

**МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННЫЕ НАРУШЕНИЯ ГОНАДОТРОПНОЙ
РЕГУЛЯЦИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ОЖИРЕНИЕМ:
ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

*Алимухамедова Гулрух Айбековна - DSc, старший научный сотрудник
Республиканского специализированного научно-практического центра эндокринологии
имени академика Ё.Х. Туракулова.*

*Султонова Хуршида Таваккаловна - базовый докторант Республиканского
специализированного научно-практического центра эндокринологии имени академика
Ё.Х. Туракулова.*

Цель исследования: исследования влияние индекс массы тела на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, а также на щитовидную железу, методом сравнительного анализа.

Материалы и методы. В поперечное исследование проведенное на базе амбулаторной консультации эндокринолога были отобраны 58 женщин репродуктивного возраста, которые на тот момент не были беременны или кормили грудью. Для статистического анализа использовались непараметрические методы.

Заключение. При увеличении индекса массы тела наблюдалось нарушение гонадотропной регуляции, повышение соотношения ЛГ/ФСГ (лютеинизирующий гормон/фолликулостимулирующий гормон), снижение концентрации эстрадиола при ожирении, а также повышение уровня ТТГ (тиреотропного гормона), что указывает на нарушение фолликулогенеза и метаболизма тиреоидных гормонов.

Ключевые слова: гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось, тиреоидная ось, ожирение, бесплодие.

Tadqiqot maqsadi: semizlikning gipotalamus-gipofiz-tuxumdon va tireoid o'qlariga ta'sirini solishtirma tahlil asosida o'rganish.

Materiallar va usullar. Ambulator endokrinologik qabul bazasida o'tkazilgan kesimiy (cross-sectional) tadqiqotga homilador bo'lmagan va laktatsiya davrida bo'lmagan 58 nafar reproduktiv yoshdagi ayol kiritildi. Statistik tahlilda noparametrik usullar qo'llanildi.

Xulosa. Tana vazni indeksi ortishi bilan gonadotrop regulyatsiya buzilishi kuzatildi: LH/FSH nisbati oshdi, semizlikda estradiol darajasi pasaydi va TSH darajasi ko'tarildi, bu follikulogenezi va tireoid metabolizmi buzilganligini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: gipotalamus-gipofiz-tuxumdon o'qi, tireoid o'q, semizlik, bepushtlik.

Aim: to evaluate the impact of obesity on the hypothalamic-pituitary-ovarian and thyroid axes using comparative analysis.

Materials and methods. A cross-sectional study was conducted at an outpatient endocrinology clinic including 58 non-pregnant, non-lactating women of reproductive age. Non-parametric statistical methods were applied.

Conclusion. Increasing body mass index was associated with impaired gonadotropin regulation characterized by an elevated LH/FSH ratio, decreased estradiol levels in obesity, and increased TSH concentration, indicating disturbances in folliculogenesis and thyroid metabolism.

Keywords: hypothalamic-pituitary-ovarian axis, thyroid axis, obesity, infertility.

Согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время

каждый восьмой человек на планете страдает ожирением, а в период с 1990 по 2022 год ожирение среди детей увеличилось с 2% до 8%, а среди взрослых — с 7% до 16%[9]. Ожирение, в частности, распространяется быстрее среди женщин, чем среди мужчин, и, по данным ВОЗ, к 2025 году избыточный вес и ожирение среди женщин достигнут примерно 50%, что приведет к увеличению числа заболеваний, связанных с репродуктивным здоровьем женщин, включая синдром поликистозных яичников (СПКЯ), дисфункциональные маточные кровотечения, эндометриоз, бесплодие, патологии плода и беременности[6, 11].

Влияние ожирения на репродуктивную систему реализуется посредством комплекса взаимосвязанных механизмов. Избыточная жировая ткань приводит к усилению синтеза половых стероидов, а также к снижению уровня глобулина, связывающего половые гормоны, что в конечном итоге сопровождается повышением концентрации как эстрогенов, так и андрогенов[13].

Инсулинорезистентность, формирующаяся на фоне избыточной массы тела, непосредственно усиливает продукцию тестостерона клетками теки и повышает чувствительность фолликулов к лютеинизирующему гормону, вследствие чего развивающаяся гиперандрогения приводит к преждевременной атрезии фолликулов и ановуляции[15]. В дальнейшем это может способствовать формированию синдрома поликистозных яичников (СПКЯ)[1, 2, 4].

Прямое влияние ожирения на эндометрий и яичники подтверждено многочисленными исследованиями. Повышение уровня воспалительных медиаторов при избыточном накоплении жировой ткани приводит к нарушению децидуализации стромы эндометрия и, как следствие, к развитию эндотелиальной дисфункции[8, 14].

Одним из важных механизмов является изменение синтеза цитокинов и их центрального и периферического действия. Жировая ткань рассматривается как эндокринный орган, а синтезируемые адипоцитами цитокины получили название адипокинов. Лептин играет значимую роль в нормальном половом развитии и инициации пубертата[7], однако избыток жировой ткани сопровождается повышением его уровня и формированием лептинорезистентности[5]. Другим важным адипокином является аспросин: при ожирении отмечается увеличение его концентрации и ассоциация с бесплодием, однако механизмы данного влияния остаются недостаточно изученными[3, 10, 12].

Таким образом, ожирение и его воздействие на репродуктивную систему представляют собой сложный многофакторный процесс, требующий дальнейшего углублённого изучения.

Цель: Исследовать взаимосвязь индекса массы тела на регуляцию гонадотропных гормонов у женщин репродуктивного возраста, а также на влияние на синтез периферических гормонов и на тиреоидную ось.

Материалы и методы. Исследование выполнено в формате одноцентрового поперечного (cross-sectional) аналитического исследования на базе амбулаторного эндокринологического приёма. В исследование были включены 58 женщин репродуктивного возраста, обследованных в плановом порядке. Все пациентки на момент обследования не были беременными и не находились в периоде лактации.

Критерии включения: женщины репродуктивного возраста, наличие антропометрических данных (масса тела, рост, индекс массы тела), наличие лабораторных показателей ФСГ и ЛГ

Критерии исключения: беременность и лактация, острые воспалительные заболевания, тяжёлые соматические заболевания в стадии декомпенсации, онкологические заболевания

Антропометрическое обследование

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле:

$ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$

Пациентки были распределены на группы (Таблица №1):

нормальная масса тела — 18,5–24,9 кг/м² избыточная масса тела — 25,0–29,9 кг/м² ожирение — ≥ 30 кг/м²

Таблица №1.

Распределены пациентов на группы по ИМТ.

Группа	ИМТ (индекс массы тела)	Число пациентов (n)
Нормальная масса тела	18–24.9	19
Избыточная масса тела	25.0–29.9	9
Ожирение	≥ 30	30

Из числа пациентов 19 (32,8 %) с нормальной массой тела, 9 (15,5%) — с избыточной массой тела и 30 (51,7%) — с ожирением.

Гормональные исследования

В сыворотке крови определялись уровни: фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) лютеинизирующего гормона (ЛГ), отношение ЛГ/ФСГ, эстрадиола, тиреотропного гормона (ТТГ)

Для уменьшения физиологических колебаний гонадотропинов основной сравнительный анализ проводился у пациенток фолликулярной фазы менструального цикла.

Пациентки овуляторной и лютеиновой фаз анализировались отдельно, а пациентки с аменореей рассматривались как самостоятельная клиническая подгруппа.

Статистическая обработка

Статистическая обработка данных проводилась с использованием непараметрических методов анализа.

Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного интервала

— Me (Q1–Q3).

Сравнение независимых групп выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Корреляционные взаимосвязи оценивались методом Спирмена.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Полученные результаты и обсуждения

При сравнении гонадотропных показателей выявлено изменение их соотношения в зависимости от массы тела (Таблица №2). У пациенток с избыточной массой тела отмечалось повышение медианного отношения ЛГ/ФСГ по сравнению с группой нормальной массы тела, что указывает на относительное преобладание секреции лютеинизирующего гормона. В группе ожирения отношение ЛГ/ФСГ оставалось повышенным, однако менее выраженным, что может отражать переход от нейроэндокринных нарушений к метаболически обусловленной дисфункции яичников. Абсолютные значения ФСГ демонстрировали тенденцию к постепенному увеличению по мере роста ИМТ.

Таблица №2.

Сравнение концентрации гонадотропных гормонов

Группа	ЛГ (median)	ФСГ (median)	ЛГ/ФСГ (median)
Нормальная масса тела	8.1	5.4	1.28
Избыточная масса тела	7.45	5.6	1.62
Ожирение	7.46	5.88	1.34

ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ/ФСГ — отношение лютеинизирующего гормона фолликулостимулирующему гормону.

Показатели представлены в виде медианы (Me).

У пациенток с ожирением отмечено снижение медианного уровня эстрадиола, что может свидетельствовать о нарушении селекции доминантного фолликула и замедлении фолликулогенеза (Рисунок №1). Известно, что при избытке жировой ткани происходит периферическая ароматизация андрогенов, однако при метаболических нарушениях формируется относительная функциональная гипоестрогения на уровне яичника.

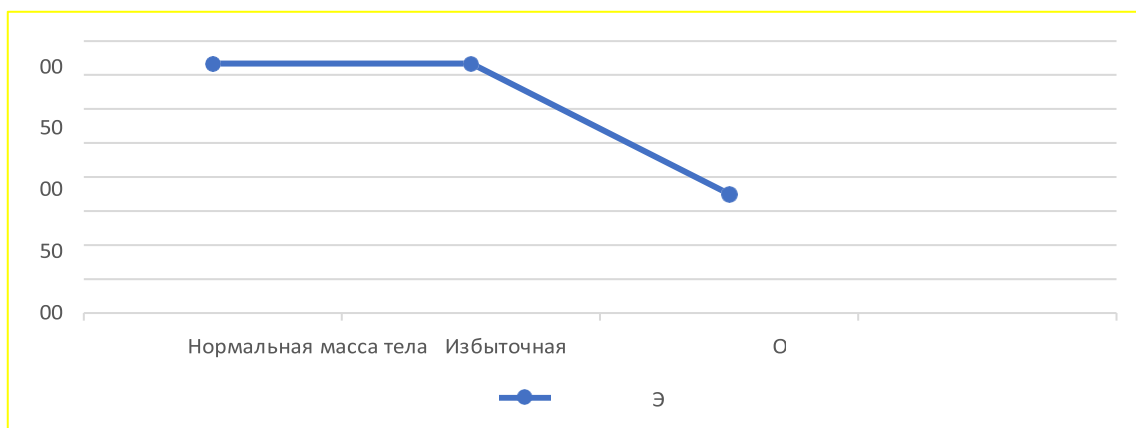


Рисунок №1. Изменение концентрации эстрадиола в зависимости от весовых групп

Одновременно с этим выявлено повышение уровня тиреотропного гормона у пациенток с ожирением (Рисунок №2). Данный факт указывает на формирование тиреометаболических изменений, характерных для избыточной массы тела. Повышение ТТГ может приводить к дополнительному угнетению овуляции за счёт влияния на стероидогенез в яичниках и чувствительность рецепторов гонадотропинов.

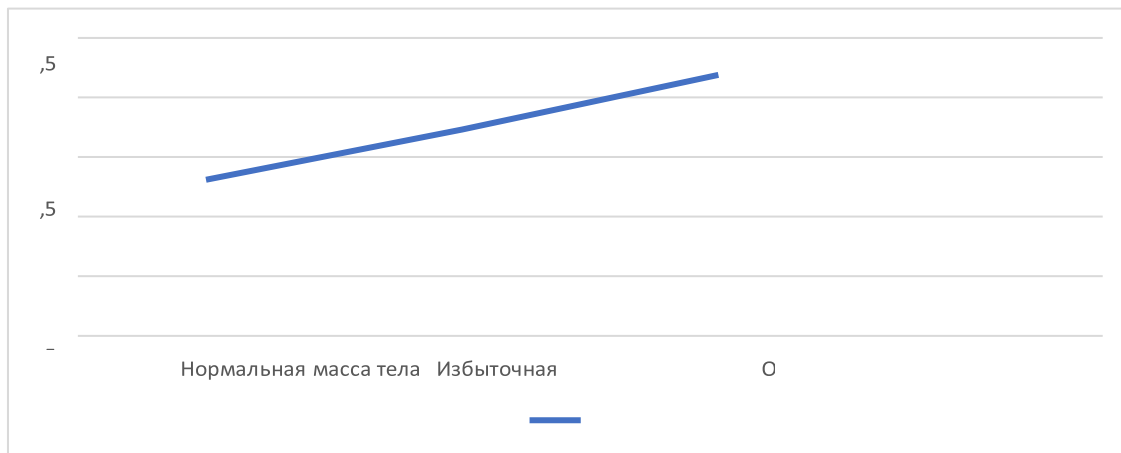


Рисунок №2. Изменение концентрации ТТГ в зависимости от весовых групп

Полученные данные демонстрируют, что увеличение индекса массы тела у женщин репродуктивного возраста сопровождается комплексными нейроэндокринными изменениями, затрагивающими гипоталамо-гипофизарно-яичниковую и тиреоидную оси регуляции. Наиболее ранним проявлением выявлено изменение соотношения ЛГ/ФСГ, преимущественно у пациенток с избыточной массой тела. Данный факт отражает нарушение импульсной секреции гонадолиберина гипоталамуса, приводящее к относительному преобладанию секреции лютеинизирующего гормона. Подобные изменения описываются как начальный нейроэндокринный этап формирования овариальной дисфункции.

При дальнейшем увеличении массы тела характер нарушений меняется: у пациенток с ожирением отмечено снижение концентрации эстрадиола. Несмотря на известную периферическую ароматизацию андрогенов в жировой ткани, полученные данные свидетельствуют о формировании функциональной гипоестрогении на уровне яичника. Вероятно, это связано с нарушением селекции доминантного фолликула и снижением чувствительности гранулёзных клеток к гонадотропинам, что приводит к неполноценному фолликулогенезу.

Дополнительно выявлено повышение уровня тиреотропного гормона по мере увеличения индекса массы тела. Это может отражать формирование тиреометаболических изменений, характерных для инсулинорезистентности и лептин-опосредованного влияния жировой ткани на гипоталамус. Повышение ТТГ способно усиливать репродуктивные нарушения за счёт влияния на стероидогенез в яичниках и регуляцию овуляции.

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что репродуктивные нарушения при ожирении носят поэтапный характер: от нейроэндокринной дисрегуляции к метаболическому поражению яичников. Выявленные изменения могут рассматриваться как ранние лабораторные маркеры формирования бесплодия у женщин с повышенной массой тела.

Заключение

1. У женщин репродуктивного возраста с увеличением индекса массы тела отмечается нарушение гонадотропной регуляции, проявляющееся повышением отношения ЛГ/ФСГ преимущественно при избыточной массе тела.

2. Ожирение сопровождается снижением концентрации эстрадиола, что свидетельствует о нарушении фолликулогенеза и селекции доминантного фолликула.

3. Повышение уровня тиреотропного гормона при увеличении массы тела указывает на вовлечение тиреоидной оси в формирование репродуктивной дисфункции.

4. Изменения гормонального профиля могут рассматриваться как ранние лабораторные маркеры риска бесплодия у женщин с повышенной массой тела.

Литература

1. Кадаган Д., Хан Р., Амер С. Чувствительность тека-клеток к лютеинизирующему гормону и инсулину при синдроме поликистозных яичников // Репродуктивная биология. 2016. Т. 16, № 1. С. 53–60. DOI: 10.1016/j.repbio.2015.12.006
2. Де Лео В., Музаккио М.К., Каппелли В., Массаро М.Г., Морганте Г., Петраглия Ф. Генетические, гормональные и метаболические аспекты синдрома поликистозных яичников: обновление // Репродуктивная биология и эндокринология. 2016. Т. 14, № 1. С. 38. DOI: 10.1186/s12958-016-0173-x
3. Дериджи М.К., Йылдырым Э. Сравнительный анализ уровней афамин, аспросина и пентраксина-3 у женщин с СПКЯ и при необъяснимом бесплодии // Медицинский научный мониторинг. 2025. Т. 31. e947895. DOI: 10.12659/MSM.947895
4. Эль Хайек С., Битар Л., Хамдар Л.Х., Мирза Ф.Г., Дауд Г. Синдром поликистозных яичников: современный обзор // Фронтиры физиологии. 2016. Т. 7. С. 124. DOI: 10.3389/fphys.2016.00124
5. Элиас К.Ф., Пурохит Д. Сигнальные пути лептина и нейронные сети в пубертате и фертильности // Клеточная и молекулярная биология жизни. 2013. Т. 70, № 5. С. 841–862. DOI: 10.1007/s00018-012-1095-1
6. Фичман В., Коста Р.С.С.Д., Миглиоли Т.К., Маринейро Л.П.Ф. Связь ожирения и ановуляторного бесплодия // Эйнштейн (Сан-Паулу). 2020. Т. 18. eAO5150. DOI: 10.31744/einstein_journal/2020AO5150
7. Фриш Р.Е. Жировая масса, менархе и женская фертильность // Перспективы биологии и медицины. 1985. Т. 28, № 4. С. 611–633. DOI: 10.1353/pbm.1985.0010
8. Хилл М.Дж., Уехара К.Ф., Хаширо Г.М., Фраттарелли Дж.Л. Значение уровней лептина в сыворотке и фолликулярной жидкости, эстрадиола и прогестерона при цикле ЭКО // Журнал вспомогательных репродуктивных технологий и генетики. 2007. Т. 24, № 5. С. 183–188. DOI: 10.1007/s10815-007-9106-0
9. Всемирная организация здравоохранения. Ожирение и избыточная масса тела. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
10. Ли С., Ляо М., Шэнь Р., Чжан Л., Ху Х., У Ц., Ван С., Цюй Х., Го С., Лун М., Чжэн Х. Уровни аспросина плазмы связаны с метаболизмом глюкозы, липидов и половыми гормонами у женщин с метаболическими заболеваниями // Медиаторы воспаления. 2018. ID 7375294. DOI: 10.1155/2018/7375294
11. Маринелли С., Наполетано Г., Страккаморе М., Базиле Г. Женское ожирение и бесплодие: исходы и рекомендации регуляторов // Акта биомедика. 2022. Т. 93, № 4. e2022278. DOI: 10.23750/abm.v93i4.13466
12. Мазур-Бялы А.И. Аспросин — индуцируемый голоданием глюкогенный и орексигенный адипокин как перспективный фактор лечения ожирения, диабета или бесплодия? Обзор литературы // Нутриенты. 2021. Т. 13, № 2. С. 620. DOI: 10.3390/nu13020620
13. Маккартни К.Р., Бланк С.К., Прендергаст К.А., Чхабра С., Иглсон С.А., Хелм К.Д., Ю Р., Чанг Р.Дж., Фостер К.М., Каприо С., Маршалл Дж.С. Ожирение и изменения половых стероидов в пубертате: выраженная гиперандрогения у девочек с ожирением // Журнал клинической эндокринологии и метаболизма. 2007. Т. 92, № 2. С. 430–436. DOI: 10.1210/jc.2006-2002
14. Паломба С., де Вильде М.А., Фалбо А., Костер М.П., Ла Сала Г.Б., Фаузер Б.К. Осложнения беременности у женщин с синдромом поликистозных яичников // Обновления репродукции человека. 2015. Т. 21, № 5. С. 575–592. DOI:

10.1093/humupd/dmv029

15. Порецки Л., Каталдо Н.А., Розенвакс З., Джудиче Л.К. Инсулин-связанная регуляторная система яичников в норме и патологии // Эндокринные обзоры. 1999. Т. 20, № 4. С. 535–582. DOI: 10.1210/edrv.20.4.0374