожирения у девочек-подростков и первичным бесплодием из-за овуляторной дисфункции. Вполне вероятно, что ожирение нарушает эндокринный гомеостаз с долгосрочным влиянием на бесплодие, и механизмы, участвующие в снижении репродуктивного потенциала, все еще недостаточно изучены.

### Заключение

Наше исследование девочек-подростков с ГД показало связь подросткового ожирения и бесплодия в отсроченной перспективе в репродуктивном возрасте. Ранняя профилактика и лечение детского и подросткового ожирения важна для реализации в будущем репродуктивной функции. Врачи педиатры, терапевты, эндокринологи, акушеры-гинекологи, должны знать о

негативном влиянии избыточной массы тела и ожирения на становление и реализацию репродуктивной функции для надлежащего консультирования данной когорты пациентов. Необходима дальнейшая работа по выявлению факторов риска и основополагающей патофизиологии, ответственной за неблагоприятное воздействие ожирения на репродукцию, для разработки новых подходов в профилактике и лечении.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

### Источники финансирования

Исследование выполнено в рамках НИР «Основные детерминанты и механизмы формирования нарушений репродуктивного здоровья семьи в различных гендерных и возрастных группах» (№ 0542-2018-0003)

### Funding Sources

The study was carried out as part of the research “Main determinants and mechanisms for the formation of family reproductive health disorders in various gender and age groups” (№ 0542-2018-0003)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Klenov V., Jungheim E. Obesity and reproductive function: a review of the evidence // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2014. Vol.26, Iss.6. P.455–460. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000113>
2. Gambineri A., Laudisio D., Marocco C., Radellini S., Colao A., Savastano S.; Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) group. Female infertility: which role for obesity? // Int. J. Obes. Suppl. 2019. Vol.9, Iss.1. P.65–72. <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0009-1>
3. Жуковец И.В., Леваков С.А., Лещенко О.Я. Факторы риска гестационного сахарного диабета // Акушерство и гинекология. 2019. №5. С.57–62. EDN: LRMFRL. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.57-62>
4. Michalakis K., Mintziori G., Kaprara A., Tarlatzis B.C., Goulis D.G. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review // Metabolism. 2013. Vol.62, Iss.4. P.457–478. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.08.012>
5. Bellver J., Cruz F., Martínez M.C., Ferro J., Ramírez J.F., Pellicer A., Garrido N. Female overweight is not associated with a higher embryo euploidy rate in first trimester miscarriages karyotyped by hysteroembryoscopy // Fertil. Steril. 2011. Vol. 96, Iss.4. P.931–933. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.07.003>
6. Brewer C.J., Balen A.H. The adverse effects of obesity on conception and implantation // Reproduction. 2010. Vol.140, Iss.3. P.347–364. <https://doi.org/10.1530/REP-09-0568>
7. Rich-Edwards J.W., Goldman M.B., Willet W.C., Hunter D.J., Stamfer M.J., Colditz G.A., Manson J.E. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulation disorders // Am. J. Obstet. Gynecol. 1994. Vol.171, Iss.1. P.171–177. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(94\)90465-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(94)90465-0)
8. Williams E.P., Mesidor M., Winters K., Dubbert P.M., Wyatt S.B. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem // Curr. Obes. Rep. 2015. Vol.4, Iss.3. P.363–370. <https://doi.org/10.1007/s13679-015-0169-4>
9. Рычкова Л.В., Аюрова Ж.Г., Погодина А.В. Ожирение и ассоциированные с ним факторы риска у подростков, проживающих в сельских районах Республики Бурятия // Ожирение и метаболизм. 2018. Т.15, №3. С. 42–48. EDN: YOCACD. <https://doi.org/10.14341/omet9532>
10. Колесникова Л.И., Рычкова Л.В., Колесников С.И., Даренская М.А., Гаврилова О.А., Кравцова О.В., Гребенкина Л.А., Осипова Е.В. Оценка системы липопероксидации и антиоксидантной защиты у мальчиков-подростков с экзогенно-конституциональным ожирением с использованием коэффициента окислительного стресса // Вопросы питания. 2018. Т.87, №1. С.28–34. EDN: YRZCFZ. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10003>
11. He Y., Tian J., Oddy W.H., Dwyer T., Venn A.J. Association of childhood obesity with female infertility in adulthood:

a 25-year follow-up study // *Fertil. Steril.* 2018. Vol.110, Iss.4. P.596–604.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.011>

12. Lake J.K., Power C., Cole T.J. Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1997. Vol.21, Iss.6. P.432–438. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800424>

13. Chen X., Jia X., Qiao J., Guan Y., Kang J. Adipokines in reproductive function: a link between obesity and polycystic ovary syndrome // *J. Mol. Endocrin.* 2013. Vol.50, Iss.2. P.21–37. <https://doi.org/10.1530/JME-12-0247>

14. Sagae S.C., Menezes E.F., Bonfleur M.L., Vanzela E.C., Zacharias P., Lubaczeuski C., Franci C.R., Sanvitto G.L. Early onset of obesity induces reproductive deficits in female rats // *Physiol. Behav.* 2012. Vol.105, Iss.5. P.1104–1111. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.12.002>

15. Davison K.K., Susman E.J., Birch, L.L. Percent body fat at age 5 predicts earlier pubertal development among girls at age 9 // *Pediatrics.* 2003. Vol.111, Iss.4 (Pt1). P.815–821. <https://doi.org/10.1542/peds.111.4.815>

## REFERENCES

1. Klenov V.E., Jungheim E.S. Obesity and reproductive function: a review of the evidence. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2014; 26(6):455–460. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000113>

2. Gambineri A., Laudisio D., Marocco C., Radellini S., Colao A., Savastano S.; Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) group. Female infertility: which role for obesity? *Int. J. Obes. Suppl.* 2019; 9(1):65–72. <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0009-1>

3. Zhutovets I.V., Levakov S.A., Leshchenko O.Ya. [Risk factors for gestational diabetes melitus]. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology* 2019; (5):57–62 (in Russian). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.57-62>

4. Michalakakis K., Mintziori G., Kaprara A., Tarlatzis B.C., Goulis D.G. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. *Metabolism* 2013; 62(4):457–478. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.08.012>

5. Bellver J., Cruz F., Martínez M.C., Ferro J., Ramírez J.F., Pellicer A., Garrido N. Female overweight is not associated with a higher embryo euploidy rate in first trimester miscarriages karyotyped by hysteroembryoscopy. *Fertil. Steril.* 2011; 96(4):931–933. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.07.003>

6. Brewer C.J., Balen A.H. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction* 2010; 140(3):347–364. <https://doi.org/10.1530/REP-09-0568>

7. Rich-Edwards J.W., Goldman M.B., Willet W.C., Hunter D.J., Stamfer M.J., Colditz G.A., Manson J.E. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulation disorders. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 171(1):171–177. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(94\)90465-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(94)90465-0)

8. Williams E.P., Mesidor M., Winters K., Dubbert P.M., Wyatt S.B. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *Curr. Obes. Rep.* 2015; 4(3):363–370. <https://doi.org/10.1007/s13679-015-0169-4>

9. Rychkova L.V., Ajurova Zh.G., Pogodina A.V. [Obesity and associated risk factors in adolescents in rural areas of Buryatia, Russia]. *Obesity and metabolism* 2018; 15(3):42–48 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/omet9532>

10. Kolesnikova L.I., Rychkova L.V., Kolesnikov S.I., Darenskaya M.A., Gavrilova O.A., Kravtsova O.V., Grebenkina L.A., Osipova E.V. [The evaluation of the lipid peroxidation system and antioxidant defense in adolescent boys with exogenously constitutive obesity with using the coefficient of oxidative stress]. *Voprosy pitaniia (Problems of Nutrition)* 2018; 87(1):28–34 (in Russian). <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10003>

11. He Y., Tian J., Oddy W.H., Dwyer T., Venn A.J. Association of childhood obesity with female infertility in adulthood: a 25-year follow-up study. *Fertil. Steril.* 2018; 110(4):596–604.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.011>

12. Lake J.K., Power C., Cole T.J. Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1997; 21(6):432–438. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800424>

13. Chen X., Jia X., Qiao J., Guan Y., Kang J. Adipokines in reproductive function: a link between obesity and polycystic ovary syndrome. *J. Mol. Endocrinol.* 2013; 50(2):21–37. <https://doi.org/10.1530/JME-12-0247>

14. Sagae S.C., Menezes E.F., Bonfleur M.L., Vanzela E.C., Zacharias P., Lubaczeuski C., Sanvitto G. L. Early onset of obesity induces reproductive deficits in female rats. *Physiol. Behav.* 2012; 105(5):1104–1111. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.12.002>

15. Davison K.K., Susman E.J., Birch L.L. Percent body fat at age 5 predicts earlier pubertal development among girls at age. *Pediatrics* 2003; 111 (4 Pt1):815–821. <https://doi.org/10.1542/peds.111.4.815>



---

**Информация об авторах:**

**Ирина Валентиновна Жуковец**, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии факультета последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0555-848X>; e-mail: zhukovet040875@mail.ru

**Ольга Ярославна Лещенко**, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5335-1248>; e-mail: loyairk@mail.ru

**Author information:**

**Irina V. Zhukovets**, MD, PhD, DSc. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology of Faculty of Postgraduate Education, Amur State Medical Academy; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0555-848X>; e-mail: zhukovet040875@mail.ru

**Olga Ya. Leshchenko**, MD, PhD, DSc. (Med.), Main Staff Scientist, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5335-1248>; e-mail: loyairk@mail.ru

---

Поступила 14.02.2023  
Принята к печати 28.02.2023

Received February 14, 2023  
Accepted February 28, 2023

---