

УДК 612.018:616.1-098

ВЛИЯНИЕ ЛЕПТИНА И АДИПОНЕКТИНА НА НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН ПРИ ОЖИРЕНИИ

Бикмеева А.А., Карягина Н.Т.*ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, e-mail: lika.bm@mail.ru*

В работе рассматриваются биохимические механизмы роли лептина и адипонектина в нарушении репродуктивной функции у женщин при ожирении по данным научной литературы. Обосновывается важность изучения ожирения как серьезной проблемы современного здравоохранения. Отмечается, что избыточная масса тела снижает продолжительность жизни и влияет на развитие различных заболеваний, в том числе гинекологических и онкологических. Также принимаются во внимание различные патологические симптомы и синдромы, возникающие при избыточной массе тела, такие как инсулинорезистентность, лептинорезистентность, метаболический синдром, синдром гиперандрогении и синдром поликистозных яичников. Показана их связь с данными адипокинами: посредством лептина и адипонектина ожирение и инсулинорезистентность становятся факторами нарушений половой и репродуктивной функций у женщин и развития злокачественных новообразований.

Ключевые слова: ожирение, лептин, адипонектин, нарушение репродуктивной функции.

EFFECT OF LEPTIN AND ADIPONEKTIN ON THE DISTURBANCE OF REPRODUCTIVE FUNCTION IN WOMEN WITH OBESITY

Bikmeeva A.A., Karyagina N.T.*Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: lika.bm@mail.ru*

The work deals with biochemical mechanisms of the role of leptin and adiponectin in the violation of reproductive function in women with obesity according to scientific literature. The importance of studying obesity as a serious problem of modern public health is grounded. It is noted that overweight reduces life expectancy and affects the development of various diseases, including gynecological and oncological diseases. Other pathological symptoms and syndromes resulting from excessive body weight, such as insulin resistance, leptin resistance, metabolic syndrome, hyperandrogenism syndrome and polycystic ovary syndrome are also taken into account. Their connection with present adipokines is thus shown in that way: by means of leptin and adiponectin obesity and insulin resistance become cause disorders in sexual and reproductive functions of women and growth of malignant neoplasms.

Keywords: obesity, leptin, adiponectin, disturbance of reproductive function.

В настоящее время ожирение является серьезной проблемой здравоохранения во всех странах из-за его распространения и развития существенных последствий для здоровья, связанных с высокой заболеваемостью и смертностью. Некоторые специалисты говорят о существовании эпидемии ожирения [13].

Увеличение доли людей с избыточной массой тела и ожирением наблюдается повсеместно и затрагивает в том числе, женщин репродуктивного возраста. Около 30% женщин детородного возраста страдают ожирением, и еще около 25% женщин данной группы имеют избыточную массу тела [13].

Занимая одно из первых мест среди обманных нарушений, ожирение приводит к серьезным осложнениям, в том числе - нарушению полового созревания подростков, особенно девочек и, в дальнейшем, к нарушению репродуктивной функции у женщин [13].

В организме человека ожирение нарушает деятельность практически всех органов и систем, приводя к развитию большого числа различных заболеваний и патологических

симптомов, в особенности к некоторым онкологическим заболеваниям (у женщин — рак эндометрия, шейки матки, яичников, молочных желез, у мужчин — рак предстательной железы; рак прямой кишки у лиц обоего пола) [20].

Также у женщин могут наблюдаться нарушения менструального цикла, бесплодие, развитие гиперпластических процессов эндометрия. Преобладающим типом нарушения менструальной функции является олигоменорея. А при наступлении беременности могут возникнуть такие состояния как труднокорректируемый сахарный диабет, задержка внутриутробного развития плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, высокая вероятность кесарева сечения, родовой травматизм матери и новорожденного, мертворождение, повышенная материнская смертность, риск развития метаболических расстройств у ребенка в будущем [7,10,16].

Основная причина избыточного веса — избыточное количество жировой ткани в организме. Жировая ткань играет важнейшую

роль в регуляции энергетического гомеостаза, чувствительности к инсулину метаболизма глюкозы и липидов через секрецию протеинов и гормонов [4].

Лептин — гормон пептидной природы, состоящий из 167 аминокислотных остатков, синтезируется адипоцитами пропорционально массе жировой ткани. Лептин снижает потребность организма в пище, оказывая воздействие на центр насыщения (вентромедиальное ядро гипоталамуса). По данным последних исследований он регулирует гомеостаз жирных кислот, предохраняя ткани от эктопического накопления липидов (липотоксикоза) [14].

Предполагается, что функция лептина в регуляции энергетического баланса как сигнала «адиности» направлена в большей степени на предотвращение снижения энергетических запасов в организме, чем их увеличения, и таким образом предотвращение развития ожирения. У большинства лиц с ожирением имеется повышенный уровень лептина в крови и лептинорезистентность [4].

В настоящее время сформулировано понятие лептинорезистентности, причины которой до конца не изучены [14]. При лептинорезистентности активируется перекисное окисление свободных жирных кислот, что может стимулировать развитие липотоксических нарушений: развитие инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса [17, 23].

Вследствие лептинорезистентности и гиперлептинемии возникают нарушения менструального цикла, процессов стероидогенеза в гранулезных и тека-клетках яичников, ановуляции, активности системы гипоталамус-гипофиз-яичники [19].

В организме женщин лептин может напрямую влиять на репродуктивную функцию. Гормон выступает в качестве индикатора нутриционного статуса, имеющего значение для зачатия и успешного протекания беременности [16].

У женщин с дефицитом лептина его экзогенное введение приводит к увеличению концентраций гонадотропинов и эстрадиола. Секреция лютеинизирующего гормона зависит от уровня лептина и снижается при длительном голодании [12]. В периферических тканях лептин экспрессируется в клетках теки, гранулезы, маточных труб и эндометрия. Также было показано, что лептин усиливает эффекты гонадотропинов, инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 на стероидогенез в тканях яичника и созревание ооцитов [22].

Низкий уровень другого адипокина - адипонектина в плазме крови предшествует возникновению инсулинорезистентности. Адипонектин регулирует выработку гормонов и экспрессию генов в соматотрофах и гонадотрофах гипофиза, ингибируя секрецию лютеинизирующего гормона, но не оказывает влияния на концентрации фолликулостимулирующего гормона [12].

В подавляющем большинстве случаев ожирение сочетается с инсулинорезистентностью, артериальная гипертензия и дислипидемией, составляя так называемый метаболический синдром [9].

Адипонектин увеличивает чувствительность тканей к инсулину, а протеины, синтезируемые адипоцитами, принимают участие в развитии инсулинорезистентности. В основе развития и прогрессирования метаболического синдрома лежит продукция жировой тканью биологически активных веществ, которые приводят к его проявлениям и инициируют процессы воспаления и тромбоза [5,2,15].

Инсулинорезистентность и ассоциированная с ней гиперинсулинемия являются еще одной особенностью ожирения, которая может привести к недостаточности репродуктивной функции. Механизмы влияния указанных факторов на репродуктивную функцию изучены недостаточно, однако предполагается, что ведущая роль также принадлежит адипоцитам и нарушению их функционального состояния [16, 19].

Одним из основных последствий инсулинорезистентности и гиперинсулинемии является гиперандрогения, возникающая в результате нарушения функции яичников или других органов. Синдром гиперандрогении представляет состояние, обусловленное действием избыточной секреции андрогенов на органы и ткани-мишени, и является актуальной проблемой в эндокринной гинекологии. Особая значимость этой патологии обусловлена нарушением репродуктивной функции большинства больных и онкологическими аспектами [1,8].

На уровне яичников гиперинсулинемия приводит к увеличению синтеза андрогенов: происходит стимуляция стероидогенеза в гранулезных и тека-клетках, увеличивается чувствительность клеток-гонадотрофов гипофиза к гонадотропин-релизинг-гормону гипоталамуса, что опосредованно активизирует стероидогенез в яичниках. Результатом этих процессов является гиперандрогения, оказывающая негативные эффекты на процессы фолликулогенеза.

С другой стороны, периферическая конверсия избытка андрогенов в эстрогены в жировой ткани обуславливает развитие гиперэстрогении, что приводит к ингибированию нормальной секреции гонадотропинов и, как следствие, нарушению регуляции овуляторной функции яичников [19].

Существует гипотеза о важной роли ожирения и гиперинсулинемии в патогенезе синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) у людей с синдромом инсулинорезистентности. Однако гиперинсулинемия отмечается и у женщин без ожирения, поэтому избыточная масса тела может быть лишь фактором, способствующим развитию инсулинорезистентности при данном синдроме [3].

Клиницисты обратили внимание на частое сочетание гиперандрогении и инсулинорезистентности при СПКЯ. Инсулинорезистентность - снижение реакции инсулинчувствительных тканей на инсулин, несмотря на его достаточную концентрацию в организме. В дальнейшем инсулинорезистентность приводит к хронической компенсаторной гиперинсулинемии, которая, в свою очередь, является важным звеном патогенеза гиперандрогении [3].

Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность присущи многим типам ожирения и, являясь важным элементом метаболического синдрома, могут приводить к развитию злокачественных новообразований. Пока еще не очень многочисленные проспективные исследования подтверждают, что повышенная секреция инсулина и С-пептида, увеличение индекса инсулинорезистентности (например, НОМА-R), в том числе, когда они ассоциированы с ожирением, могут в действительности повышать риск возникновения опухолей [18, 21].

Поскольку нарушение пищевого поведения является важнейшей причиной нарушения баланса между поступлением энергии с пищей и энергетическими затратами организма, приводящего к ожирению. В профилактике нарушений репродуктивной системы у людей с избытком массы тела важно обеспечить информированность населения в отношении приема пищи, особенно беспорядочного пищевого поведения [6, 11].

Заключение

Лептинорезистентность и гиперлептинемия являются следствием ожирения и вызывают нарушения менструального цикла, ановуляции, процессов стероидогенеза в гранулезных и тека-клетках яичников, а также активности системы гипоталамус-гипофиз-яичники. Леп-

тинорезистентность может индуцировать развитие липотоксических нарушений.

Адипокины (лептин и адипонектин) могут служить связующим звеном, посредством которого ожирение и инсулинорезистентность становятся факторами нарушений половой и репродуктивной функций у женщин и развития онкологических заболеваний.

Одним из аспектов профилактики нарушений репродуктивной системы у людей с избытком массы тела должно быть обеспечение информированности населения в отношении приема пищи, особенно беспорядочного пищевого поведения.

Список литературы

1. Абдурахманова Р.А. Особенности течения беременности и родов у женщин с гиперандрогенией / Р.А. Абдурахманова, С.А.Омаров // Материалы II Российского форума "Мать и дитя". - М. -2000. - С.6.
2. Вербовой А.Ф. Адипокины, и сердечно-сосудистая система / А.Ф. Вербовой, Е.В. Митрошина // Эндокринология. Новости, мнения, обучение. - 2014. - М.2. - С. 5-7.
3. Гуриев Т.Д. Синдром поликистозных яичников / Т.Д. Гуриев // Акушерство. Гинекология. Репродукция. - 2010. - Т.4. - №2. - С.10-15.
4. Дедов И.И., Жировая ткань как эндокринный орган / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутирова // Ожирение и метаболизм / Федеральное государственное бюджетное учреждение Эндокринологический научный центр Министерства здравоохранения Российской Федерации. - 2017. -Т.1. - С.6-13.
5. Заваражных Л.А. Значение психологических характеристик пациента для эффективного лечения метаболического синдрома / Л.А. Заваражных, Е.Н. Смирнова // Клиническая. - 2011. -Т.5. - С. 49-55.
6. Камаева И. А. Ожирение как причина нарушения репродуктивной функции / И.А. Камаева, Д.С. Павлов, А.С. Казьмин // Молодой ученый - 2016 - №26.2 - С. 18-20.
7. Ковалева О.В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функции. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2014. - Т. 14. - №. 2. - С. 43-51.
8. Ляшко Е.С. Влияние гиперандрогении на репродуктивную функцию женщины / Е.С. Ляшко // Мед. Помощь. - 2000. - С. 22-25.
9. Метаболический синдром: новые аспекты старой проблемы / Ю. А. Васюк [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2007. - Т. 13. - № 2 - С. 19-24.
10. Негруша Н.А. Метаболический синдром у беременных: особенности течения, диагностики, лечения и профилактики: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.04, 14.01.01. - СПб, 2015. - 42 с.
11. Проект рекомендаций экспертного комитета Российской ассоциации эндокринологов. Диагностика и лечение ожирения у взрослых // Ожирение и метаболизм. - 2010. - №1. - С.76-81.
12. Adiponectin and Reproduction / E.D. Santos [et al.] // Vitam Horm. - 2012. - Vol. 90. - Pp. 187-209.
13. Downsizing pregnancy complications: a study of paired pregnancy outcomes before and after bariatric surgery / B. Arichna Tamir [et al.] // Surgery for Obesity and Related Diseases. - 2012. - Vol. 8. - 1. 4. - Pp. 434-439.
14. Fruhbeck G. Leptin: physiology and pathophysiology/ G. Fruhbeck, S. A. Jebb, A. M. Prentice // Clin. Physiol - 1998 - Vol. 18 - Pp. 399-419.

15. Galic S. Adipose tissue as endocrine an organ / S. Galic, J.S. Oakhill, G.R. Steinberg // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2010. – Vol. 316. – I. 2. – Pp. 129-139.
16. Galliano D. Female obesity: short- and long-term consequences on the offspring / D. Galliano, J. Bellver // *Gynecological Endocrinology*. – 2013. – Vol. 29. – I.3. – Pp. 565-576.
17. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults / J. Chen, P. Munter, Lee L. Hamm [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2003.—Vol. 14.—Pp. 469-477.
18. Interindividual variation in human posture allocation: possible role in human obesity / J.A. Levine [et al.] // *Science*. – 2005. – Vol. 307.
19. Medical and surgical interventions to improve outcomes in obese women planning for pregnancy / A. Sharma // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2015. – Vol. 29. – I. 4. – Pp. 565-576.
20. Obesity as a disease: a white paper on evidence and arguments commissioned by the Council of the Obesity Society / D.B. Allison [et al.] // *Obesity*. – 2008. – Vol. 16. – I.6. – Pp. 1161-1177.
21. Rose D.P. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer / D.P. Rose, D. Komninou, G.D. Stephenson // *Obes. Rev.* – 2004. – Vol. 5. – № 3. – Pp. 153-165.
22. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: A narrative review / K. Michalakis [et al.] // *Metabolism*. – 2013. – Vol. 62. – I. 4. – Pp. 457-478.
23. Thompson J. In Utero Origins of Adult Insulin Resistance Vascular and Dysfunction / J. Thompson, T. Regnault // *Seminars in Reproductive Medicine*. – 2011. – Vol. 29. – I. 3. – Pp. 211-224.