



Овариальный резерв у пациенток с ожирением: куда пропадают яйцеклетки?

Азизова К. В., Дора С. В., Халимов Ю. Ш., Волкова А. Р., Чебоксарова Т. А.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

В настоящее время активно обсуждается проблема ожирения и ее влияние на различные аспекты здоровья человека. Широко известна роль ожирения в развитии метаболического синдрома. В рамках изучения пандемии ожирения современным медицинским сообществом проводится исследовательская работа в области репродуктивного здоровья.

У женщин его показателями считаются маркеры овариального резерва, главным из которых является уровень антимюллера гормона (АМГ). Известно, что с возрастом количество АМГ и антральных фолликулов в организме женщины снижается. Однако в современной литературе есть данные, указывающие на снижение показателей овариального резерва в условиях повышения массы тела. Увеличение веса сопровождается дисбалансом адипоцитокинов – биологически активных веществ, вырабатываемых преимущественно жировой тканью и другими тканями организма, влияющих на метаболические процессы. Следует полагать, что глубокое изучение взаимосвязи снижения репродуктивного потенциала и ожирения, своевременная профилактика метаболических нарушений позволят улучшить показатели фертильности.

Ключевые слова: овариальный резерв, ожирение, адипоцитокины, антимюллеров гормон, антральные фолликулы.

Для цитирования: Азизова К. В., Дора С. В., Халимов Ю. Ш., Волкова А. Р., Чебоксарова Т. А. Овариальный резерв у пациенток с ожирением: куда пропадают яйцеклетки? *FOCUS Эндокринология*. 2024; 1(5): 31–41. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-05



Ovarian reserve in obese patients: where do the eggs disappear?

Azizova K. V., Dora S. V., Khalimov Yu. Sh., Volkova A. R., Cheboksarova T. A.

I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State medical university, Saint Petersburg, Russia

Currently, the issue of obesity and its impact on various aspects of human health is actively being discussed. The role of obesity in the development of metabolic syndrome is well known. Within the study of the obesity pandemic, the modern medical community is conducting research in the field of reproductive health. In women, markers of ovarian reserve are considered, with the main one being the level of anti-Mullerian hormone (AMH). It is known that with age, the number of AMH and antral follicles in a woman's body decreases. However, there is data in the modern literature indicating a decrease in ovarian reserve parameters in conditions of weight gain. Weight gain is accompanied by a imbalance of adipokines - biologically active substances produced mainly by adipose tissue and other tissues of the body that affect metabolic processes. It can be assumed that a deep study of the relationship between decreased reproductive potential and obesity, timely prevention of metabolic disorders will improve fertility indicators.

Keywords: ovarian reserve, obesity, adipocytokines, anti-Mullerian hormone, antral follicles.

For citation: Azizova K.V., Dora S.V., Khalimov Yu.Sh., Volkova A.R., Cheboksarova T.A. Ovarian reserve in obese patients: where do the eggs disappear? *FOCUS Endocrinology*. 2024; 1(5): 34–41. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-05

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения от 2020 года, в мире насчитывается около 48 млн бесплодных пар. За последнее десятилетие наблюдается увеличение частоты бесплодия и обращений к методам вспомогательных репродуктивных технологий. В связи с этим одной из задач современной медицины на сегодняшний день является сохранение фертильности. Снижение репродуктивной способности происходит вследствие нарушений многих процессов в организме женщины. Одним из заболеваний, которое влияет на снижение фертильности, является ожирение. Следствиями ожирения являются нарушения углевод-

ного и липидного обмена, гиперплазия висцеральной жировой ткани [1]. Данные состояния, как правило, ассоциированы с развитием инсулинорезистентности, дисбалансом адипоцитокинов, избытком жирных кислот, гиперандрогении, повышенной ароматизацией андрогенов в эстрогены и др. патологическими процессами.

Среди маркеров, отражающих репродуктивную способность, выделяют показатели овариального резерва. Овариальный резерв – это совокупность созревающих фолликулов, в которых содержатся половые клетки – ооциты. Оценить овариальный резерв можно определив следующие показатели: концентрацию

антимюллерова и фолликулостимулирующего гормонов (АМГ и ФСГ) в плазме крови и количество антральных фолликулов по данным ультразвукового исследования органов малого таза.

В яичнике плода женского пола примерно к пятому месяцу внутриутробной жизни образуется несколько миллионов примордиальных фолликулов. Этот показатель принято считать истинным овариальным резервом. К моменту рождения в яичнике женщины содержится около 295 000 примордиальных фолликулов. С возрастом их количество уменьшается, и к 50–51 году остается около 1000. Истощение пула фолликулов начинается, примерно, в возрасте 35–37 лет, когда количество фолликулов составляет 25 000. Далее этот показатель неуклонно снижается. Кроме того, в исследовании HAMISH WALLAS было отмечено, что примерно у 95% женщин к 30 годам присутствует только 12% примордиальных фолликулов от количества, образованного во внутриутробной жизни, а к 40 годам остается только 3%. Скорость рекрутирования фолликулов увеличивается от момента рождения до 14 лет, а затем, ближе к наступлению менопаузы, снижается [2]. Рис. 1.

Для оценки овариального резерва изолированное определение количества антральных фолликулов недостаточно. Основным маркером овариального резерва является АМГ [3]. Антимюллеров гормон — димерный гликопротеин и член семейства трансформирующих факторов роста b (TGF-b). Его рецепторы расположены в клетках мюллера протока, стероидных клетках яичников и клетках головного моз-

га. Высокий уровень экспрессии АМГ присутствует в клетках гранулы вторичных, преантральных и малых антральных фолликулов (≤ 4 мм в диаметре) [2]. Помимо общеизвестной роли в половой дифференцировке на 9-й неделе гестации, функциями АМГ являются ингибирование чувствительности антральных фолликулов к ФСГ во время циклического рекрутирования, ингибирование начального привлечения первичных фолликулов из покоящегося пула примордиальных фолликулов и формирование доминантного фолликула. Таким образом, АМГ предотвращает преждевременное истощение пула фолликулов [4]. В соответствии с критериями POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing IndividualizeD Oocyte Number) пороговым значением АМГ принято считать 1,2 нг/мл. Концентрация АМГ в сыворотке крови ниже 1,2 нг/мл уменьшает вероятность благоприятного ответа на стимуляцию яичников. Следует отметить, что единый референсный интервал АМГ для женщин репродуктивного возраста не разработан и имеет некоторые отличия для разных этнических групп женщин. С целью установления референсного диапазона было проведено российское исследование, по результатам которого интервал уровня АМГ у женщин 18–40 лет составил 0,03–11,7 нг/мл. [5].

Необходимо подчеркнуть, что сниженный овариальный резерв не приравнивается к бесплодию, но потенциально может привести к значимому нарушению репродуктивной функции. Своевременное выявление нарушений углеводного обмена, инсулинорезистентности и ожирения на фоне снижения овариального

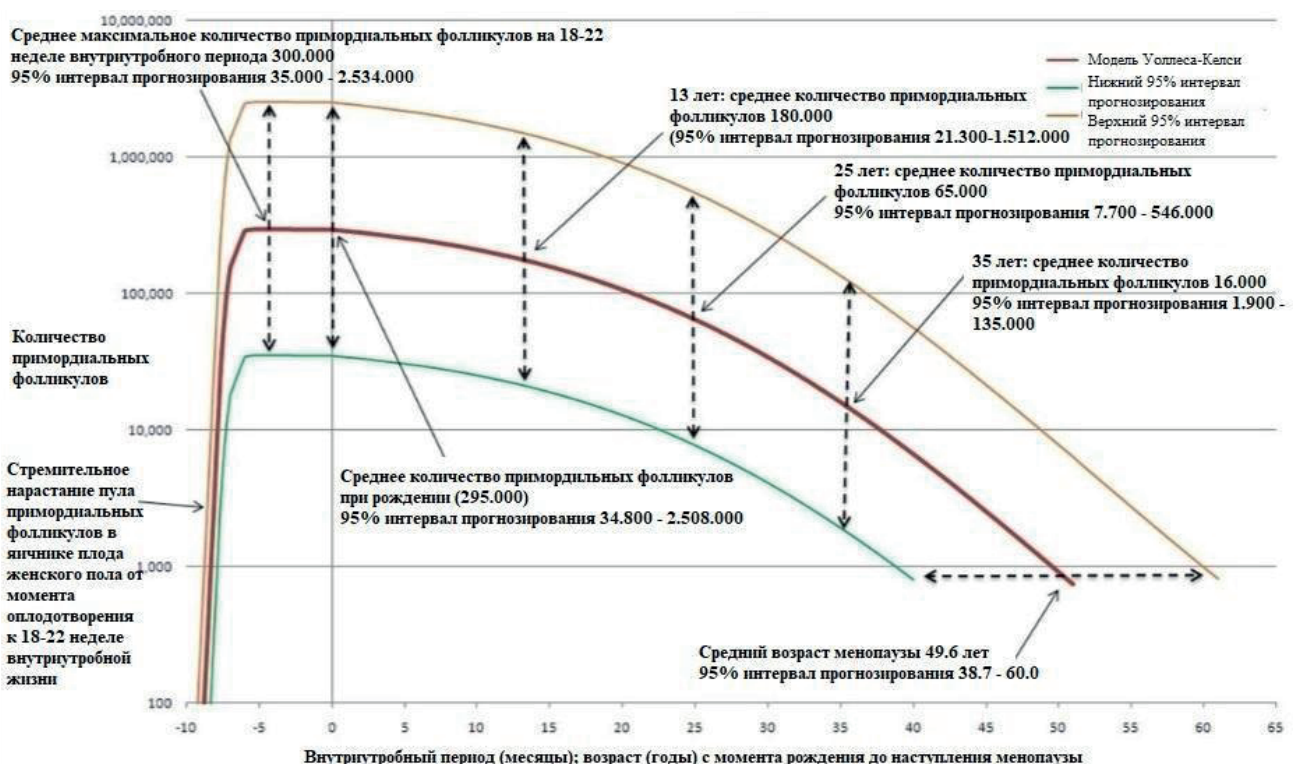


Рисунок 1. Математическая модель, наилучшим образом отражающая гистологические данные. Адаптировано из источника [2]

резерва — это не только существенный шаг, направленный на минимизацию риска развития метаболических сдвигов, но и эффективная терапевтическая стратегия, ориентированная на улучшение репродуктивного потенциала.

Взаимосвязь между ожирением и снижением овариального резерва

В различные исторические эпохи ожирение считалось символом плодородия и достатка. Вплоть до XVIII века чрезмерную полноту даже не принимали за заболевание. И только в середине XIX столетия ученые оценили вклад ожирения в развитие негативных последствий для здоровья [6].

Жировая ткань участвует в регуляции энергетического гомеостаза организма человека. Белая жировая ткань функционирует как ключевой резервуар энергии для других органов, тогда как бурая жировая ткань накапливает липиды для адаптивного термогенеза, индуцированного холодом. Жировая ткань секретирует различные гормоны, цитокины и метаболиты (называемые адипокинами), которые контролируют системный энергетический баланс, регулируя сигналы аппетита от центральной нервной системы, а также метаболическую активность в периферических тканях. В ответ на изменение нутритивного статуса жировая ткань подвергается динамическому ремоделированию, включая количественные и качественные изменения в резидентных клетках. Растущее количество научных данных указывает на то, что ремоделирование жировой ткани при ожирении тесно связано с ее дисфункцией. Изменения количества и размеров адипоцитов влияют на их микроокружение, что сопровождается изменением секреции адипокинов, гибелью адипоцитов, локальной гипоксией и секрецией жирных кислот. В то же время стромальные сосудистые клетки в жировой ткани, включая иммунные клетки, опосредуют многочисленные процессы адаптации, такие как клиренс адипоцитов, подвергшихся апоптозу, адипогенез и ангиогенез, большинство из которых нарушается при ремоделировании жировой ткани при ожирении [7]. Дисрегуляция биологически активных веществ, вырабатываемых адипоцитами, способствует разрастанию жировой ткани. Возможности жировой ткани не ограничиваются продукцией веществ, регулирующих обмен липидов и провоспалительных цитокинов. Ароматизация тестостерона в эстрадиол — одна из ключевых функций, необходимых для поддержания репродуктивного здоровья (женщин?).

При избыточной массе тела и ожирении наблюдается дефицит рецепторов к половым гормонам на мембране адипоцитов, что вносит определенный вклад в развитие репродуктивной дисфункции [8,9] и может препятствовать наступлению беременности. В ряде исследований изучались результаты экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у реципиентов

с ожирением. Оценивали восприимчивость эндометрия к донорским эмбрионам. В некоторых случаях удалось добиться успешной имплантации эмбрионов, а у некоторых пациенток этот процесс оказался без-успешным [10,11].

Ожирение у женщин также сопряжено с риском потери беременности, однако не все исследования в этой области указывают на подобные исходы, что, вероятно, связано с различным уровнем коморбидности. В работах разных авторов как ожирение, так и выкидыши были ассоциированы с дисфункцией щитовидной железы, резистентностью к инсулину, резистентностью к лептину, липотоксичностью и воспалением, а также с нарушением сна и психическим здоровьем [12,13]. В исследовании Pergola и соавт. было установлено, что из 266 женщин с ожирением и нормальной способностью к зачатию у 64,3% был регулярный менструальный цикл, у 21,4% наблюдалась олигоменорея, а у 14,3% — гиперменорея и/или полименорея. У пациенток с олигоменореей была более высокая окружность талии, индекс массы тела и концентрация инсулина в крови, чем у женщин с нормальным менструальным циклом [14]. Таким образом, ожирение, будучи мультифакторным заболеванием, играет существенную роль в развитии репродуктивных нарушений.

Такие сопутствующие заболевания, как артериальная гипертензия, обструктивное апноэ сна и сахарный диабет также отражаются на частоте возникновения нежелательных состояний при ведении беременности и непосредственно самом родоразрешении. Однако неблагоприятные исходы, связанные с ожирением матери, наблюдаются и при отсутствии других факторов риска [13]. В ретроспективном исследовании Kim и соавт. исследовалась взаимосвязь ожирения во время беременности и ассоциированного с ним мертворождения. В промежутке между 30 и 42 неделями гестации ожирение существенно влияло на мертворождение. У беременных с индексом массы тела более 25 кг/м² вероятность мертворождения оказалась на 40% выше по сравнению с беременными без ожирения [14].

В исследовании Alan et al. было показано, что материнское ожирение ассоциировано не только с мертворождением, но также является предиктором высокого акушерского и неонатального риска. Так, риск артериальной гипертензии, преэклампсии, эклампсии, гестационного сахарного диабета и, как следствие, фетопатии с макросомией плода возрастает с увеличением ИМТ женщины [13].

У беременных женщин с ожирением имеются ограничения, связанные с инструментальной диагностикой плода. При анатомическом обследовании плода с помощью ультразвукового исследования возникают два основных акустических лимитирующих фактора: необходимая глубина инсонации и поглощение ультразвуковой энергии жировой тканью брюшной полости. У женщин с ожирением средняя глубина инсонации в середине триместра выше, что приводит к большему

поглощению и рассеиванию ультразвуковой энергии в окружающих тканях. И, как следствие, отношение сигнал/фоновый шум также уменьшается [15]. Перечисленные ограничения могут способствовать неблагоприятным исходам беременности. Женщины с ожирением, которым удалось добиться даже небольшого снижения веса до беременности, могут иметь более благоприятные исходы беременности.

Патофизиологические механизмы развития репродуктивных нарушений при ожирении

В настоящее время отсутствует четкое представление о патогенезе снижения овариального резерва при ожирении. Как известно, ожирение сопровождается такими процессами, как воспаление жировой ткани, дисбаланс адипоцитокинов, нарушение продукции половых гормонов, инсулинорезистентность с компенсаторной гиперинсулинемией, повышение уровня свободных жирных кислот. Перечисленные изменения, вероятно, могут приводить к нарушению функции оси «гипоталамус-гипофиз-яичники», недостаточности лютеиновой фазы, удлинению фолликулярной фазы, снижению ФСГ, ЛГ, АМГ, уменьшению пула антральных фолликулов.

Одной из функций жировой ткани является синтез адипоцитокинов. К ним относят адипонектин, лептин, оментин, резистин, интерлейкин-6, ФНО-α и др. С увеличением количества адипоцитов повышается уровень лептина, интерлейкина-6, ФНО-α, в то время как уровень адипонектина снижается [16]. Известно, что лептин помимо своей основной функции сигналинга о величине запасов энергии оказывает влияние на репродуктивную систему, стимулируя секрецию гонадотропин-рилизинг гормона [17]. В физиологических условиях лептин имеет свойство снижать продукцию инсулина в поджелудочной железе, но при ожирении этого не происходит вследствие лептинорезистентности [18]. В работе А. К. Дурмановой и соавт. было показано, что у женщин репродуктивного возраста с синдромом инсулинорезистентности снижаются показатели овариального резерва [19]. В норме эффект лептина опосредуется взаимодействием со специфичными к нему рецепторами. Существует 6 изоформ лептиновых рецепторов, из которых только одна изоформа Ob-Rb является функционально активной. Остальные изоформы способны связываться с лептином при гиперлептинемии и осуществлять его транспорт через гематоэнцефалический барьер, а также через другие гистогематические барьеры.

ГнРГ секретируется гипоталамическими Гн-РГ-экспрессирующими нейронами. Они не имеют на своей поверхности функционально активных лептиновых рецепторов. Лептин, воздействуя на другие типы нейронов, стимулирует их, что приводит к секреции определенных веществ, которые имеют специфические рецепторы на поверхности Гн-РГ-экспрессирующих

нейронов. Существует несколько путей активации лептином Гн-РГ-экспрессирующих нейронов — активация нейронов, экспрессирующих проопиомеланокортин (ПОМК) и активация KNDy-нейронов, что запускает синтез и секрецию ими киссептина. Киссептины представляют собой группу пептидных фрагментов, кодируемых геном KISS1 у человека. Их рецепторы экспрессируются нейронами дугообразных и переднеventральных перивентрикулярных ядер гипоталамуса. Система KISS1/GPR54 необходима для передачи сигналов об усилении секреции гонадотропинов в период полового созревания, а также для установления репродуктивной функции млекопитающих и регуляции оси гипоталамус-гипофиз-гонады. Нарушение лептинового сигналинга в ЦНС может быть связано как с уменьшением экспрессии функционально активной изоформы Ob-Rb лептинового рецептора, так и с усилением активности факторов, оказывающих ингибирующее влияние на сигналинг. Нарушение пульсаторной секреции ГнРГ приводит к ослаблению его влияния на гонадотрофы и, как следствие, снижение выработки гонадотропинов, в большей степени ЛГ и гипофизарный ХГЧ. При гиперлептинемии происходит также нарушение стероидогенеза в клетках яичников. В яичниках обнаружен рецептор к лептину Ob-Rb. В высоких концентрациях лептин оказывает ингибирующее воздействие на яичники: подавляет экспрессию эстрогеновых рецепторов ER-α и ER-β, рецептора андрогенов, а также рецепторов ФСГ и ЛГ [20]. Это приводит к нарушению центральной стимуляции яичников и ослаблению обратных связей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Вследствие этого снижается синтез эстрадиола и прогестерона клетками гранулезы в фолликулярную фазу и желтым телом в лютеиновую фазу [21].

Уровень адипонектина, как было описано ранее, в отличие от других адипокинов, снижается с увеличением массы тела. Низкая концентрация адипонектина в плазме крови предшествует возникновению инсулинорезистентности. Известно, что рецепторы к адипонектину располагаются в клетках гранулезы, ооцитах, гипоталамусе и гипофизе [22]. В зарубежных работах описана адипонектин-опосредованная регуляция выработки гормонов и экспрессии генов в соматотрофах и гонадотрофах гипофиза, ингибируя секрецию ЛГ [16].

Грелин, синтезируемый клетками желудочно-кишечного тракта, в норме обладает свойствами гонадолиберина и другими метаболическими и эндокринными функциями. Гипергрелинемия способствует развитию ожирения. Однако данные о влиянии грелина на секрецию гормонов гипоталамуса и гипофиза противоречивы. Доминирует теория об угнетающем действии грелина на ГнРГ и ЛГ, но стоит отметить, что секреция ЛГ снижается косвенно, посредством ингибирования ГнРГ и подавления экспрессии гена KISS1, ответственного за синтез киссептина, играющего важ-

ную роль в регуляции полового созревания [23,24]. Установлено также антиапоптотическое и пролиферативное действие грелина на ткани яичника [25,26].

В механизмах нарушений репродуктивной функции при ожирении важную роль играют гиперинсулинемия и инсулинорезистентность [27].

Еще в 1921 году были предложены первые доказательства того, что гиперандрогения может быть связана с нарушением углеводного обмена. В труде «Диабет бородатых женщин» Эмиля Ашара и Жозефа Тьера сообщается, что тяжелый гирсутизм, в особенности в области лица, у женщин может быть связан с ожирением. Инсулинорезистентность при андрогенном ожирении обусловлена повышением содержания свободных жирных кислот в крови и подавлением захвата инсулина гепатоцитами вследствие увеличения образования андрогенов. Возникающая при ожирении инсулинорезистентность ведет к компенсаторной гиперинсулинемии. Инсулинорезистентность при этом свойственна не всем тканям, яичники и надпочечники остаются чувствительными к инсулину. Гиперинсулинемия приводит к повышенному синтезу андрогенов. Они, в свою очередь, способствуют повышенной ароматизации в эстрогены за счет избытка жировой ткани, что по механизму отрицательной обратной связи ингибирует выброс гонадотропин-рилизинг гормона и приводит к нарушению фолликулогенеза и овуляции. В условиях инсулинорезистентности инсулин связывается с рецепторами гипоталамуса, что приводит к повышенному выбросу кортиколиберина, который в свою очередь запускает ряд гормональных изменений в гипофизе и периферических эндокринных железах. Повышение секреции кортиколиберина также может приводить к нарушению секреции ФСГ и ЛГ. Избыток инсулина усиливает выброс ЛГ в ответ на стимуляцию гипофиза гонадолиберинем. Следовательно, роль инсулина в овариальной функции сводится к усилению ЛГ-зависимого синтеза тестостерона. Кроме того, при повышении уровня инсулина происходит повышение чувствительности яичников к ЛГ, способствуя таким образом синтезу андрогенов тека-клетками яичников независимо от гонадотропинов. Избыток инсулина подавляет продукцию ГСПГ в печени, тем самым повышая содержание в крови биологически активных фракций тестостерона. Таким образом, инсулин увеличивает уровень свободного тестостерона через 2 независимых механизма: увеличение яичниковой секреции предшественников тестостерона (например, андростендиона) и супрессию ГСПГ. Высокий уровень эстрогенов по механизму отрицательной обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе ингибирует выброс Гн-РГ, что ведет к снижению ФСГ и ЛГ и, следовательно, к нарушению менструального цикла и фолликулогенеза [28].

Ожирение также сочетается с повышенной продукцией эстрогенов. Повышенную концентрацию эстрадиола при ожирении обеспечивают три механизма:

- повышенная продукция эстрадиола из эстрона в периферических (экстраовариальных) тканях, поддерживающая увеличенные уровни циркулирующего эстрадиола;
- повышенный уровень циркулирующего эстрадиола вследствие сниженного уровня глобулина, связывающего половые гормоны;
- локальная конверсия эстрона в эстрадиол в тканях-мишенях, связанная с увеличением активности ароматазы жировой ткани.

Гиперэстрогенемия сенситизирует гонадотрофы гипофиза к ГнРГ и снижает пороговый уровень овариального эстрадиола, необходимый для начала овуляторного подъема ЛГ. Гиперстимуляция незрелых фолликулов, вероятно, лежит в основе их кистозного перерождения [29]. Увеличение частоты нарушений менструальной функции при прогрессировании ожирения обусловлено изменением экстрагландулярного образования эстрона из андрогенов и ингибированием циклической секреции ЛГ.

Яичники и эндометрий также подвержены негативному влиянию ожирения. В условиях гиперинсулинемии и гиперандрогении ухудшается качество яйцеклеток. Считается, что это происходит за счет изменения активности митохондрий, которые выполняют множество функций при созревании ооцита, оплодотворении и имплантации эмбриона. Также одним из механизмов может являться липотоксичность за счет избытка свободных жирных кислот вследствие их повышенного поступления с пищей и накопления в тканях. Эндометрий является еще одной мишенью ожирения. Гиперэстрогенемия приводит к снижению его восприимчивости, а эндотелиальная дисфункция, обусловленная воздействием провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода, — к нарушению децидуализации эндометрия. Эти явления, вероятно, объясняют высокую частоту выкидышей у женщин с ожирением ИЛИ при ожирении ухудшается качество яйцеклеток в связи с гиперинсулинемией и гиперандрогенией, которые вызывают изменение активности митохондрий, необходимых для созревания ооцита, оплодотворения и имплантации эмбриона. Кроме того, избыток свободных жирных кислот может вызвать липотоксичность и негативно влиять на эндометрий. Гиперэстрогенемия и эндотелиальная дисфункция, обусловленная провоспалительными цитокинами и активными формами кислорода, также могут приводить к нарушению децидуализации эндометрия и повышенной частоте выкидышей у женщин с ожирением. [30].

Таким образом, перечисленные механизмы приводят к нарушению оси гипоталамус-гипофиз-яичники, дефекту лютеиновой фазы, удлинению фолликулярной фазы, снижению уровня ФСГ, ЛГ, АМГ, уменьшению пула антральных фолликулов. Однако, несмотря на очевидное влияние ожирения на репродуктивную функцию, которое потенциально

может приводить к нарушению менструального цикла и бесплодию, существуют свидетельства того, что менструальный цикл может оставаться сохранным, а его продолжительность может быть сокращена. Так, в научной литературе имеются данные об ассоциации сниженного уровня АМГ с укорочением длительности менструального цикла [31]. Это может быть объяснено как влиянием ожирения на эндометрий, так и быть связано с ухудшением качественного состава яйцеклеток. При этом овуляция может быть не нарушена, однако оплодотворение, имплантация и последующее развитие эмбриона могут оказаться безуспешными.

Таким образом, ожирение оказывает неблагоприятное воздействие на репродуктивную функцию, в том числе на овуляторную и менструальную функции, показатели фертильности, показатели успешности лечения бесплодия и акушерские исходы.

Однако ряд исследователей не нашли взаимосвязи между ожирением и уровнем АМГ [32]. В связи с этим является актуальным дальнейшее изучение роли ожирения в генезе репродуктивных нарушений. Важную роль отводят генетическим факторам. В настоящее время определены гены, потенциально влияющие на репродуктивную функцию у женщин: гены эстрогеновых рецепторов ESR1 и ESR2, ген рецептора ФСГ – FSHR, ген CYP19A1, кодирующий фермент – ароматазу (цитохром 19A1). По данным исследования Кудрявцевой и соавт., комбинация CYP19A1 и FSHR обладает синергичным отрицательным влиянием на фертильность, а сочетание генов FSHR и ESR2 явля-

ется предиктором снижения количества и качества ооцитов [32,33].

Таким образом, на показатели овариального резерва у женщин может влиять множество метаболических процессов в организме, взаимосвязанных между собой и потенцирующих действие друг друга (рисунок 2).

Эффективность снижения массы тела в профилактике неблагоприятных репродуктивных исходов

Принимая во внимание связь регрессии показателей овариального резерва и ожирения, можно предположить, что снижение массы тела женщины позволит впоследствии улучшить ее репродуктивный потенциал и устранить негативные факторы, влияющие на наступление, вынашивание беременности и последующее родоразрешение. «Золотым стандартом» подготовки женщин к беременности является нормализация массы тела [34]. На прегравидарном этапе у женщин с ожирением важна модификация образа жизни, включающая изменение пищевых привычек, повышение физической активности. При неэффективности возможна инициация фармакотерапии, а при наличии показаний – использование методов бариатрической хирургии. В научной литературе имеются данные об улучшении показателей фертильности, в частности АМГ, на фоне низкокалорийной диеты у пациенток с ожирением [35,36]. Аналогичные результаты были получены у пациенток после проведенной бариатрической операции, где исходный уровень АМГ у пациенток без СПКЯ составлял $1,35 \pm 0,76$ нг/мл, а после

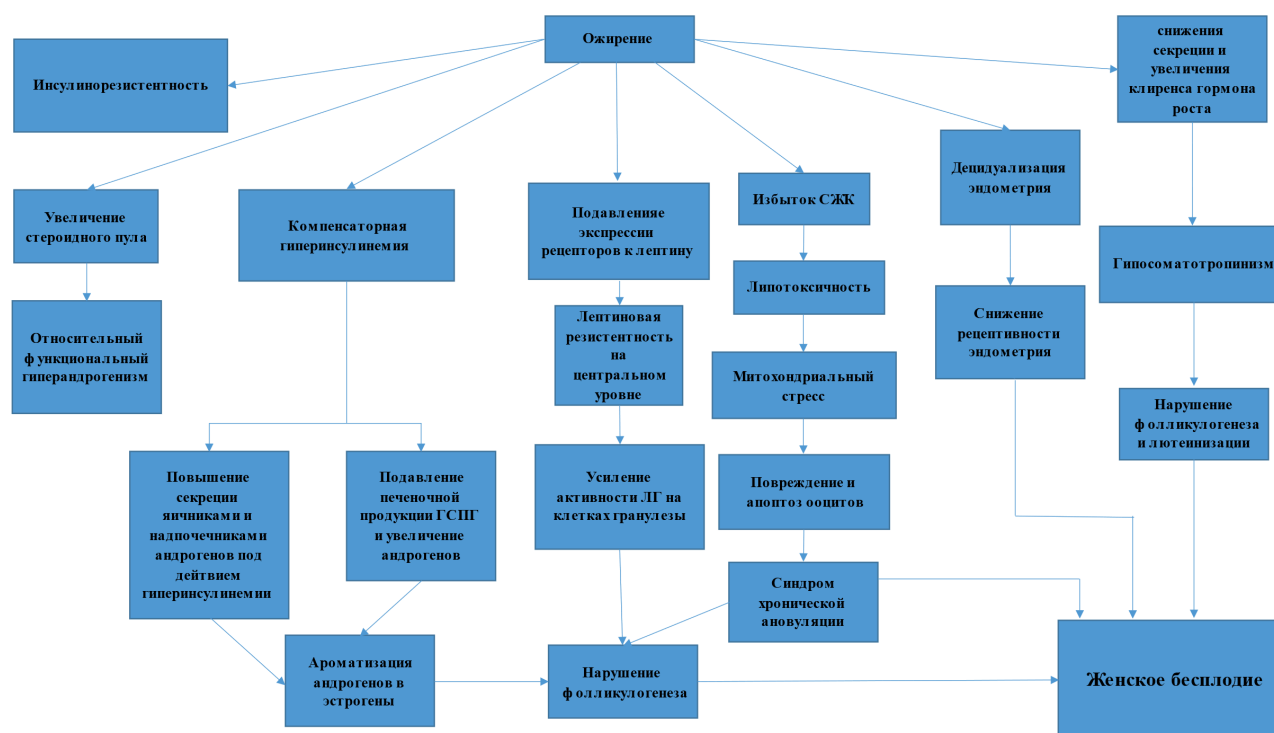


Рисунок 2. Патофизиологические механизмы снижения репродуктивной функции у женщин с ожирением

вмешательства $6,23 \pm 1,47$ нг/мл. [37]. Также доказано, что у женщин с ановуляцией и ожирением снижение веса повышает вероятность зачатия без использования вспомогательных методик [38]. В ряде исследований были получены результаты, где потеря веса не способствовала изменениям показателей овариального резерва [39].

С учетом противоречивых данных существует потребность проведения научных исследований для уточнения эффективности влияния снижения массы тела у женщин с избыточной массой тела и ожирением на репродуктивный потенциал.

Заключение

Известно, что ИМТ ассоциирован с репродуктивным потенциалом женщины, включающим овуляцию, менструальный цикл, качество и количество ооцитов, функцию эндометрия, ответ на стимуляцию яичников. Ожирение у женщин связано с овulatorной дисфункцией, снижением чувствительности яичников к стимуляции овуляции, изменением функции

яйцеклеток и эндометрия и снижением рождаемости после ЭКО. На этапе планирования беременности снижение массы тела является обязательной мерой для повышения фертильности и улучшения исходов беременности у женщин с избыточной массой тела или ожирением. Особенно важно, чтобы женщины с данной патологией, посещающие профильных специалистов, были подробно информированы о важности снижения и поддержания веса, получали необходимые рекомендации и поддержку. Снижение массы тела чаще всего достигается путем изменения диеты и увеличения уровня физической активности. В последние десятилетия стали шире использоваться лекарственные препараты для снижения веса и бариатрическая хирургия. Принимая во внимание то, что модификация образа жизни и лекарственная терапия ожирения имеют ограничения с точки зрения долговременной эффективности, все больше женщин репродуктивного возраста, страдающих ожирением, отдают предпочтение хирургическим методам лечения.

Литература/References

1. Всемирная организация здравоохранения. Бесплодие. 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/infertility> (дата обращения: 21.01.2022).
2. Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One*. 2010 Jan 27;5(1): e8772. doi: 10.1371/journal.pone.0008772.
3. Рабаданова А. К. Прогнозирование эффективности вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток со сниженным овариальным резервом: дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: 14.01.01 ФГБОУ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, 2018. – 136 с.
4. Loes M E Moolhuijsen, Jenny A Visser, Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 105, Issue 11, November 2020.
5. Гузов И. И., Печерина Е. Ю., Ружанская А. В. и др. Определение референтных интервалов антимюллерова гормона, специфичных для российской популяции. *Лабораторная служба*. 2019;8(2):25–35.
6. Драпкина О. М., Ким О. Т., Дадаева В. А. История ожирения: от символа плодородия до глобальной проблемы общественного здравоохранения. *Профилактическая медицина*. 2021;24(1):98–103.
7. Choe, S. S., Huh, J. Y., Hwang, I. J., et al. (2016). Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Frontiers in Endocrinology*, 7.
8. Jung C.H., Kim M. S. Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity // *Arch. Pharm. Res.* 2013. Vol. 36. № 2. P. 201–207. 17.
9. Paz-Filho G., et al. Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2012. Vol. 56. № 9. P. 597–607.
10. Styne-Gross A, Elkind-Hirsch K, Scott RT Jr. Obesity does not impact implantation rates or pregnancy outcome in women attempting conception through oocyte donation. *Fertil Steril*. 2005 Jun;83(6):1629–34.
11. Махмадалиева М. Р., Коган И. Ю., Ниаури Д. А. и др. Влияние избытка массы тела и ожирения на эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий // *Ж. акуш. и жен. болезн.* 2018. № 2.
12. Provost, M. P., Acharya, K. S., Acharya, C. R., et al. (2016). Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008–2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertility and Sterility*, 105(3), 663–669.
13. Alan Penzias, Ricardo Azziz, Kristin Bendikson et al, Obesity and reproduction: a committee opinion, *Fertility and Sterility*, Volume 116, Issue 5, 2021, Pages 1266–1285.
14. De Pergola, G., Tartagni, M., d'Angelo, F. et al. Abdominal fat accumulation, and not insulin resistance, is associated to oligomenorrhea in non-hyperandrogenic overweight/obese women. *J Endocrinol Invest* 32, 98–101 (2009).
15. Obesity in pregnancy. Practice Bulletin No. 156. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015;126: e112–26.
16. Paladini, D. (2009). Sonography in obese and overweight pregnant women: clinical, medicolegal and technical issues. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 33(6), 720–729. doi:10.1002/uog.6393
17. Santos ED, Pecquery R, Mazancourt Pd, Dieudonné M-N. Adiponectin and Reproduction. *Vitam Horm* 2012; 90:187–209.
18. Ahima, R. S., et al. (1997). Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J. Clin. Invest.* 99, 391–5., Chehab, F. F. et al. (1997). Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science* 275, 88–90.
19. Shimizu H., Oh-I S., Okada S., Mori M. Leptin resistance and obesity. *Endocrinology J* 2007; 54: 1: 17–26.
20. Дурманова А. К., Отарбаев Н. К., Кайырлыковы А. и др. Овариальный резерв яичников и содержание адипокинов у женщин репродуктивного возраста с ожирением. *Терапевтический архив*. 2016; 88(10):46–50.
21. Рыжов Ю. Р., Шпаков А. О., Гэгзян А. М. Роль лептина в регуляции репродуктивной системы и перспективы его использования во вспомогательных репродуктивных технологиях. *Проблемы репродукции*. 2020; 26(2):53–61.
22. Rob J. Zachow, Denis A Magoffin Direct Intraovarian Effects of Leptin: Impairment of the Synergistic Action of Insulin-Like Growth Factor-I on Follicle-Stimulating Hormone-Dependent Estradiol-17?? Production by Rat Ovarian Granulosa Cells, 1997.
23. Barbe A., et al. Mechanisms of Adiponectin Action in Fertility: An Overview from Gametogenesis to Gestation in Humans and Animal Models in Normal and Pathological Conditions. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 27;20(7):1526.
24. Repaci A, Gambineri A, Pagotto U, Pasquali R. Ghrelin and reproductive disorders. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2011;340(1):70–79. doi: 10.1016/j.mce.2011.02.022.
25. Szczepankiewicz D, Skrzypski M, Pruszyńska-Oszmala E, et al. Importance of ghrelin in hypothalamus-pituitary axis on growth hormone release during normal pregnancy in the rat. *J Physiol Pharmacol*. 2010;61(4):443–449.
26. Rak-Mardyla A. Ghrelin role in hypothalamus-pituitary-ovarian axis. *J Physiol Pharmacol*. 2013;64(6):695–704.
27. Galliano D, Bellver J. Female obesity: short- and long-term consequences on the offspring. *Gynecological Endocrinology*. 2013;29(7):626–631. doi: 10.3109/09513590.2013.777420.
28. Pasquali R., et al. Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabet Obes* 2007; 14: 6: 482–487, Rachoń 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.
29. Unluhizarci K, Karaca Z, Kelestimur F. Role of insulin and insulin resistance in androgen excess disorders. *World J Diabetes*. 2021 May 15;12(5):616–629.
30. Ковалева Ю. В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функций. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014; 14(2):43–51.
31. Волкова Н. И., Дегтярева Ю. С. Механизмы нарушения фертильности у женщин с ожирением // *Медицинский вестник Юга России* – 2020. – Т. 11. № 3. – С. 15–19.
32. Oldfield AL, Kazemi M, Lujan ME. Impact of Obesity on Anti-Müllerian Hormone (AMH) Levels in Women of Reproductive Age. *J Clin Med*. 2021 Jul 20;10(14):3192.
33. Younis, J. S., Iskander, R., Fauser, B. C. J. M., & Izhaki, I. (2020). Does an association exist between menstrual cycle length within the normal range and ovarian reserve biomarkers during the reproductive years? A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*.
34. Kudryavtseva E.V., Kurbatova N. V., Kovalev V. V., Islami D. K. Investigating genetic predisposition to premature decline in ovarian reserve. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(3):266–276.

35. Nesbit, C. B., Huang J., Bhuchitra S., et al. New perspectives on the genetic causes of diminished ovarian reserve and opportunities for genetic screening: systematic review and meta-analysis. *F&S Reviews*, 2020. 1(1), 1–15.
36. Драпкина О. М. Борьба с ожирением: «золотой стандарт» и новые горизонты // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. № 12(4). С. 450–458.
37. Nilsson-Condori, E., Hedenbro, J. L., Thurin-Kjellberg, et al. (2018). Impact of diet and bariatric surgery on anti-Müllerian hormone levels. *Human Reproduction*, 33(4), 690–693. doi:10.1093/humrep/dey032
38. Vosnakis, C., Georgopoulos, N. A., Rousso, D., et al. (2012). Diet, physical exercise and Orlistat administration increase serum Anti-Müllerian Hormone (AMH) levels in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecological Endocrinology*, 29(3), 242–245.
39. Buyukkaba M, Turgut S, Ilhan MM, et al. Anti-Mullerian Hormone Levels Increase After Bariatric Surgery in Obese Female Patients With and Without Polycystic Ovary Syndrome. *Horm Metab Res*. 2022 Mar;54(3):194–198.
40. Mutsaerts, M. A. Q., van Oers, A. M., Groen, H., Burggraaff, J. M., et al. (2016). Randomized Trial of a Lifestyle Program in Obese Infertile Women. *New England Journal of Medicine*, 374(20), 1942–1953.
41. Thomson, R. L., Buckley, J. D., Moran, L. J., et al. (2009). The effect of weight loss on anti-Müllerian hormone levels in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome and reproductive impairment. *Human Reproduction*, 24(8), 1976–1981.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

*Азизова Каринэ Валентиновна — аспирант кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой имени академика Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. <https://orcid.org/0000-0002-2462-3320>; e-mail: rika94@yandex.ru

Дора Светлана Владимировна — д.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой имени академика Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. <https://orcid.org/0000-0002-8249-6075>; e-mail: doras2001@mail.ru

Халимов Юрий Шавкатович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой имени академика Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275>; e-mail: yushkha@gmail.com

Волкова Анна Ральфовна — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой имени академика Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. eLIBRARY SPIN: 4007–1288. <https://orcid.org/0000-0002-5189-9365>; e-mail: volkovaa@mail.ru

Чебоксарова Татьяна Алексеевна — студентка 6 курса ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.; e-mail: sturovatanya@mail.ru

*Автор, ответственный за контакт с редакцией: rika94@yandex.ru

Рукопись получена 02.02.2024. Рецензия получена 04.03.2024. Принята к публикации 12.03.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

*Karine V. Azizova — postgraduate student of the Faculty Therapy Department with a course in Endocrinology and Cardiology with the Clinic named after Academician G. F. Lang FSBEI HE PSPbSMU named after I. P. Pavlova of the Russian Ministry of Health. <https://orcid.org/0000-0002-2462-3320>; e-mail: rika94@yandex.ru

Svetlana V. Dora — Doc. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with a course in Endocrinology and Cardiology with the Clinic named after Academician G. F. Lang FSBEI HE PSPbSMU named after I. P. Pavlova of the Russian Ministry of Health. <https://orcid.org/0000-0002-8249-6075>; e-mail: doras2001@mail.ru

Yuri Sh. Khalimov — Doc. Sci. (Med.), Professor, Head of the Faculty Department of Therapy with a course in Endocrinology and Cardiology with the Clinic named after Academician G. F. Lang FSBEI HE PSPbSMU named after I. P. Pavlova of the Russian Ministry of Health. <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275>; e-mail: yushkha@gmail.com

Anna R. Volkova — Doc. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy with a course in Endocrinology and Cardiology with the Clinic named after Academician G. F. Lang FSBEI HE PSPbSMU named after I. P. Pavlova of the Russian Ministry of Health. eLIBRARY SPIN: 4007–1288. <https://orcid.org/0000-0002-5189-9365>; e-mail: volkovaa@mail.ru

Tatyana A. Cheboksarova — student of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education PSPbSMU named after I. P. Pavlova of the Russian Ministry of Health; e-mail: sturovatanya@mail.ru

*Corresponding author: rika94@yandex.ru

Received 02.02.2024. Revision Received 04.03.2024 Accepted: 12.03.2024.