

УДК 618.11-008.64-056.25:613.25

DOI: 10.17816/JOWD65556-63

РОЛЬ ГИПЕРЛЕПТИНЕМИИ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ГИПЕРЭСТРОГЕНЕМИИ В РАЗВИТИИ ОВАРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

© Е.М. Рязанцева¹, В.В. Потин², М.А. Тарасова², Е.В. Мишарина²¹ФФГБУ «Консультативно-диагностический центр с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Санкт-Петербург;²ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 05.09.2016

Принята к печати: 17.10.2016

■ **Актуальность.** Более чем у 30 % женщин репродуктивного возраста с ожирением наблюдается недостаточность яичников. Сведения о роли лептина и инсулинорезистентности в патогенезе овариальной недостаточности при ожирении противоречивы и требуют уточнения. **Цель работы:** изучение роли гиперлептинемии, инсулинорезистентности и гиперэстрогенемии в патогенезе недостаточности яичников при ожирении. **Материалы и методы.** Исследовано 50 женщин репродуктивного возраста с ИМТ более 25,6 кг/м². Контрольную группу составили 10 здоровых женщин репродуктивного возраста. Обследование включало определение в крови лептина, гонадотропинов, пролактина, инсулина и половых стероидных гормонов иммуноферментным методом, исследование глюкозы натощак и при проведении глюкозотолерантного теста, эхографию органов малого таза и двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию по программе «все тело». **Результаты.** Овариальная недостаточность была выявлена у 36 из 50 женщин. Наличие и выраженность овариальной недостаточности не зависели от уровня лептина в крови и инсулинорезистентности. Выявлена корреляция между уровнем эстрадиола и наличием и выраженностью овариальной недостаточности. **Заключение.** Полученные результаты не позволяют считать гиперлептинемию и инсулинорезистентность центральными звеньями патогенеза нарушения функции яичников при алиментарном ожирении. Наиболее вероятной причиной ановуляции можно считать гиперэстрогенемию, развивающуюся в результате повышенной конверсии андрогенов в эстрогены в жировой ткани и в яичниках.

■ **Ключевые слова:** ожирение; недостаточность яичников; лептин; инсулинорезистентность; эстрадиол.

ROLE HYPERLEPTINEMIA, INSULIN RESISTANCE AND HYPERESTROGENEMIA IN THE DEVELOPMENT OF OVARIAN FAILURE IN WOMEN WITH OBESITY

© Е.М. Ryazantseva¹, V.V. Potin², M.A. Tarasova², E.V. Misharina²¹Federal State Establishment Clinical Diagnostic Medical Center, Saint Petersburg, Russia;²FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016;65(5):56-63

Received: 05.09.2016

Accepted: 17.10.2016

■ **Actuality of the study.** Ovarian insufficiency is present in more than 30% of reproductive age women. The role of leptin and insulin resistance in the pathogenesis of ovarian insufficiency is not yet established and has to be clarified. **The aim of the study** to investigate the role of hyperleptinemia, insulin resistance and hyperestrogenemia in the pathogenesis of ovarian insufficiency in obesity. **Materials and methods.** Fifty reproductive age women with BMI > 25,6 kg/m² were studied. Ten healthy reproductive age women were included as controls. The plasma level of leptin, gonadotropins, prolactin, insulin and sex steroid hormones assayed by immunoenzyme analysis, morning fasting blood glucose and the glucose level after glucose tolerance test, pelvic echography, "whole body" program of dual x-ray absorptiometry were studied in both patients and controls. **Results.** Thirty-six out of 50 women had signs of ovarian insufficiency. The presence and severity of ovarian insufficiency did not correlate with the level of leptin in blood or with insulin resistance. The positive correlation between oestradiol level and both presence and severity of ovarian insufficiency could be demonstrated. **Conclusion.** The results of our study do not support the hyperleptinemia and insulin resistance as the main

cause of ovarian insufficiency in alimentary obesity. The most potential reason of anovulation in these women could be hyperoestrogenia due to increased conversion of androgens into oestrogenes in fat tissues and ovaria.

■ **Keywords:** obesity; ovarian insufficiency; leptin; insulin resistance; estradiol.

В последние десятилетия отмечен стремительный рост заболеваемости ожирением во всем мире. В 2000 году ожирение было охарактеризовано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как неинфекционная эпидемия. Согласно информационному бюллетеню ВОЗ [1] от января 2015 года, с 1980 года число лиц в мире, страдающих ожирением, более чем удвоилось. По данным ВОЗ за 2014 год, более 1,9 миллиарда (39 %) взрослых людей в возрасте 18 лет и старше имеют избыточный вес, из них свыше 600 миллионов (13 %) страдают ожирением. По предварительным данным, в России 30 % трудоспособного населения имеют избыточную массу тела и 25 % ожирение, причем среди женщин частота ожирения колеблется от 30 до 40 % [2]. В США ожирение имеют от 33 до 50 % женщин, 8 % женщин репродуктивного возраста страдает от экстремального ожирения [3, 4].

У больных с ожирением повышается риск развития многих заболеваний: чаще отмечаются нарушения жирового обмена, увеличивается риск развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, холецистита, остеоартрита. У женщин с ожирением увеличивается риск развития рака молочных желез и эндометрия.

Ожирение часто сочетается с гормональной недостаточностью яичников. Показано, что у 45 % женщин с выраженным ожирением развиваются нарушения репродуктивной функции [5, 6]. У женщин с ожирением в 2–5 раз чаще возникают различные формы нарушений менструального цикла, повышается частота маточных кровотечений и патологии эндометрия. Частота бесплодия у женщин с ожирением составляет 33,6 %, тогда как у женщин с нормальным весом она не превышает 19 % [7, 8]. Причинная роль ожирения в патогенезе нарушений функции репродуктивной системы подтверждается восстановлением овуляторного менструального цикла после снижения или нормализации массы тела [9–12]. Важную роль в патогенезе гормональной недостаточности яичников играет сама жировая ткань. У девочек возраст менархе совпадает с увеличением массы тела в среднем до 47 кг. Наибольшее значение для начала пубертатного периода имеет не столько масса тела, сколько количество жи-

ровой клетчатки и ее соотношение с массой тела. У девочек в раннем пубертатном периоде происходит значительное увеличение жировой ткани, в среднем на 10 кг (120 %), тогда как вся масса тела увеличивается только на 44 % [13].

Увеличение массы жировой ткани приводит к усилению периферической конверсии андрогенов в эстрогены, которая происходит при участии фермента ароматазы. У женщин с ожирением ароматазная активность в несколько раз выше, чем у женщин без ожирения. Соотношение эстрон/андростендион, отражающее ароматазную активность, у здоровых женщин составляет 33 и возрастает при ожирении до 50. Эстрадиол стимулирует репликацию адипоцитов-предшественников и тем самым увеличивает синтез эстрогенов. Повышенное содержание эстрогена в крови больных с ожирением подтверждает предположение о том, что гиперэстрогения является одной из причин ановуляции у женщин с избыточной массой тела. Гиперэстрогения сенситизирует гонадотрофы гипофиза к эндогенному гонадотропин-рилизинг-гормону гипоталамуса. Снижается пороговый уровень эстрогенов, необходимый для овуляторного подъема ЛГ, в физиологических условиях происходящий при достижении фолликулом определенной степени зрелости. Гиперстимуляция незрелых фолликулов, вероятно, лежит в основе их кистозного перерождения [9].

Под термином «инсулинорезистентность» принято понимать снижение чувствительности тканей к инсулину, приводящее к хронической компенсаторной гиперинсулинемии. Инсулинорезистентность выявляется у больных с гиноидным типом ожирения в 32 %, у больных с андроидным типом в 88 % случаев. Инсулин и инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1), действуя синергично с ФСГ, стимулируют ароматазную активность в культуре клеток гранулезы и тем самым увеличивают синтез эстрадиола в яичниках [14]. Гиперинсулинемия повышает чувствительность яичников к ЛГ, вызывая лютеинизацию мелких фолликулов. Это приводит к остановке роста антральных фолликулов и их атрезии. Инсулин также способен подавлять продукцию глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ), что приводит к повышению уровня свободных

андрогенов в крови, способствующих поликистозным изменениям в яичниках [7].

Известно, что при ожирении имеется гиперлептинемия. Выявлена прямая зависимость между уровнем лептина в крови и степенью инсулинорезистентности. Лептин является связующим звеном между адипоцитами и бета-клетками поджелудочной железы и стимулирует секрецию инсулина при снижении чувствительности к нему [15]. Лептин оказывает действие на множество метаболических процессов (участвует в регуляции гемопоэза, ангиогенеза, апоптоза адипоцитов, регулирует энергетический гомеостаз) [16]. Уровень лептина у здоровых детей в препубертатном периоде повышается параллельно увеличению массы тела, достигая своего максимума с началом полового созревания. Таким образом, возможно, лептину принадлежит роль пускового фактора, инициирующего половое созревание. Уровень лептина в крови больных положительно коррелирует с массой тела [17–19]. Данные о роли лептина в патогенезе недостаточности яичников у больных с ожирением противоречивы. В норме в лютеиновую фазу цикла уровень лептина в крови в 1,5 раза выше, чем в фолликулярную, и в течение цикла он коррелирует с уровнем прогестерона в крови. Повышенные значения лептина у больных с ожирением связывают с развитием ановуляции [17, 20]. Другие авторы [19] не находят зависимости между уровнем лептина в крови и выраженностью овариальной недостаточности. По данным ряда авторов [18–24], лептину принадлежит важная роль в патогенезе синдрома поликистозных яичников (СПЯ), найдена прямая связь лептина с уровнем тестостерона и эстрадиола в сыворотке крови.

Цель настоящего исследования состояла в изучении роли гиперэстрогемии, гиперлептинемии и инсулинорезистентности в патогенезе овариальной недостаточности у женщин репродуктивного возраста при алиментарном ожирении.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 50 женщин с алиментарным ожирением (основная группа) и 10 здоровых женщин репродуктивного возраста с полноценным овуляторным циклом (контрольная группа). По данным анамнеза средний возраст менархе у женщин основной группы составил $12,7 \pm 1,1$ года. В основной группе регулярный менструальный цикл имели 28 женщин, опсоменорею — 20, аменорею — две женщины. Признаков андрогензависимой

дерматии у женщин основной группы выявлено не было.

Критериями включения в основную группу являлись:

- возраст женщин от 18 до 40 лет;
- отсутствие беременности;
- индекс массы тела более 25 кг/м^2 ;
- согласие и желание женщин выполнять рекомендации врача.

Критериями исключения из основной группы были:

- сахарный диабет 1-го и 2-го типов;
- опухоли гипофиза;
- гипогонадотропный гипогонадизм;
- СПЯ;
- врожденная гиперплазия коры надпочечников;
- гипотиреоз, диффузный токсический зоб;
- тяжелая соматическая патология.

Все женщины прошли клинико-лабораторное обследование, включающее сбор анамнеза, антропометрию, ультразвуковое исследование органов малого таза, двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию по программе «все тело», определение гонадотропинов, пролактина, половых стероидных гормонов, инсулина, лептина в крови. На 2–5-й день менструального цикла оценивали содержание ФСГ, ЛГ, эстрадиола, пролактина, тестостерона, на 20–22-й день менструального цикла — содержание пролактина и прогестерона в крови. Исследование ЛГ, ФСГ, пролактина, эстрадиола, тестостерона, инсулина и прогестерона проводили с использованием твердофазного иммунохемилюминисцентного метода на аппарате IMMULITE2000, DPC (США) с использованием наборов IMMULITE2000 SYSTEMS Simens (Великобритания). Определение уровня лептина сыворотки крови проводили с помощью метода иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы DRG (США).

Для оценки углеводного обмена выполнялась проба на толерантность к глюкозе. Кровь брали из локтевой вены после 12-часового голодания и через 120 минут после пероральной глюкозной нагрузки (75 г глюкозы). Исследовали уровень глюкозы и инсулина в крови. Уровень глюкозы определяли с помощью энзиматического колориметрического метода GOD/PAP с применением сывороток фирмы RANDOX на аппарате SAPFIR400. Индекс НОМА-IR рассчитывали по формуле

$$\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натоцка (ммоль/л)} \times \text{инсулин натоцка (мкЕд/мл)} / 22,5.$$

При инсулинорезистентности НОМА-IR превышал 2,7.

Наличие овуляции определяли по данным уровня прогестерона в крови (более 25 нмоль/л) и визуализации желтого тела при ультразвуковом исследовании органов малого таза. Недостаточность лютеиновой фазы определяли по уровню прогестерона в крови от 10,1 до 24,9 нмоль/л.

УЗИ матки и яичников при сохраненном менструальном цикле проводили на 5–7-й и 20–23-й день цикла на аппарате Simens (Япония) с использованием абдоминального датчика с частотой 3,5 МГц и вагинального датчика с частотой 7,5 МГц.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия по программе «все тело» была выполнена на рентгеновском двухэнергетическом остеоденситометре Discovery W фирмы Hologic (США).

Результаты и их обсуждение

Основную группу составили 50 женщин репродуктивного возраста с ИМТ от 26,5 до 43 кг/м², среднее значение ИМТ составило 31,5 ± 0,5 кг/м², средняя масса тела была 88,0 ± 1,2 кг. Избыток массы тела (ИМТ 26–29,9 кг/м²) выявлен у 15 женщин, ожирение I степени (ИМТ 30–34,9 кг/м²) — у 27 больных; ожирение II степени (ИМТ 35–39,9 кг/м²) — у 7 больных; ожирение III степени (ИМТ более 40 кг/м²) — у одной больной.

У женщин контрольной группы среднее значение ИМТ составило 21,6 ± 0,3 кг/м², средняя масса тела — 60,1 ± 1,0 кг.

Выявлена выраженная положительная корреляция между ИМТ и содержанием жировой ткани ($r = 0,8$, $p < 0,005$) по данным денситометрии. Возможно, при симптоматических формах ожирения (СПЯ, гипердренокортицизм и др.) имеются существенные расхождения между показателями ИМТ и количеством жировой ткани по данным денситометрии. При алиментарном ожирении, по нашим данным, определение массы жировой ткани с помощью денситометрии по программе «все тело» не имеет заметных преимуществ перед определением ИМТ. Оба эти показателя (ИМТ и количество жировой ткани) у обследованных нами больных не зависели от наличия и выраженности овариальной недостаточности, что не согласуется с данными других авторов [2, 9, 11, 12]. Вероятно, это связано с тем, что женщины с избыточной массой тела и умеренным ожирением без нарушений менструального цикла чаще обращаются за медицинской помощью к врачам других специальностей (эндокринолог, диетолог).

В основной группе овуляторный менструальный цикл зарегистрирован у 14 (28 %) женщин, овариальная недостаточность выявлена у 36 (72 %). Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) установлена у 9 (18 %) больных, у 27 женщин (54 %) — ановуляция. У женщин основной группы ИМТ, масса жировой ткани, содержание жировой ткани в области живота и бедер, а также индекс ОТ/ОБ не коррелировали с наличием и выраженностью нарушений овариальной функции (табл. 1).

Таблица 1
Антропометрические показатели и композиционный состав тела в зависимости от наличия и выраженности нарушений овариальной функции

Table 1

Anthropometric values and body composition depending on the presence and severity of ovarian dysfunction

	Контрольная группа	Основная группа		
		полноценный овуляторный цикл $n = 14$	НЛФ $n = 9$	ановуляция $n = 27$
Средняя масса тела, кг	60,1 ± 1,0	91,6 ± 4,9*	86,8 ± 3,5*	86,6 ± 1,8*
ИМТ, кг/м ²	21,6 ± 0,3	32,3 ± 1,2*	30,6 ± 1,1*	31,5 ± 0,7*
ОТ, см	72,4 ± 0,9	95,1 ± 3,1*	92,0 ± 3,4*	97,4 ± 1,9*
ОБ, см	95,9 ± 1,0	118,8 ± 2,8*	114,7 ± 1,7*	113,6 ± 1,0*
ОТ/ОБ	0,74 ± 0,01	0,84 ± 0,02***	0,80 ± 0,03***	0,80 ± 0,02***
Масса жировой ткани, кг	14,4 ± 1,6	38,6 ± 2,3*	31,5 ± 4,1*	33,9 ± 1,3*
Содержание жировой ткани, %	22,5 ± 2,0	40,9 ± 1,0*	37,6 ± 2,6*	39,9 ± 0,9*
Процент жира в области живота	21,2 ± 1,1	37,1 ± 2,4*	34,3 ± 3,6*	40,2 ± 1,3*
Процент жира в области бедер	34,5 ± 1,2	43,1 ± 1,1*	41,3 ± 1,6*	42,1 ± 1,1*

Примечание. * отличие от показателя в контрольной группе при $p < 0,005$; ** отличие от показателя в контрольной группе при $p < 0,05$; *** отличие от показателя в контрольной группе при $p < 0,02$

Таблица 2

Содержание гонадотропинов, пролактина, эстрадиола и тестостерона в крови женщин основной и контрольной групп

Table 2

Gonadotropin, prolactin, oestradiol and testosterone levels in blood of studied and control women groups

		Контрольная группа	Основная группа
3–5-й день цикла	ФСГ, МЕ/л	7,7 ± 0,7	6,7 ± 0,3
	ЛГ, МЕ/л	5,4 ± 0,5	6,7 ± 0,8*
	Пролактин, МЕ/л	286,0 ± 27,9	234,6 ± 24,3
	Эстрадиол, пмоль/л	279,3 ± 35,6	451,0 ± 45,5**
	Тестостерон, нмоль/л	1,4 ± 0,1	1,7 ± 0,2

Примечание. * отличие от показателя в контрольной группе при $p < 0,05$; ** отличие от показателя в контрольной группе при $p < 0,005$

Таблица 3

Гонадотропины, эстрадиол и тестостерон в крови женщин основной группы в зависимости от наличия и выраженности нарушений овариальной недостаточности

Table 3

Gonadotropin, oestradiol and testosterone levels in blood of studied and control women groups depending on the presence and severity of ovarian dysfunction

	Основная группа		
	полноценный овуляторный цикл $n = 14$	НЛФ $n = 9$	ановуляция $n = 27$
ФСГ, МЕ/л	8,8 ± 1,0	6,3 ± 0,7 *	6,1 ± 0,5**
ЛГ, МЕ/л	4,4 ± 0,6	4,7 ± 0,6	7,9 ± 1,5**
Эстрадиол, пмоль/л	264,6 ± 36,7	362,2 ± 78,5	573,3 ± 70,1**
Тестостерон, нмоль/л	1,0 ± 0,3	1,5 ± 0,2	2,1 ± 0,2***

Примечание. * отличие от показателя при овуляторном цикле при $p < 0,05$; ** отличие от показателя при овуляторном цикле при $p < 0,03$; *** отличие от показателя при овуляторном цикле при $p < 0,0005$

У женщин основной группы выявлено увеличение объема яичников, зависящее от наличия и выраженности овариальной недостаточности. Количество антральных фолликулов у женщин контрольной группы ($3,7 \pm 0,2$) было существенно ниже аналогичного показателя в основной группе ($7,3 \pm 0,4$). У больных ожирением при наличии НЛФ ($8,7 \pm 0,7$) и ановуляции ($8,7 \pm 0,3$) количество антральных фолликулов было достоверно ($p < 0,0005$) выше этого показателя у больных с полноценным овуляторным циклом ($4,6 \pm 0,4$).

Результаты гормонального обследования, приведенные в табл. 2, выявили умеренное, но статистически достоверное повышение уровня ЛГ и выраженное повышение эстрадиола в крови женщин основной группы по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе.

Выявлена слабая положительная корреляция между уровнем эстрадиола и ИМТ ($r = 0,24$, $p < 0,05$) и между уровнем эстрадиола и массой жировой ткани ($r = 0,2$, $p < 0,05$). Это позволяет предполагать, что содержание эстрадиола в крови больных ожирением обусловлено не только периферической, но и ова-

риальной ароматизацией тестостерона в эстрадиол. Существенно, что в основной группе у больных с ановуляцией уровень эстрадиола в крови ($573,3 \pm 70,1$ пмоль/л) был достоверно ($p < 0,03$) выше этого показателя в крови больных с полноценным овуляторным циклом ($264,6 \pm 36,7$ пмоль/л) (табл. 3).

В таблице 3 суммированы результаты гормонального обследования больных основной группы в зависимости от наличия и выраженности овариальной недостаточности. При ановуляции имелся более высокий уровень ЛГ, сниженный уровень ФСГ и повышенный уровень эстрадиола и тестостерона в крови по сравнению с показателями у больных основной группы с полноценным овуляторным циклом. Связь между содержанием эстрадиола в крови и наличием ановуляции позволяет считать гиперэстрогению существенным звеном в патогенезе овариальной недостаточности при ожирении.

Среднее содержание лептина у женщин основной группы составило $34,7 \pm 2,8$ нг/мл, что достоверно ($p < 0,005$) превышало содержание лептина в крови женщин контрольной группы ($9,1 \pm 1,2$ нг/мл). При этом средний уровень лептина достоверно возрастал с увеличением ИМТ

Уровень глюкозы и базальный уровень инсулина в крови женщин основной и контрольной групп

Таблица 4

Table 4

Serum glucose and basal insulin levels of studied and control women groups

	Контрольная группа	Основная группа
Инсулин, мЕд/л	9,9 ± 1,8	11,1 ± 0,9
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	4,6 ± 0,2	5,3 ± 0,1**
Уровень глюкозы через 120 минут после углеводной нагрузки, ммоль/л	4,8 ± 0,3	6,2 ± 0,2**
НОМА-IR	2,0 ± 0,2	2,6 ± 0,2*

Примечание. * отличие от показателя в контрольной группе при $p < 0,03$; ** отличие от показателя в контрольной группе при $p < 0,005$

Показатели инсулина, глюкозы в крови и НОМА-IR в зависимости от выраженности овариальной недостаточности

Таблица 5

Table 5

Serum insulin, glucose and HOMA-IR depending on severity of ovarian dysfunction

	Контрольная группа	Основная группа		
		полноценный овуляторный цикл $n = 14$	НЛФ $n = 9$	ановуляция $n = 27$
Инсулин, мЕд/л	9,6 ± 1,8	11,1 ± 2,1	9,29 ± 1,6	11,7 ± 1,1
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	4,6 ± 0,2	5,29 ± 0,2*	4,9 ± 0,2	5,48 ± 0,1*
Уровень глюкозы через 120 минут после углеводной нагрузки, ммоль/л	4,8 ± 0,3	6,26 ± 0,2*	5,9 ± 0,6*	6,21 ± 0,3*
НОМА-IR	2,0 ± 0,2	3,1 ± 0,5**	2,2 ± 0,7	3,1 ± 0,3**

Примечание. * отличие от показателя в контрольной группе при $p < 0,005$; ** отличие от показателя в контрольной группе при $p < 0,03$

($r = 0,59$, $p < 0,005$). Имелась достоверная положительная корреляция между уровнем лептина и ЛГ в крови ($r = 0,24$, $p < 0,05$), между уровнем лептина и эстрадиола в крови ($r = 0,4$, $p < 0,05$) и отрицательная корреляция между уровнем лептина и ФСГ в крови ($r = -0,35$, $p < 0,005$). Повышенное содержание ЛГ в крови больных подтверждает данные ряда авторов [25–28] о стимулирующем влиянии лептина на продукцию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ) гипоталамусом и повышение к нему чувствительности гонадотрофов гипофиза. Гиперпродукция ЛГ гипофизом у обследованных нами больных не сопровождалась андрогензависимой дерматопатией, вероятно, в связи с повышенной ароматизацией андрогенов в эстрогены в жировой ткани. Этому соответствовало высокое содержание эстрадиола в крови женщин основной группы. Вместе с тем наличие и выраженность овариальной недостаточности не зависели от уровня лептина в крови. Так, у женщин основной группы с полноценным овуляторным циклом уровень лептина в крови составил $32,9 \pm 5,9$ нг/мл, при НЛФ — $30,9 \pm 8,1$ нг/мл, при ановуляции —

$39,7 \pm 3,9$ нг/мл. Это не позволяет рассматривать гиперлептемию в качестве центрального звена патогенеза овариальной недостаточности у женщин с ожирением.

При проведении пробы на толерантность к глюкозе (ПТГ) нарушение углеводного обмена было выявлено у 5 из 50 женщин. Средние значения глюкозы и базального уровня инсулина в крови обследованных женщин представлены в таблице 4.

Обращает на себя внимание не выходящее за пределы физиологических колебаний повышение уровня глюкозы в крови женщин основной группы по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе. Содержание инсулина в крови женщин основной и контрольной групп также существенно не отличалось. Однако уровень глюкозы натощак и после пероральной глюкозной нагрузки у женщин основной группы был достоверно выше, чем у женщин контрольной группы. Не было также выявлено зависимости между уровнем инсулина и наличием овариальной недостаточности у женщин основной группы (табл. 5).

Средний показатель НОМА-IR у женщин контрольной группы составил $2,0 \pm 0,2$ и был достоверно ($p < 0,03$) ниже аналогичного показателя в основной группе ($2,6 \pm 0,2$). НОМА-IR был существенно повышен у женщин с ИМТ более 30 кг/м^2 ($2,9 \pm 0,3$) по сравнению с аналогичным показателем у женщин с ИМТ до 30 кг/м^2 ($1,9 \pm 0,3$) и в контрольной группе. Отсутствие связи между инсулинорезистентностью и наличием и выраженностью овариальной недостаточности не позволяет считать инсулинорезистентность основной причиной недостаточности яичников у женщин с ожирением. Ведущей причиной нарушения овариальной функции следует считать гиперэстрогению, развивающуюся в результате конверсии андрогенов в эстрогены в жировой ткани и яичниках. Ранее [9] была выявлена повышенная конверсия андростендиона в эстрон при ожирении. Можно думать, что основной причиной ановуляции при ожирении являются вызванные гиперэстрогенией преждевременные выбросы ЛГ гипофизом, нарушающие фолликулогенез в яичниках.

Выводы

1. Гиперлептинемия и инсулинорезистентность у женщин с алиментарным ожирением не являются центральными звеньями патогенеза овариальной недостаточности.
2. Наиболее вероятной причиной ановуляции при ожирении следует считать гиперэстрогению, развивающуюся в результате конверсии андрогенов в эстрогены в жировой ткани и яичниках.

Литература

1. Ожирение и избыточный вес // Информационный бюллетень ВОЗ. — 2015 январь. — № 311. [Ozhirenie i izbytochnyj ves. *Informacionnyj bjulleten' VOZ*. 2015 Janvar';(311). (In Russ.)]
2. Ожирение: руководство для врачей / ред. И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. — М.: МИА, 2006. — 452 с. [Ozhirenie: rukovodstvo dlja vrachej. Ed by I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko. Moscow: MIA; 2006: 452 p. (In Russ.)]
3. Diegal KM, Carrol MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*. 2012;307:491-7. doi: 10.1001/jama.2012.39.
4. Fryar CD, Carroll MD, Ogden CL. Prevalence of overweight, obesity and extreme obesity among adults: US, 1960-1962 through 2011-2012, sept. 2014. National Center for Health Statistic.
5. Gesink Law DC, Maclehorse RF. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod*. 2007;22(2):414-20. doi: 10.1093/humrep/del400.
6. Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod*. 2008;23(2):324-8. doi: 10.1093/humrep/dem371.
7. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Подзолков А.В. Терапия бесплодия у пациенток с ожирением: современный взгляд на проблему // Проблемы репродукции. — 2012. — № 3. — С. 37–41. [Podzolkova NM, Koloda JuA, Podzolkov AV. INFertility Therapy in obese patients: modern trends. *Problemy reprodukcii*. 2012;3:37-41. (In Russ.)]
8. Daq ZO, Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women. *J Turk Ger. Gynecol Assic*. 2015;16(2):111-7. doi: 10.5152/jtgga.2015.15232.
9. Мишарина Е.В., Боровик Н.В., Потин В.В., и др. Ожирение и репродуктивная система женщины: пособие для врачей / ред. Э.К. Айламазян. — СПб.: Н-Л, 2010. — 25 с. [Misharina EV, Borovik N.V., Potin VV, et al. Ozhirenie i reproduktivnaja sistema zhenshhiny: posobie dlja vrachej. Ed by Je.K. Ajlamazjan. Saint Petersburg: N-L; 2010: 25 p. (In Russ.)]
10. Khaskheli MN, Baloch S, Baloch AS. Infertility and weight reduction: influence and outcome. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2013 Nov;23(10):798-801. doi: 11.2013/JCPSP.798801.
11. Clinical obesity in Adults and Children. Ed by P.G. Koppelmann, I.D. Caterson, W.H. Dietz. N.Y.: Carlton Blackwell Publishing; 2005.
12. Bates GW, Whitworth NS. Effect of body weight reduction on plasma androgens in obese, infertile women. *Fertil Steril*. 1982;38(4):406-9.
13. Frish R.E. Fatness and fertility. *Scientific American*. 1988;258:70-7.
14. Bremer AA, Miller WL. The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance. *Fertil Steril*. 2008 May;89(5):1039-48. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.091.
15. Никонова Л.В., Тишковский С.В., Гулиновская О.В., и др. Метаболическая активность жировой ткани и ее роль в формировании инсулинорезистентности // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2012. — № 1. — С. 7–9. [Nikonova LV, Tishkovskij SV, Gulinovskaja OV, et al. Metabolic activity of adipose tissue and its role in insulin resistance development. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2012;(1):7-9. (In Russ.)]
16. Шифрина Ю.О., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Молекулярные аспекты инсулинорезистентности // Российские медицинские вести. — 2012. — Т. XVII. — № 3. — С. 13–18. [Shifrina JuO, Drapkina OM,

- Ivashkin VT. Molecular aspects of an insulin resistance. *Rossiiskie medicinskie vesti*. 2012; 17(3):13-18. (In Russ.)]
17. Aimaretti G. Update on Mechanisms of Hormone action Focus on Metabolism. In Growth and reproduction. Ed by G. Aimaretti, P. Marzullo. NY; 2011.
18. Baranova A, Tran TP, Afendy A, Wang L, Shamsad-dini A, et al. Molecular signature of adipose tissue in patients with both Non-alcogolic Fatty Liver Disease and Polycystic Ovarian Syndrome. *J Transl Med*. 2013;11:133. doi: 10.1186/1479-876-11-133.
19. Rehman R, Tariq S, Usmani A, Baig M, Tariq S. Interplay of leptin with obesity and polycystic syndrome. *Life Science J*. 2015;12(4):83-9.
20. El-Gharib MN, Badawy TE, Correlation between insulin, leptin and polycystic ovary syndrome. *J Basic Clin Reprod Sci*. 2014;3:49-53.
21. Duggal PS, Van der Hoek KH, Milner CR, et al. The *in vivo* and *in vitro* effects of exogenous leptin on ovulation in the rat. *Endocrinology*. 2000;141:1971-6. doi: 10.1210/endo.141.6.7509.
22. Van der Steeg JW, Steures P, Eijcemans MJC, et al. Obesity effects spontaneous pregnancy chances in subfertile ovulatore women. *Hum Reprod*. 2007;23:324-8. doi: 10.1093/humrep/dem371.
23. Rammamand R, Ramamand JB, Jain SS, et al. Leptin in non PCOS and PCOS women: a comparative. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2014;3(1):186-193.
24. Rojas J, Chávez M, Olivar L, et al. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiologic labyrinth. *Int J Reprod Med*. 2014;2014:719050. doi: 10.1155/2014/719050.
25. Панков Ю.А. Лептин в регуляции нейроэндокринной системы // Актуальные проблемы нейроэндокринологии: материалы III Всероссийской научно-практической конференции. — М., 2003. — С. 27–40. [Pankov JuA. Leptin v reguljacii ejojendokrinnoj sistemy. Aktual'nye problemy nejrojendokrinologii [conference proceedings]. Moscow; 2003:27-40. (In Russ.)]
26. Чагай Н.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Лептин и репродуктивные органы-мишени // Проблемы репродукции. — 2008. — № 3. — С. 29–34. [Chagaj NB, Tumilovich LG, Gevorkjan MA. Leptin and target organs. *Problemy reprodukcii*. 2008;(3):17-22. (In Russ.)]
27. Lebrethon MC, Aganina A, Fournier M, et al. Effects of *in vivo* and *in vitro* administration of ghrelin, leptin and neuropeptide mediators on pulsatile gonadotrophin-releasing hormone secretion from male rat hypothalamus before and after puberty. *J Neuroendocrinol*. 2007;19(3):181-8. doi: 10.1111/j.1365-2826.2006.01518.x.
28. Tezuka M, Irahara M, Ogura K, et al. Effects of leptin on gonadotropin secretion in juvenile female rat pituitary cells. *Eur J Endocrinol*. 2002;146(2):261-266. doi: 10.1530/eje.0.1460261.

■ Адреса авторов для переписки (Information about the authors)

Екатерина Марковна Рязанцева — врач акушер-гинеколог, заведующая акушерско-гинекологическим отделением ФГБУ «Консультативно-диагностический центр с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Санкт-Петербург. **E-mail:** emr4@yandex.ru.

Елена Владимировна Мишарина — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** mishellena@gmail.com.

Владимир Всеволодович Потин — засл. деятель науки РФ, профессор, руководитель отделения гинекологической эндокринологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург.

Тарасова Марина Анатольевна — д-р мед. наук, профессор. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** tarasova@ott.ru.

Ekaterina M. Ryazantseva — obstetrician-gynecologist, head of Department. Federal State Establishment Clinical Diagnostic Medical Center. Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** emr4@yandex.ru.

Elena V. Misharina — PhD, senior researcher at the Department of Endocrinology, FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”. Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** mishellena@gmail.com.

Vladimir V. Potin — MD, PhD, Honoured figure, professor, Head of Department of Endocrinology, FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”. Saint Petersburg, Russia.

Marina A. Tarasova — MD, PhD, professor, FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”. Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** tarasova@ott.ru.