

Влияние ожирения и дислипидемии на выработку грелина и лептина у женщин репродуктивного возраста

Э.Р.Ведзизева[✉], Ю.Б.Успенская, Е.П.Питель, И.В.Кузнецова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова»
Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Жировая ткань выполняет множество функций, связанных с поддержанием гомеостаза, ее избыток может негативно отразиться на эндокринных и метаболических параметрах. Взаимосвязь отдельных компонентов метаболических расстройств с нарушениями функций репродуктивной системы изучена недостаточно. В частности, остается неизвестной роль дислипидемии как независимого фактора риска нарушений менструальной и детородной функций.

Цель – оценить характер расстройств менструального цикла и нарушения фертильности у женщин, страдающих ожирением и/или дислипидемиями.

Пациенты и методы. 150 женщин в возрасте 18–37 лет были разделены на 3 группы: 1-я группа – 50 женщин с индексом массы тела (ИМТ) > 24,9 кг/м² и лабораторными признаками дислипидемии, 2-я группа – 46 женщин с ИМТ > 24,9 кг/м² и нормальной липидограммой; 3-я группа – 54 женщины с ИМТ < 25 кг/м² и дислипидемией; группа контроля – 20 здоровых женщин с нормальной массой тела. Проведены оценка менструальной и репродуктивной функций, а также стандартное клинико-лабораторное исследование и оценка уровней лептина и грелина.

Результаты. Нарушение фертильности было выявлено у 69 (75,0%) женщин: 31 (44,9%) пациентка 1-й группы, 13 (18,8%) – 2-й группы и 25 (36,3%) – 3-й группы. Нарушение менструального цикла в виде олигоменореи/аменореи и аномальных маточных кровотечений: у 35 (70,0%) пациенток 1-й группы, 13 (28,3%) – 2-й группы и 45 (83,3%) – 3-й группы. Выявлена повышенная распространенность желчнокаменной болезни у пациенток с дислипидемией. Отмечена отрицательная корреляция уровня грелина с уровнем лептина ($r = -0,285$; $p < 0,05$) и ИМТ.

Выводы. У женщин репродуктивного возраста с дислипидемией наблюдается высокая распространенность нарушений менструального цикла и фертильности. Дислипидемия, вне зависимости от наличия ожирения, является значимым фактором нарушений менструального цикла и бесплодия. Наличие ожирения способствует повышению уровня лептина, снижению уровня грелина в крови.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, дислипидемия, нарушения менструального цикла, фертильность, лептин, грелин.

[✉]ishu2009@mail.ru

Для цитирования: Ведзизева Э.Р., Успенская Ю.Б., Питель Е.П., Кузнецова И.В. Влияние ожирения и дислипидемии на выработку грелина и лептина у женщин репродуктивного возраста. Гинекология. 2017; 19 (2): 29–33.

The influence of obesity and dyslipidemia on ghrelin production in women of reproductive age

E.R.Vedzizheva[✉], Yu.B.Uspenskaya, E.P.Gitel, I.V.Kuznetsova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

Abstract. Adipose tissue fulfills different functions, related to homeostasis, consequently, excess of adipose tissue may have a negative influence on endocrine and metabolic parameters. The relationship of separate components of metabolic disorders with reproductive disturbance remains under-investigated. Notably, the role of dyslipidemia (DL) as an independent risk factor of menstrual function and fertility disorders remains unknown.

Objective. To evaluate fertility and menstrual disturbance in women with obesity and/or DL.

Patients and methods. 150 women aged 18–37 years were divided into 3 groups: 1st – 50 women with body mass index (BMI) > 24.9 kg/m² and DL, 2nd – 46 women with BMI > 24.9 kg/m² and normal blood lipids; 3rd – 54 women with BMI < 25 kg/m² and DL; control group – 20 healthy women with normal BMI. All women underwent the evaluation of menstrual and reproductive function, standard clinical and laboratory evaluation and assessment of ghrelin and leptin levels.

Results. Fertility disorders were found in 69 (75.0%) women: 31 (44.9%) patients in group 1, 13 (18.8%) patients in group 2 and 25 (36.3%) patients in group 3. Menstrual cycle disorders, including oligo/amenorrhea and abnormal uterine bleeding were found in 35 (70.0%) patients in group 1, 13 (28.3%) patients in group 2 and 45 (83.3%) patients in group 3. An increased prevalence of cholelithiasis in patients with dyslipidemia was demonstrated. There was an inverse correlation of ghrelin and leptin levels ($r = -0.285$; $p < 0.05$) and BMI.

Conclusions. A high level of menstrual cycle and fertility disorders is observed in women of childbearing age with DL. DL is a significant risk factor of menstrual cycle disorders and infertility independent of BMI. Obesity promotes an increase of leptin level and decrease of ghrelin level.

Key words: overweight, obesity, dyslipidemia, menstrual disorders, fertility, leptin, ghrelin.

[✉]ishu2009@mail.ru

For citation: Vedzizheva E.R., Uspenskaya Yu.B., Gitel E.P., Kuznetsova I.V. The influence of obesity and dyslipidemia on ghrelin production in women of reproductive age. Gynecology. 2017; 19 (2): 29–33.

Введение

Ожирение признано новой эпидемией XXI в. ввиду неуклонного роста его распространенности во всем мире [1, 2]. Заболевание связано с накоплением в организме избыточного количества жировой ткани и множественными метаболическими расстройствами. Помимо широко известной ассоциации ожирения с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом (СД), избыток жировой ткани является значимой проблемой для здоровья женщин детородного возраста и часто сопутствует нарушениям менструальной и репродуктивной функций [3].

Влияние ожирения на фертильность обсуждается давно, но механизмы его реализации до сих пор не ясны. Гипоталамический контроль репродукции предполагает быстрое реагирование на сигналы внутренней и внешней среды с моделированием деятельности гипофизарно-яичниковой оси [4]. Не вызывает сомнений, что метаболи-

ческие нарушения и питание могут оказывать существенное влияние на репродуктивную систему [5], о чем свидетельствует ее нарушения как при недостатке энергии, так и при избыточном запасе энергетических субстратов. Результаты клинических, эпидемиологических и экспериментальных исследований показали, что расстройства жирового обмена в значительной степени влияют на формирование нарушений репродуктивного здоровья женщин [6], но роль дислипидемии изучена недостаточно, и в литературе отсутствуют данные, позволяющие сделать выводы о независимых эффектах дислипидемии в отношении распространенности и характера менструальных нарушений.

В норме метаболизм липидов включает реакции синтеза и катаболизма жирных кислот, триглицеридов (ТГ), фосфолипидов и холестерина (ХС). Данные процессы находятся под контролем центральной нервной системы и гормонального статуса организма, следствием нарушения ко-

того является изменение скорости липидного обмена, что, в свою очередь, сказывается на изменении уровня и спектра сывороточных липидов и липопротеидов [7]. Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи ожирения/дислипидемии и менструальных нарушений, остаются невыясненными.

В нашем исследовании мы сконцентрировали внимание на репродуктивной роли двух основных метаболических гормонов: сигнальной молекулы жировой ткани – лептина и гормона пищеварительного тракта – грелина. Эти два гормона, которые, как предполагается, представляют собой функциональные антагонисты, контролируют метаболизм и энергетический гомеостаз, а также выполняют важные и часто противоположные роли в регуляции начала пубертата и функции половых желез [6, 8].

Цель исследования – оценить характер расстройств менструального цикла и нарушения фертильности у женщин, страдающих ожирением и/или дислипидемиями.

Пациенты и методы

Проведенное исследование одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова».

В период с 2013 по 2016 г. на базе поликлинического отделения клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф.Снегирева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» обследованы 150 женщин в возрасте от 18 до 37 лет (средний возраст 29,8±4,7 года), обратившихся к гинекологу по разным причинам.

Для включения в исследование использовались следующие критерии:

1. Возраст от 18 до 37 лет.
2. Нарушения жирового обмена (не менее одного признака):
 - избыточная масса тела (индекс массы тела – ИМТ) ≥ 25 кг/м²) или ожирение (ИМТ) ≥ 30 кг/м²);
 - дислипидемия по результатам биохимического исследования крови;
 - гиперхолестеринемия (общий ХС) ≥ 5,6 ммоль/л) с увеличением содержания фракций липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), и/или очень низкой плотности, и/или снижением содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП);
 - гипертриглицеридемия (ТТ) ≥ 1,8 ммоль/л).
3. Информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались пациенты, соответствующие следующим критериям:
 1. Заболевания женских половых органов, связанные со структурными причинами нарушений менструального цикла (субмукозная миома матки, аденомиоз, синдром Ашермана и т.п.).
 2. Заболевания, связанные с нарушением половой дифференцировки и необратимыми врожденными формами гипогонадизма.
 3. Применение гормональной, сахаропонижающей и гиполлипидемической терапии, а также других лекарственных средств и биологически активных добавок к пище, способных повлиять на метаболические параметры.
 4. Отказ от участия в исследовании.

Пациентки, включенные в исследование, были разделены на 3 группы в зависимости характера нарушений жирового обмена: 1-я группа – 50 женщин с ИМТ ≥ 25 кг/м² и лабораторными признаками дислипидемии (средний возраст 33,9±2,7 года); 2-я группа – 46 женщин с ИМТ ≥ 25 кг/м² и нормальной липидограммой (средний возраст 26,8±3,4 года); 3-я группа – 54 женщины с ИМТ < 25 кг/м² и дислипидемией (средний возраст 28,6±4,1 года). В группу контроля были включены 20 женщин с нормальным ИМТ, липидограммой и регулярным менструальным циклом (средний возраст 28,0±6,8 года).

Всем женщинам была проведена оценка репродуктивной и менструальной функции. К нарушениям менструального цикла относились:

- олигоменорея – длительность межменструальных промежутков более 38 дней;
- аменорея – отсутствие менструации в течение 3 мес при исходном регулярном менструальном цикле или отсут-

ствии менструации 6 мес и более при исходной олигоменорее;

- аномальные маточные кровотечения – повышение частоты кровотечений, или увеличение продолжительности менструаций и/или интенсивности кровопотери при регулярных кровотечениях, или появление межменструальных кровотечений, или непредсказуемые обильные и/или длительные кровотечения у женщин фертильного возраста.

Пациентки проходили стандартное клиническое и лабораторное обследование (сбор жалоб, анамнеза, общий осмотр, гинекологическое исследование) с оценкой антропометрических показателей – массы тела, роста, окружности талии, ИМТ (индекс Кетле = масса тела, кг/рост, м²). Интерпретация величины ИМТ: 18,5–24,9 кг/м² – нормальная масса тела; 25–29,9 кг/м² – избыточная масса тела; 30–34,9 кг/м² – ожирение 1-й степени; 35–39,9 кг/м² – ожирение 2-й степени; 40 кг/м² и более – ожирение 3-й степени (морбидное).

Проводилось стандартное общеклиническое лабораторное обследование, включающее также биохимический анализ крови. В рамках исследования оценивались следующие биохимические показатели: уровни содержания общего ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТТ в сыворотке крови (ферментативный метод, биохимический анализатор Konelab 60/60i, Финляндия); уровни содержания глюкозы натощак и через 2 ч после стандартной нагрузки (биохимический анализатор Konelab 60/60i, Финляндия). Среди гормональных показателей крови оценивались уровни иммунореактивного инсулина (иммунохемилюминесцентный метод, автоматическая система IMMULITER 2000 фирмы DPC, США), лептина (иммуноферментный метод при помощи тест-систем LEP-TINELISA, Diagnostics Biochem Canada Inc.) и грелина (иммуноферментный метод при помощи тест-систем Ray Bio-Human/Mouse/Rat Chrelin EnzymeI mmunoassaykit, Ray Biotech Inc.).

Для вычисления индекса инсулинорезистентности НОМА-IR использовали формулу, предложенную D.Mattews и соавт. (1985 г.):

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{гликемия натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин (мкЕд/мл)}}{22,5}$$

Нормальным считали показатель индекса НОМА-IR < 2,77.

Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИА} = \frac{\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}}{\text{ХС ЛПВП}}$$

Нормальным считали показатель ИА < 3.

В качестве вторичных конечных точек исследования были приняты уровни содержания грелина и лептина в плазме крови.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием Microsoft Excel и статистического программного обеспечения Биостат (издательский дом «Практика», 2006), SPSS 15.0 и Statistica 8.0 for Windows (Stat Soft Inc., США) с вычислением средних значений, стандартного отклонения от среднего. При анализе межгрупповых различий применяли критерий Вилкоксона, критерий Манна–Уитни, критерий χ^2 . Корреляционный анализ проведен с использованием методов Пирсона и Спирмана. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

Среди включенных в исследование 150 женщин, по разным поводам обратившихся в клинику акушерства и гинекологии, 50 женщин (1-я группа) имели избыточную массу тела или ожирение и лабораторные признаки дислипидемии; 46 женщин (2-я группа) – избыточную массу тела или ожирение при нормальной липидограмме; 54 женщины (3-я группа) – нормальную массу тела и дислипидемию. Клиническая характеристика пациенток представлена в табл. 1.

При анализе демографических показателей было отмечено, что пациентки 2-й группы были значимо моложе, чем женщины 1-й группы с ожирением и дислипидемиями ($p < 0,001$). Данное наблюдение подтверждает мнение, что дислипидемия может формироваться вторично на фоне ожирения.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных женщин				
	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=46)	3-я группа (n=54)	Контроль (n=20)
Возраст	33,9±2,7**	26,8±3,4	28,6±4,1	28,0±6,8
ИМТ	31,7±4,9 ^х	32,5±5,0 ^г	21,4±2,6	21,9±1,4
<i>Нарушения менструального цикла</i>				
Олигоменорея/аменорея	23 (46,0%)**	6 (13,0%)	30 (55,6%) ^г	–
Аномальные маточные кровотечения	12 (24,0%)**	7 (15,2%)	15 (27,8%) ^г	–
<i>Экстрагенитальные заболевания</i>				
АГ	9 (18,0%)*, **	2 (4,3%)	4 (7,4%)	–
СД типа 2	3 (6,0%)	1 (2,2%)	0	–
Гипотиреоз	7 (14,0%)	4 (8,7%)	0	–
НАЖБП	38 (76,0)*	32 (69,5%) ^г	20 (37%)	–
ЖКБ	15 (30%)	11 (23,9%)	11 (20,4%)	–
<i>Заболевания с наследственной предрасположенностью у родственников обследуемых пациенток по 1 и 2-й степени родства (материнская + отцовская линия)</i>				
АГ	36 (72,0%)*, **	16 (34,8%)	27 (50,0%)	–
СД типа 2	16 (39,0%)*	11 (26,8%) ^г	2 (3,7%)	–
<i>Нарушение репродуктивной функции (n=92)</i>				
	n=32	n=27	n=33	
Бесплодие	25 (78,1%)**	11 (40,7%)	21 (63,6%) ^г	–
Невынашивание беременности	6 (18,8%)**	2 (7,4%)	4 (12,1%)	–

*p<0,05 – различия между 1 и 3-й группами; **p<0,05 – различия между 1 и 2-й группами; ^гp<0,05 – различия между 2 и 3-й группами; ^хp<0,05 – различия между 1-й группой и группой контроля; ^гp<0,05 – различия между 2-й группой и группой контроля.

Выявлены значимые различия по частоте экстрагенитальных заболеваний у пациенток с ожирением. Так, артериальная гипертензия (АГ) у пациенток с лабораторными признаками дислипидемии и повышенным ИМТ встречалась в 4,2 раза чаще, чем у женщин с избыточной массой тела без лабораторных признаков дислипидемии ($p<0,05$), и в 2,4 раза чаще, чем у женщин с дислипидемией и нормальным ИМТ ($p<0,05$). СД типа 2 и гипотиреоз были выявлены (впервые диагностированы) у женщин 1 и 2-й групп, тогда как у женщин с нормальной массой тела не наблюдались. Полученные данные согласуются с результатами многочисленных исследований, в которых продемонстрирована высокая частота коморбидной патологии, в первую очередь СД типа 2 и АГ, у женщин, страдающих ожирением. Сходные результаты были получены при анализе наследственности: родители пациенток 1-й группы в 1,44 раза чаще страдали АГ, чем родители пациенток 3-й группы ($p<0,05$). СД чаще встречался у родителей женщин 1 и 2-й групп, чем у женщин без ожирения ($p<0,05$).

Распространенность патологии гепатобилиарной системы также различалась в группах. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) выявлялась достоверно чаще в 1 и 2-й группах по сравнению с женщинами, имевшими нормальную массу тела. Тем не менее наличие НАЖБП у пациенток 3-й группы позволяет акцентировать внимание на независимой роли дислипидемии в генезе данного расстройства. Распространенность желчнокаменной болезни (ЖКБ) была высока у пациенток всех 3 обследуемых групп (максимально – в 1-й группе), причем наблюдалась преимущественно у женщин с нарушениями менструальной функции. Это позволяет предположить, что у женщин камнеобразование в желчном пузыре ассоциировано с гормональными нарушениями.

Анализ параметров менструальной функции показал, что высокая распространенность нарушений менструальной функции характеризовала группы пациенток с дислипидемией как при нормальной, так и при избыточной массе тела. Тучные женщины без нарушений биохимических показателей жирового обмена имели нарушения менструальной функции достоверно реже по сравнению с пациентками с дислипидемией ($p<0,05$). Распространенность нарушений менструального цикла в 1-й (ожирение + дислипидемия) и 3-й (дислипидемия и нормальная масса тела) группах не различалась. В структуре нарушений менструального цикла у пациенток с дислипидемией преобладала

олигоменорея/аменорея, у пациенток с ожирением при нормальной липидограмме олигоменорея и аномальные маточные кровотечения встречались с одинаковой частотой.

Фертильность была оценена у 92 женщин, живущих регулярной половой жизнью без применения контрацепции не менее 1 года (мужской и трубный факторы бесплодия исключались). Бесплодие или привычное невынашивание беременности были выявлены у 69 (75,0%) женщин, 57 (82,6%) пациенток жаловались на отсутствие наступления спонтанной беременности [из них у 10 (17,5%) пациенток в анамнезе были беременности в результате стимуляции яичников], 12 (17,4%) – на повторные самопроизвольные выкидыши в I триместре беременности.

При анализе распространенности нарушений фертильности в группах было выявлено, что наихудший профиль фертильного статуса имели пациентки с избыточной массой тела и дислипидемиями: бесплодие и невынашивание беременности встречались у них достоверно чаще по сравнению с тучными пациентками без дислипидемии ($p<0,05$). Распространенность бесплодия среди женщин с дислипидемиями и нормальной массой тела достоверно превышала аналогичный показатель у пациенток с ожирением и нормальной липидограммой ($p<0,05$).

У всех женщин, включенных в исследование, было выполнено исследование крови, результаты которого представлены в табл. 2.

Углеводный обмен у пациенток с ожирением характеризовался достоверно повышенными, по сравнению с контрольной группой, уровнями глюкозы ($p<0,05$); индекс НОМА также был достоверно повышен по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$) и отражал наличие инсулинорезистентности у данной категории больных. У пациенток 3-й группы не было выявлено признаков нарушений углеводного обмена и инсулинорезистентности, однако уровни глюкозы и инсулина у пациенток с дислипидемией и нормальной массой тела оказались достоверно выше ($p<0,05$), чем в контрольной группе.

Аналогично у пациенток 2-й группы не было выявлено нарушений обмена липидов, но уровни общего ХС и ТГ оказались достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). Содержание ТГ во всех исследуемых группах было достоверно выше, чем у женщин контрольной группы ($p<0,05$). Сопоставляя результаты клинического и лабораторного обследования, мы обнаружили, что

Таблица 2. Показатели жирового, углеводного обмена и уровней гормонов у обследованных женщин (M±SD)

	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=46)	3-я группа (n=54)	Контроль (n=20)
Общий ХС (3,2–5,6 ммоль/л)	5,92±0,22 ^{с, **}	4,69±0,50 ^г	5,84±0,13 ^{а, #}	4,27±0,55
ХС ЛПВП (1,3–1,7 ммоль/л)	1,18±0,22 ^{с, **}	1,64±0,25	1,25±0,23 ^{а, #}	1,62±0,11
ХС ЛПНП (1,71–3,5 ммоль/л)	3,85±0,14 ^{с, **}	2,79±0,45	3,82±0,30 ^{а, Δ}	2,61±0,36
ТГ (0,41–1,8 ммоль/л)	1,9±0,31 ^{с, **}	1,03±0,56 ^г	1,65±0,23 ^{а, Δ}	0,79±0,27
ИА (<3)	4,23±1,10 ^{с, **}	1,92±0,51	3,81±0,91 ^{а, Δ}	1,65±0,37
Глюкоза (<6,6 ммоль/л)	5,7±0,58 ^{с, х}	5,61±0,85 ^у	4,55±0,69 ^а	3,22±0,74
НОМА (<2,77)	3,75±1,21 ^{с, х}	3,62±1,35 ^{г, γ}	1,45±0,70	1,21±0,34
Инсулин натощак (2,7–10,4 мкЕд/мл)	14,78±4,33 ^{с, х}	14,82±4,14 ^{г, γ}	7,14±3,12 ^а	5,2±1,24
Лептин, нг/мл	27,14±12,93 ^{с, х}	28,38±16,64 ^{г, γ}	6,31±2,84	7,5±1,84
Грелин, нг/мл	765,26±25,3 ^{с, х}	885,7±115,8 ^{г, γ}	1648±206,3 ^а	1627,1±109,1

p*<0,05 – различия между группами 1 и 3-й; *p*<0,05 – различия между группами 1 и 2-й; ^г*p*<0,05 – различия между группами 2 и 3-й; ^а*p*<0,05 – различия между 1-й группой и группой контроля; ^с*p*<0,05 – различия между 2-й группой и группой контроля; ^а*p*<0,05 – различия между 3-й группой и группой контроля.

нарушения менструальной функции (длительность задержек менструаций) во всех группах коррелировали с уровнями общего ХС ($r=0,368$; $p<0,05$), ХС ЛПНП ($r=0,362$; $p<0,05$), ХС ЛПВП ($r=-0,295$; $p<0,05$), а также ИА ($r=0,354$; $p<0,05$), что демонстрирует взаимосвязь дислипидемии и менструальных нарушений.

Оценка уровней инсулина, лептина и грелина демонстрировала более выраженную зависимость показателей от ожирения, чем от дислипидемии (см. табл. 2). Это особенно относилось к лептину, существенно более высокому у пациенток с ожирением по сравнению с группой контроля и с пациентками 3-й группы ($p<0,05$); уровень гормона и не различался у здоровых женщин и пациенток с дислипидемиями без ожирения.

Значения уровней инсулина были достоверно выше у пациенток с ожирением по сравнению с 3-й и контрольной группами ($p<0,05$), но у худых женщин с дислипидемиями уровень инсулина также превышал контрольные значения, отражая взаимосвязь углеводного и жирового обмена. Уровень грелина был обратно пропорционален уровню лептина и характеризовался сходными наименьшими значениями у пациенток 1 и 2-й группы ($p<0,05$ по сравнению с контролем). Интересное наблюдение относилось к 3-й группе: концентрация грелина в плазме крови у этих пациенток была достоверно выше ($p<0,05$) по сравнению с женщинами из контрольной группы. Показательно, что уровни грелина у пациенток 1-й группы были ниже, чем у пациенток 2-й группы, хотя и без достоверных отличий. Анализируя эти результаты, можно предположить, что взаимосвязь грелина с параметрами липидного обмена существует, но интерпретировать ее в контексте наших данных сложно.

При проведении корреляционного анализа выявлены сильная положительная корреляция лептина с ИМТ ($r=0,757$; $p<0,01$), средняя положительная корреляция с уровнем инсулина ($r=0,557$; $p<0,01$) и индексом НОМА ($r=0,565$; $p<0,01$), что подтверждает участие данного гормона в нарушении жирового обмена. Уровень грелина отрицательно коррелировал с уровнем лептина ($r=-0,285$; $p<0,05$), что также является известным фактом. Кроме того, выявлена слабая отрицательная корреляция грелина с ИМТ ($r=-0,329$; $p<0,05$), инсулином ($r=-0,360$; $p<0,05$) и индексом НОМА ($r=-0,354$; $p<0,05$). Важно отметить, что наиболее сильная обратная корреляционная взаимосвязь между грелином и лептином выявлена у пациенток 1-й группы ($r=-0,488$; $p<0,01$).

Обсуждение полученных результатов

Проведенное исследование демонстрирует ряд особенностей распространенности и структуры нарушений общего и репродуктивного здоровья у женщин фертильного возраста в зависимости от наличия у них ожирения и/или дислипидемии.

В структуре нарушений общего здоровья у молодых женщин с ожирением преобладают СД типа 2, АГ, апноэ сна, ги-

потиреоз, НАЖБП, ЖКБ, что соответствует данным, полученным другими исследованиями [9, 10]. Более высокая распространенность АГ у женщин с ожирением и дислипидемиями связана, по-видимому, как и само наличие дислипидемии, с достоверно старшим возрастом пациенток в этой группе. Дислипидемия, в свою очередь, обуславливает повышенный риск развития ЖКБ, очевидно, в той же степени, что и избыточная масса тела.

В отношении репродуктивной системы дислипидемия оказалась более значимым фактором риска, чем ожирение. Это положение подтверждается достоверно более высокой распространенностью нарушений менструальной функции и фертильности у пациенток с нормальной массой тела и дислипидемиями по сравнению с женщинами, имеющими ожирение и нормальную липидограмму.

Патогенез репродуктивных расстройств принято связывать с ожирением и нарушением секреции адипокинов и пептидов желудочно-кишечного тракта, которые рассматриваются как ключевые факторы взаимодействия репродуктивной системы и энергетического баланса [11, 12]. Мы оценили влияние двух вероятных участников патогенеза менструальной дисфункции – лептина и грелина. Лептин оказывает антистеатогенное действие и предохраняет организм от возникновения липотоксикоза, контролируя гомеостаз жирных кислот, а также участвует в регуляции гомеостаза глюкозы и предотвращения развития глюкотоксичности. Грелин стимулирует секрецию гормона роста (ГР) гипофизом, регулирует пищевое поведение и участвует в контроле массы тела [6]. Результаты исследований показывают, что эстрогены и рекомбинантный инсулиноподобный фактор роста-1 повышают системный уровень грелина [13–16], а оральное или внутривенное введение подавляет секрецию грелина [17], что подтверждает полученная в нашем исследовании обратная корреляция уровней грелина и инсулина. Единого мнения относительно влияния грелина на продукцию инсулина пока нет [18]. По одним данным, грелин подавляет секрецию инсулина, с чем согласуются полученные нами данные, в то время как другие исследования указывают на стимулирующий секрецию инсулина эффект грелина [18].

Одним из важных эффектов грелина считается его влияние на уровень ХС [19]. В эксперименте ежедневное подкожное введение грелина мышам дикого типа в течение 1 нед приводило к значимому повышению уровня ХС в плазме крови [20]. Эндогенный грелин, очевидно, оказывает физиологическое регулирующее действие в отношении уровня ХС, что согласуется с данными, полученными в ходе нашего исследования, в котором повышенные уровни грелина у пациенток 3-й группы ассоциировались с ростом концентраций ХС.

Результаты проведенного исследования демонстрируют зависимость секреции лептина и грелина от наличия избыточной массы тела. Дислипидемии при этом могут развиваться вторично, в том числе ввиду обменных нарушений, инсулинорезистентности, лептинорезистентности и повы-

шенной секреции лептина. В отсутствие ожирения дислипидемия, вероятно, может отчасти становиться результатом повышенной секреции грелина, причины которой неизвестны. Наличие дислипидемии является независимым фактором формирования расстройств менструального цикла и снижения фертильности.

Литература/References

1. Arovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care* 2016; 22: 176–85.
2. Румянцева СА, Оганов РГ, Стутин ВА и др. Проблемы и перспективы коррекции промежуточного метаболизма у больных с сосудистой коморбидностью. *Рацион. фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9 (3): 316–22. / Rumiantseva SA, Oganov RG, Stupin VA. *Problemy i perspektivy korrektsii promezhutochnogo metabolizma u bol'nykh s sosudistoi komorbidnost'iu. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii*. 2013; 9 (3): 316–22. [in Russian]
3. Pickett-Blakely O, Uwakwe L, Rashid F. Obesity in Women: The Clinical Impact on Gastrointestinal and Reproductive Health and Disease Management. *Gastroenterol Clin North Am* 2016; 45 (2): 317–31. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.02.008.
4. Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic control of puberty: roles of leptin and kisspeptins. *Horm Behav* 2013; 64 (2): 187–94. DOI: 10.1016/j.ybbbeh.2013.01.014.
5. Ventimiglia E, Capogrosso P, Colicchia M et al. Metabolic syndrome in white European men presenting for primary couple's infertility: investigation of the clinical and reproductive burden. *Andrology* 2016; 4 (5): 944–51. DOI: 10.1111/andr.12232.
6. Walzem RL, Chen SE. Obesity-induced dysfunctions in female reproduction: lessons from birds and mammals. *Adv Nutr* 2014; 5 (2): 199–206. DOI: 10.3945/an.113.004747.
7. Липатова НА, Лабзина МВ, Кузнецова Н.П. и др. Оценка липидного и липопротеидного спектров сыворотки крови у больных миомой матки до и после гистерэктомии. *Успехи современного естествознания*. 2007; 3: 87. / Lipatova NA, Labzina MV, Kuznetsova NP. *i dr. Otsenka lipidnogo i lipoproteidnogo spektrov syvorotki krovi u bol'nykh miomoi matki do i posle gisterektomii. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniia*. 2007; 3: 87. [in Russian]
8. Becker GF, Passos EP, Moulin CC. Short-term effects of a hypocaloric diet with low glycemic index and low glycemic load on body adiposity, metabolic variables, ghrelin, leptin, and pregnancy rate in overweight and obese infertile women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2015; 102 (6): 1365–72. DOI: 10.3945/ajcn.115.117200.
9. Селятицкая В.Г., Пинхасов Б.Б., Карпетян А.Р., Кузьмина О.И. Адипокины и риск развития метаболических нарушений при разных типах ожирения у женщин. *Терапевт. архив*. 2015; 87 (10): 80–4. / Seliatitskaia V.G., Pinkhasov B.B., Karapetian A.R.,

- Kuz'minova O.I. Adipokiny i risk razvitiia metabolicheskikh narusbenii pri raznykh tipakh ozhireniia u zhen'shchin. Terapevt. arkhiv*. 2015; 87 (10): 80–4. [in Russian]
10. Кузнецов Д.И. Сахарный диабет и синдром обструктивного апноэ во сне. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (4): 23–7. / Kuznetsov DI. *Sakharnyi diabet i sindrom obstruktiivnogo apnoe vo sne. Consilium Medicum*. 2013; 15 (4): 23–7. [in Russian]
11. Rütze Y, Schollenberger A, Hamze Simmo M et al. Gastric ghrelin, GOAT, leptin, and leptinR expression as well as peripheral serotonin are dysregulated in humans with obesity. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28 (6): 806–15. DOI: 10.1111/nmo.12773.
12. Tena-Sempere M. Interaction between energy homeostasis and reproduction: central effects of leptin and ghrelin on the reproductive axis. *Horm Metab Res* 2013; 45 (13): 919–27. DOI: 10.1055/s-0033-1355399.
13. Wang W, Tao YX. Ghrelin Receptor Mutations and Human Obesity. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2016; 140: 131–50. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2016.02.001.
14. Терещенко И.В., Каюшев П.Е. Грелин и его роль в норме и патологии. *Терапевт. архив*. 2013; 85 (4): 98–101. / Tereshchenko IV, Kaiushev PE. *Grelin i ego rol' v norme i patologii. Terapevt. arkhiv*. 2013; 85 (4): 98–101. [in Russian]
15. Dafopoulos K, Chalvatzas N, Kosmas G et al. The effect of estrogens on plasma ghrelin concentrations in women. *J Endocrinol Invest* 2010; 33 (2): 109–12. doi.org/10.1007/bf03346563
16. Albussain MH, Macdonald IA, Taylor MA. Irregular meal-pattern effects on energy expenditure, metabolism, and appetite regulation: a randomized controlled trial in healthy normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 2016; 104 (1): 21–32. DOI: 10.3945/ajcn.115.125401.
17. Yada T, Damdindorj B, Rita RS et al. Ghrelin signalling in β -cells regulates insulin secretion and blood glucose. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 111–7. DOI: 10.1111/dom.12344.
18. Кузнецова И.В., Ведзижева Э.П., Успенская Ю.Б., Васильева И.В. Молекулярные механизмы нарушений репродуктивной функции у женщин с расстройствами жирового обмена (обзор литературы). *Гинекология*. 2015; 17 (1): 69–73. / Kuznetsova IV, Vedzizheva ER, Uspenskaia Iu.B., Vasil'eva IV. *Molekuliarnye mekhanizmy narusbenii reproduktivnoi funktsii u zhen'shchin s rasstroistvami zhirovogo obmena (obzor literatury). Gynecology*. 2015; 17 (1): 69–73. [in Russian]
19. Hesbmat R, Shafiee G, Qorbani M et al. Association of ghrelin with cardiometabolic risk factors in Iranian adolescents: the CASPIAN-III study. *J Cardiovasc Thorac Res* 2016; 8 (3): 107–12. doi.org/10.15171/jcvtr.2016.23.
20. Nogueira JP, Maraninchi M, Boliard S et al. Unacylated Ghrelin is associated with the isolated low HDL-cholesterol obese phenotype independently of insulin resistance and CRP level. *Nutr Metab (Lond)* 2012; 9 (1): 17. DOI: 10.1186/1743-7075-9-17.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ведзижева Элина Руслановна – аспирант каф. акушерства и гинекологии №1 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: ishu2009@mail.ru
Успенская Юлия Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: jusp@mail.ru
Пингель Евгений Павлович – канд. мед. наук, зам. дир. по лабораторным технологиям ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»
Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: ms.smith.ivk@gmail.ru