

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

На правах рукописи

УДК: 618.7:616-056.257-07-08:575

РАСУЛЕВА ТАХМИНА АБДУАЛИЕВНА

**КЛИНИКО- ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕННОЙ
РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО
ВОЗРАСТА С ЭКЗОГЕННО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМ
ОЖИРЕНИЕМ**

14.00.03 – Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по медицинским наукам

Научный руководитель: д.м.н., профессор Нажмутдинова Д.К.

Ташкент – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
§1.1. Современные взгляды на этиопатогенез, клинические особенности и диагностику экзогенно-конституционального ожирения у женщин фертильного возраста.....	13
§1.2. Современные подходы к лечению экзогенно-конституционального ожирения.....	19
§1.3. Репродуктивные нарушения у женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением.....	23
§1.4. Роль генетических факторов в формировании экзогенно-конституционального ожирения у женщин фертильного возраста....	27
ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
§2.1. Материал исследования.....	33
§2.2. Методы исследования.....	40
§2.3. Статистическая обработка данных.....	42
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	46
§3.1. Клинико-anamnestические данные женщин с экзогенно-конституциональным ожирением фертильного возраста с и без нарушений репродуктивной сферы.....	46
§3.2. Гормональный статус женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением.....	51
3.2.1. Анализ показателей уровня пролактина, лептина и инсулина у женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением.....	51

3.2.2. Анализ показателей гормонов щитовидной железы у женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением.....	55
3.2.3. Анализ показателей половых гормонов у женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением.....	58
§3.3. Анализ инсулинорезистентности по индексу НОМА и липидный профиль у женщин с экзогенно-конституциональным ожирением.....	59
ГЛАВА IV. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ Gln223Arg (rs1137101) ГЕНА LEPR У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ЭКЗОГЕННО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ.....	61
§4.1. Генетический профиль женщин репродуктивного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением.....	61
§4.2. Генетический профиль женщин фертильного возраста с репродуктивными нарушениями на фоне экзогенно-конституционального ожирения.....	64
§4.3. Генетический профиль женщин фертильного возраста с гормональными и биохимическими нарушениями на фоне экзогенно-конституционального ожирения.....	68
§4.4. Анализ корреляционной связи между генетическими показателями с клинико-лабораторными параметрами у женщин с экзогенно-конституциональным ожирением.....	74
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	78
ВЫВОДЫ.....	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	105

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ДНК	– Дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЭАС	– Дегидроэпиандростендион сульфат
ЖФВ	– Женщины фертильного возраста
ИМТ	– Индекс массы тела
ИФА	– Иммуноферментный анализ
ЛГ	– Лютеинизирующий гормон
МКБ-10	– Международный классификатор болезней 10-го пересмотра
МС	– Метаболический синдром
МРТ	– Магнитно-резонансная томография
НМЦ	– Нарушения менструального цикла
ОБ	– Окружность бедер
ОТ	– Окружность талии
ПЦР	– Полимеразная цепная реакция
РН	– Репродуктивные нарушения
СПКЯ	– Синдром поликистозных яичников
T4	– Тетрайодтиронин
ТМА	– Ташкентская медицинская академия
ТРГ	– Тиротропин-рилизинг гормон
ТТГ	– Тиреотропный гормон
УЗИ	– Ультразвуковое исследование
ФСГ	– Фолликулостимулирующий гормон
ЩЖ	– Щитовидная железа
НОМА-IR	– Индекс инсулинорезистентности
LEPR	– Рецептор лептина
MC4R	– Рецептор меланокортина 4
POMC	– Проопиомеланокортин
SNP	– Однонуклеотидный полиморфизм

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день избыточный вес и ожирение является результатом чрезмерного накопления жира в организме, представляющее риск для здоровья. Ожирение значительно уменьшает продолжительность жизни в среднем от 3-5 лет при небольшом избытке веса, до 15 лет при выраженном ожирении. Практически в двух случаях из трех смерть человека наступает от заболевания, связанного с нарушением жирового обмена и ожирением. Увеличение количества людей с избыточной массой тела и ожирением наблюдается повсеместно и затрагивает, в том числе, женщин репродуктивного возраста. По данным Всемирной организации здравоохранения, «... к 2025 г. ожидается увеличение частоты ожирения среди женского населения до 50%»¹.

Во всём мире выполняются научные исследования и широко обсуждается влияние ожирения на фертильность, так по мнению некоторых авторов «...изменение обменных процессов приводит к возникновению различных форм нарушений половой сферы как с момента становления менструальной функции, так и в активном репродуктивном возрасте»². Развитие репродуктивных нарушений на фоне экзогенно-конституционального ожирения может быть связано с генетическими проблемами, которые открывают перспективу для более глубокого изучения данной проблемы. Ожирение передается по наследству и возникает в результате взаимодействия множества генов и факторов окружающей среды. Среди исследований по всему миру в направлении выявления генетических рисков и идентификации генетических маркеров болезней образа жизни, особенно таких метаболических расстройств, как ожирение, показали связь между большим количеством полиморфизмов и мутаций генов. Учитывая тот факт, что ожирение может считаться одним из решающих факторов в развитии проблем в половой сфере, которые могут привести к нарушению

¹ World Health Organization, 2018, General information about obesity

² Maredia H., Hawley N.L., 2018; Fichman V., Costa R.D., 2019

фертильности остается актуальной задача профилактики и правильной диагностики ожирения у женщин фертильного возраста как для врачей эндокринологов, так и для врачей гинекологов.

В нашей стране поставлена важная задача по улучшению эффективности, качества медицинской помощи, внедрению высоких технологий в диагностику и лечение, создание эффективных моделей патронажной системы и диспансеризации для поддержания здорового образа жизни и профилактики заболеваний. Особое внимание уделяется совершенствованию системы социальной защиты и здравоохранения, в том числе оказания эндокринологической помощи населению в снижении эндокринологических заболеваний, раннему выявлению эндокринных заболеваний и внедрению эффективных методов лечения. В связи с этим особое внимание уделяется повышению качества социальных и медицинских услуг для населения республики, а также, усовершенствованию профилактических мер по развитию различных заболеваний среди населения, которые нуждаются в государственной защите.

Настоящее диссертационное исследование в определённой степени соответствует задачам, обозначенным в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 г. № ПФ-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», от 7 мая 2019 года № УП-4295 «Об утверждении Национальной программы совершенствования эндокринологической помощи населению Республики Узбекистан на 2019-2021 годы», в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на период 2017-2021 гг.», а также в других нормативно-правовых документах, имеющих отношение к данной области деятельности.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в

соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики – VI. «Медицина и фармакология»

Степень изученности проблемы. Многочисленные исследования показали, что экзогенно-конституциональное ожирение является частой причиной репродуктивных нарушений у женщин фертильного возраста. В одном из широкомасштабных исследований, которое было проведено N. Santoro и B. Lasley (2004), было выявлено, что у женщин с избыточной массой тела достоверно чаще выявляли нарушения менструального цикла, в связи с чем авторы предположили, «...что ожирение негативно влияет на функцию желтого тела». Одним из частых проявлений нарушения в репродуктивной сфере у женщин с ожирением является СПКЯ, и количество женщин фертильного возраста с избыточной массой тела среди пациенток с этим синдромом разнятся в разных странах мира (Fauser B. C. et al., 2012; Григорян О. Р., Андреева Е. Н., 2016). В результате многочисленных исследований было показано, что связующим звеном между репродукцией и метаболизмом является гормон жировой ткани лептин, который участвует не только в регулировании массы тела, но также играет важную роль в поддержании эндокринной, репродуктивной и иммунной систем. Лептин - это белковый гормон адипоцитов, который не только передает сигнал о количестве запасов энергии в центральную нервную систему, но также играет важную роль в регулировании нейроэндокринной функции, и для поддержания репродуктивной системы необходимо постоянно определенное количество концентрации лептина в крови. Вследствие изменения пороговых значений гормона, гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось может начать неправильное функционирование (Daghestani M. et al., 2019).

Проблема репродуктивных нарушений на фоне ожирения в практике эндокринологов и гинекологов остается актуальной несмотря на большое количество работ по этой теме, генетический аспект данной проблемы малоизучен. Имеются единичные статьи, посвященные исследованиям генетических маркеров ожирения у женщин репродуктивного возраста. По

данным литературы имеются ряд исследований гена LEPR, например, есть авторы, которые показали, что люди у которых выявили носительство генотипа AA, уступают по физической активности, имеют более сниженный метаболизм, чем носители генотипа Gln223Gln (Кьюинтон и соавторы 2001, Великобритания). Однако, имеются и противоречивые данные, так Gottlieb с соавторами (2009, Бразилия) считают, что не Arg223, а 223Gln аллель в гомо- и гетерозиготном состоянии (генотипы Gln223Gln и Gln223Arg) обуславливают повышение жира, лептина и соответственно предрасположенность к МС. Недавно Юдочкин А.В. (2013, Россия) и коллеги не нашли связи между полиморфизмом Arg223Gln гена рецептора лептина и ожирением в российской популяции у женщин репродуктивного возраста, но выявили, что SNP LEPR обуславливает инсулинрезистентность.

Вышеизложенные факты, а также учет того, что в нашей республике идет прирост избыточного веса среди женского населения и учащения случаев нарушения репродуктивной системы на фоне ожирения, определило необходимость и целесообразность выполняемой диссертации.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ, высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии «Разработка новых методов профилактики заболеваний, дифференциальной терапии и лечения, а также побочных эффектов и других детерминант факторов окружающей среды на основе генетического полиморфизма» (2010-2016 гг.).

Цель исследования: изучить клинико-генетические аспекты нарушенной репродуктивной системы у женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением и разработать подходы к своевременной диагностике половых нарушений в зависимости от генетического полиморфизма с учетом прогностических параметров.

Задачи исследования:

проанализировать клинико-anamнестические, гормональные и биохимические данные у женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением;

оценить полиморфизм Gln223Arg гена рецептора лептина LEPR у женщин узбекской этнической принадлежности с экзогенно-конституциональным ожирением;

оценить корреляционную связь между генетическими и клинико-лабораторными параметрами;

разработать алгоритм ранней диагностики и прогноза репродуктивных нарушений у женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением в зависимости от генетического полиморфизма.

Объектом исследования являются 228 обследованных женщин с экзогенно-конституциональным ожирением с различными нарушениями со стороны репродуктивной системы, которые были отобраны в исследование на территории Республиканского центра репродуктивного здоровья населения и поликлиники многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии в период с 2012 по 2017 гг.

Предмет исследования: сыворотка крови для оценки уровня инсулина, лептина и выделения ДНК для проведения генетического анализа.

Методы исследований. В диссертации применены клинико-биохимические методы исследования, гормональные исследования (сыворотки крови), инструментальные (УЗД, рентгенологические – МРТ гипофиза) и статистические методики, а также определение полиморфизмов гена LEPR.

Научная новизна:

впервые определен генотип полиморфизма Gln223Arg гена LEPR рецептора и установлено наследование по гетерозиготному типу у женщин узбекской этнической принадлежности с нарушениями в репродуктивной системе на фоне экзогенно-конституционального ожирения;

впервые у женщин узбекской этнической принадлежности выявлено, что преобладание носительства мутантного G-аллеля по полиморфизму Arg223Gln (rs 1137101) гена рецептора лептина LEPR ассоциировано с развитием экзогенного ожирения, а также с наличием репродуктивных нарушений у женщин фертильного возраста;

показано что при сравнительном анализе генетического профиля среди женщин фертильного возраста на фоне ожирения с сохраненной фертильностью и бесплодием, мутантный гомозиготный GG-генотип является прогностическим фактором в развитии бесплодия;

на основании коррелятивной связи между клинико-генетическими аспектами разработаны параметры диагностики, ведения и определения прогноза развития репродуктивных нарушений у женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

на основании полученных данных, с целью прогноза и профилактики ожирения и развития репродуктивных нарушений, наряду с общеизвестными, определены такие факторы риска как: наличие наследственности по материнской линии, раннее начало ожирения как с периода полового созревания, так и в активном репродуктивном возрасте с периода первой беременности;

определен генетический полиморфизм гена рецептора лептина у женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением;

рекомендованы методы диагностики репродуктивных нарушений у женщин с экзогенно-конституциональным ожирением с учетом носительства генотипов полиморфизма Gln223Arg гена LEPR для врачей узких специальностей—эндокринологов и гинекологов;

разработаны методы раннего выявления и прогнозирования развития репродуктивных нарушений у женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением.

Достоверность результатов исследования: достоверность результатов исследования определяется применением апробированных теоретических и практических подходов и методов; достаточным объемом выборки больных; достоверность результатов подтверждена примененными в исследовании современными, взаимодополняющими клиническими, эндокринологическими, генетическими и статистическими методами. Сопоставление полученных данных с зарубежными и отечественными исследованиями, обоснованность выводов и заключения подтверждает достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов. Научная значимость результатов исследования состоит из изучения патогенетических механизмов, клинико-генетических особенностей, выявления связи между клиническими и генетическими данными, а также прогнозирования развития экзогенно-конституционального ожирения у женщин фертильного возраста.

Практическая значимость результатов исследования состоит из улучшения подходов к ранней диагностике и ведению женщин фертильного возраста с репродуктивными нарушениями на фоне экзогенно-конституционального ожирения, усовершенствование профилактических мер по развитию ожирения, а также улучшения качества жизни женщин.

Внедрение полученных результатов. На основании научных результатов, полученных при изучении клинико-генетических аспектов репродуктивной системы женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением:

Министерством здравоохранения была утверждена методическая рекомендация «Современные подходы к терапии экзогенно-конституционального ожирения у женщин фертильного возраста с репродуктивными нарушениями» (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8 н-р/469 от 8 ноября 2019 г.). Данная методическая рекомендация позволила оптимизировать

эффективность лечения экзогенно-конституционального ожирения с репродуктивными нарушениями;

Полученные научные результаты по оптимизации эффективности лечебных мероприятий на основе изучения ассоциации полиморфизма Gln223Arg гена рецептора лептина LEPR с целью ранней диагностики и прогноза женщин фертильного возраста с репродуктивными нарушениями на фоне экзогенно-конституционального ожирения были внедрены в медицинскую практику, в том числе в семейную поликлинику №48 Шайхантахурского района города Ташкент, Республиканский специализированный научно-практический центр Акушерства и гинекологии (Заключение Министерства здравоохранения № 8н-з / 144 от 5 ноября 2020 г.). Внедрение результатов на практике позволило оптимизировать раннюю диагностику, прогноз, своевременную профилактику осложнений, а также улучшить качество жизни пациентов и повысить эффективность лечебных мероприятий.

Апробация результатов исследования: результаты данного исследования были обсуждены на 1 международной и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования: По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 6 – в виде статей в журналах, 3 из которых в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

§1.1. Современные взгляды на этиопатогенез, клинические особенности и диагностику экзогенно-конституционального ожирения у женщин фертильного возраста.

В настоящее время установлено, что ожирение встречается среди населения все чаще, и это явление может быть наглядно продемонстрировано как среди взрослых, так и среди детей [44; с.66-73]. За последние полвека ожирение приобрело характер эпидемии в развитом мире [42; с.108-120], где по оценкам, более 1,5 миллиарда взрослых имеют избыточный вес. В настоящее время считается, что почти 300 миллионов женщин страдают ожирением. Около 30% женщин детородного возраста страдают ожирением и еще около 25% женщин данной группы имеют избыточную массу тела. По данным ВОЗ, к 2025 г. ожидается увеличение частоты ожирения среди женского населения до 50% [13; с 3-8].

Распространенность ожирения среди взрослого населения Республики Узбекистан в настоящее время составляет в среднем 31–34 на 1000 населения с существенными различиями показателей в зависимости от конкретных территорий, в 2014 году интенсивный показатель составил – 32,2‰. Анализ отчетных материалов учреждений первичного звена здравоохранения показал, что в период 2012–2014 гг. в республике было зарегистрировано впервые 17 274 случая ожирения у взрослых людей (от 5720 до 5860 случаев в год) [39; с.274-277].

Экзогенно-конституциональное ожирение у женщин связано с изменениями в репродуктивной системе, нарушением менструального цикла, со снижением фертильности, а также с повышенным риском развития синдрома поликистозных яичников и редкими овуляциями или ее отсутствием. Кроме того, склонность к нарушениям менструального цикла и яичников, связанным с ожирением, может предрасполагать к повышенному риску рака яичников, груди и эндометрия. Фактически, теперь ясно, что

заболеваемость гинекологическим раком увеличивается с увеличением ИМТ. В частности, ожирение является фактором риска женского бесплодия, избыточный вес также влияет на исходы беременности, увеличивая число самопроизвольных аборт [44; с.66-73].

Этиология ожирения — это сложный и к настоящему моменту нерешенный вопрос. В основе ожирения лежит взаимодействие предрасполагающих эндогенных и экзогенных факторов. Одной из мишеней действия лептина является уровень экспрессии гипоталамического нейропептида Y. Идентификация генов *ob* и *db* за последние годы предоставила первую генетическую основу, на которой может быть построено будущее понимание регуляции массы тела и ожирения. Полная неспособность продуцировать лептин (*ob / ob*) или реагировать на него (*db / db*) приводит к глубокому раннему началу ожирения с постоянно избыточным потреблением пищи, неуместным снижением расхода энергии, тяжелой инсулинорезистентностью и диабетом, зависящим от генетического фона. Однако попытки связать развитие ожирения у большинства людей с каким-то определенным дефектом в функциональной системе, отвечающей за регуляцию пищевого поведения, пока не увенчались успехом [17; с.268-270].

Как правило, избыточный вес и ожирение способствует увеличению смертности, в первую очередь от сердечно-сосудистых заболеваний и диабета, но также от рака и хронических заболеваний, включая остеоартрит, заболевания печени, почек и апноэ во сне. Также, ожирение является значительным фактором риска развития различных заболеваний, в том числе и в сфере репродуктивной системы, например, бесплодия. Так, на примере проведенного исследования среди 266 женщин с ожирением и нормальной фертильностью, можно увидеть следующее, что у 64,3% из них отмечался нормальный менструальный цикл, у 21,4% – олигоменорея и у 14,3% – гиперменорея и/или полименорея. Следовательно, было показано, что в группе женщин с олигоменореей окружность талии, индекс массы тела и

уровень инсулина были достоверно выше в сравнении с контролем, где наблюдался нормальный менструальный цикл [73; с.98-101].

Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6, синтезируются макрофагами жировой ткани, а «...увеличение концентрации этих синтезируемых макрофагами циркулирующих факторов приводит к развитию хронического низкоинтенсивного воспалительного процесса, приводящего к развитию инсулинорезистентности» [53; с.2-13]. Ожирение, которое нарушает метаболизм липидов и глюкозы, становится большой медицинской проблемой [13; с.3-8]. Эти нарушения угрожают здоровью человека, а также оказывает неблагоприятное воздействие на репродуктивные функции, вызывая инсулинорезистентность / гиперинсулинемию, особенно у женщин с синдромом поликистозных яичников [86; с.626-631].

Частым проявлением нарушенной репродуктивной системы у женщин с ожирением является СПКЯ, и метаболический синдром, связанный с ожирением и инсулинорезистентностью, встречается примерно у половины пациенток с СПКЯ, а компенсаторная гиперинсулинемия оказывает защитные тканевые эффекты, которые включают процесс выработки большого количества андрогенов [135; с.565-576]. Доля женщин с избыточной массой тела (индекс массы тела (ИМТ) 25–30 кг/м²) или ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) среди женщин с СПКЯ разнятся в различных странах. К примеру, в странах Европы, в Великобритании у 90% женщин с данным синдромом ИМТ > 25 кг/м², тогда как в странах Азии, в Китае только 20% женщин с СПКЯ имеют избыточную массу тела или ожирение. Достаточно высокий процент женщин с ожирением наблюдается в США (61%) и Австралии (76%) [82; с.28-38].

У большинства женщин с СПКЯ «...время начала формирования ожирения относится к препубертатному и пубертатному периоду. Появление избыточной массы тела в эти возрастные периоды считается независимым фактором риска СПКЯ». По данным современной литературы, у женщин с СПКЯ намного чаще ожирение проявляется в виде абдоминального типа [14; с.20-25]. Ожирение модифицирует чувствительность к инсулину и

секреторную выработку гонадотропина гипофизом, тем самым может быть связано с высоким уровнем андрогенов в крови и аменореей, имитируя, таким образом, СПКЯ [50; с.135-138].

В эндокринной системе женского организма, взаимосвязь между репродукцией и метаболизмом всегда оставался спорным вопросом. Низкомолекулярный IGF-связывающий белок-1 (IGFBP-1), инсулин и аминокислоты всегда участвовали, в качестве эффективных механизмов, сигнализирующих об изменениях количества жира в организме и ИМТ, но в результате многочисленных исследований было показано, что эти изменения были связаны с уровнем лептина [69; с.118-124].

Лептин, помимо регулирования массы тела, также играет важную роль в поддержании эндокринной, репродуктивной и иммунной систем, посредством подавления потребления пищи и увеличения потребления энергии. Дефицит лептина приводит к нарушению репродуктивного цикла, гормональному дисбалансу и нарушениям иммунной системы, кроветворной системы и метаболизма костей [72; с.377]. Это означает, что лептин играет важную роль в физиологическом процессе и имеется связь между аномальным уровнем лептина и различными расстройствами в организме женщин фертильного возраста.

Лептин, синтезирующийся жировой тканью и представляющий собой пептидный гормон, имеет молекулярную массу 16 кДа и содержит 167 аминокислот, находится на 7q21.3 хромосоме, кодируется геном лептина (LEP). Хотя классически роль лептина описывается в регуляции аппетита, нейроэндокринной функции и энергетического гомеостаза, похоже, что он влияет также на многие другие физиологических процессы. Аномалии выработки лептина связаны с различными метаболическими синдромами, особенно с ожирением [13; с. 5].

Жировая ткань играет динамическую роль в энергетическом гомеостазе всего тела, действуя как эндокринный орган. Данные многих авторов, указывают на прочную связь между нервными влияниями, экспрессией

адипоцитов и секрецией лептина. Регуляция нейрональной активности и секреции гонадотропин-рилизинг-гормона происходит, из-за увеличения выработки гонадотропных гормонов гипофиза, которые ответственны за нормальное функционирование репродуктивной системы за счет выделения лептина в кровь [64; с.66].

Действия лептина на гонадотропин-рилизинг-гормон опосредуются межнейронными путями с участием нейропептида-У, проопиомеланокортина и кисспептина. Кроме того, лептин регулирует репродуктивную функцию, изменяя чувствительность гипофиза к гонадотропин-рилизинг-гормону и воздействуя на яичники, регулируя фолликулярный и лютеиновый стероидогенез. Таким образом, лептин служит предполагаемым сигналом, связывающим метаболический статус с репродуктивной осью [15; с.4].

В дополнение к своей роли в качестве центрального сигнала для мозга, передающего информацию о количестве запасов энергии для регулирования энергетического гомеостаза, лептин, как было обнаружено, оказывает не менее важное влияние на органы гонад. Эндокринные и прямые паракринные эффекты лептина на гонады подразумеваются экспрессией функциональных рецепторов лептина на поверхности фолликулярных клеток яичников, включая гранулезные, тека и интерстициальные клетки, а также клетки Лейдига. Высокие концентрации лептина в яичниках могут подавлять выработку эстрадиола и мешать развитию доминирующих фолликулов и созреванию ооцитов [87; с.63-70].

Как правило, лептин прочно утвердился в качестве важного гормона для поддержания энергетического гомеостаза и массы тела, а резистентность к лептину широко признана ключевым фактором риска ожирения. Лептин способствует похуданию, прежде всего, за счет активации путей LEPRb в головном мозге, особенно в гипоталамусе. Нейроны, экспрессирующие LEPRb, расположены во многих областях мозга, и эти нейроны образуют сложную сеть для управления энергетическим балансом и массой тела. Есть основание предположить, «...что гиперинсулинемия и

инсулинорезистентность связаны с высокой концентрацией свободного лептина в крови, независимо от индекса массы тела» [36; с. 35-39].

Количество лептина выделяемого в кровь, выше у женщин с ожирением, так как избыточная масса тела приводит к инсулинорезистентности, изменяет процесс правильной выработки гонадотропных гормонов, тем самым нарушает овуляцию яйцеклетки [63; с.350]. Высокий уровень лептина в крови, который связан с избыточной массой тела, может быть рассмотрен как один из факторов риска хронической ановуляции, которая вызвана как инсулинорезистентностью так и прямым влиянием самого лептина на функцию яичников [120; с.1150].

Известно, что избыточная масса тела и ожирение нарушают функцию репродуктивной сферы за счет нарушения процесса овуляции, но данный механизм не единственный, так как у женщин даже с овуляторным циклом наблюдается снижение фертильности. К этим механизмам относятся [115; с.343-345, 25; с.43-51] следующие:

- психосоциальные факторы: депрессивные состояния при наличии бесплодия, которые способствуют появлению стрессовой гиперпролактинемии;

- провоспалительные цитокины вырабатываемые жировой тканью, которые повышаются при избыточной массе тела, могут вызывать эмбриотоксический эффект.

Взаимосвязь между ожирением и репродуктивной функцией все еще изучается, но уже доказано, что избыточный вес негативно влияет на все системы, включая репродуктивное здоровье. Распространенность ожирения среди бесплодных женщин высока, и в то же самое время известно, что при потере достаточного количества жировой массы репродуктивная функция у женщин значительно улучшается, восстанавливается фертильность [59; с.2482]. Женщины фертильного возраста с ожирением обязательно должны посещать профильных специалистов, которые смогут провести разъяснительную работу по поводу правильного снижения веса, а также

оказать дальнейшую поддержку [63; с.360]. С целью уменьшения веса необходимо перейти на принципы правильного питания, а также увеличения объёма физических нагрузок на организм женщины. При необходимости и по показаниям назначаются лекарственные препараты для снижения веса, а также применяются хирургические и бариатрические методы лечения [55; с.434-439].

§1.2. Современные подходы к лечению экзогенно-конституционального ожирения

Долгосрочное управление весом при ожирении остается очень сложной задачей, связанной с высоким риском неудач и восстановления веса. Люди с ожирением нуждаются в практически пожизненном лечении, целью которого является снижение заболеваемости, улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности.

Общие методы лечения избыточного веса и ожирения включают в себя снижение веса за счет правильного питания, повышение физической активности, а также изменения привычек. Немедикаментозная программа включает диетотерапию, дозированные физические нагрузки (динамические аэробные) и поведенческую терапию [62; с.1950, 131; с.55, 137; с.734-739]. Целью коррекции избыточной массы тела является ее уменьшение на 10–15 % от исходных значений, поддержание достигнутых значений веса на протяжении длительного времени, снижение риска развития сопутствующих заболеваний и их осложнений.

В современной клинической практике используются разные методы лечения ожирения: психотерапия, диетотерапия, лечебная физкультура, фармакотерапия, хирургическое лечение, физиотерапия [147; с.1301]. На сегодняшний день для лечения ожирения обязательным являются принципы правильного питания, в процесс которого включается ведение дневника питания с подсчетом килокалорий [56; с.1549]. Необходимо обязательно учитывать антропометрические, клинические, биохимические, гормональные показатели женщин, а также подключение профессиональной

психологической помощи для уточнения особенностей пищевого поведения, привычек и личностно-эмоциональной сферы [22; с.126].

В настоящее время по рекомендации ВОЗ, применяется система питания со сниженной калорийностью, которая включает в себя оптимальное соотношение макроэлементов (белков, жиров и углеводов) и баланс микроэлементов, при этом, процент белков потребляемой с пищей, должен быть из расчета 10-15% (в среднем 12%), процент жиров не должен превышать 30%, а процент углеводов должен быть 55-65% (в среднем 58%). Схема питания включает кратность приема пищи, интервалы между приемами, продолжительность каждого приема, и суточная потребность калорий уменьшается почти на 20%. Для подсчета суточного калоража пищи, с учетом индивидуальных предпочтений допускается использование специальных компьютерных программ и приложений для смартфонов [47; с. 134-139].

Для оптимального и правильного снижения массы тела необходимо начать правильно питаться и увеличить объем физических нагрузок на организм человека [95; с.278]. Принципы правильного питания и увеличение объема физической нагрузки, не всегда приводит к достижению желаемого результата. Поэтому по показаниям, лекарственные препараты для снижения веса необходимы так же, как и при любом другом хроническом заболевании.

Показания к назначению медикаментозного лечения ожирения, следующие [98; с.2426]:

- индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² или ИМТ ≥ 27 кг/м² и ОТ более 85см у женщин;
- наличие наследственности по сахарному диабету 2 типа;
- наличие факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

В нашей республике с целью снижения избыточного веса и лечения ожирения используются следующие зарегистрированные лекарственные препараты: орлистат, сибутрамин с МКЦ (редуксин) и метформин*. Несмотря на то, что метформин не входит в стандарты лечения ожирения, тем не менее, показано, «...что использование препарата из группы производных

бигуанидов – метформина – при лечении пациентов с абдоминальным ожирением привело к достоверному снижению массы тела и окружности талии» [28; с.124]. Включение метформина в комплексное лечение больных с ожирением способствует достоверному снижению ИМТ. Это косвенно указывает на тот факт, что в исследуемых группах женщин ожирение является основным проявлением метаболического синдрома [22; с.126]. Этот факт может быть очень благоприятным, учитывая роль абдоминального ожирения в развитии метаболических изменений [58; с.288].

Орлистат – препарат «...ингибитор липаз, обладает высокой липофильностью, при приеме внутрь ингибирует желудочную и панкреатическую липазы. В результате нарушается расщепление пищевых жиров уменьшается их всасывание из ЖКТ. При систематическом применении указанный эффект приводит к уменьшению массы тела у больных с ожирением. Орлистат практически не всасывается из ЖКТ и в связи с этим практически не оказывает резорбтивного действия». В проведенном исследовании среди лиц с метаболическим синдромом, было показано, что при назначении препарата в комплексе с метформином наблюдалось более значимое снижение массы тела и улучшения биохимических показателей [48; с.32-37].

Сибутрамин селективно тормозит обратный захват серотонина и норадреналина из синаптической щели в нейронах головного мозга. Он не влияет на допаминергическую систему, не вызывая при этом лекарственной зависимости [85; с.378-387]. В нашей стране, данный препарат представлен в составе с микрокристаллической целлюлозой, применяется в виде препарата Редуксин. Данные литературы показали, что на фоне лечения сибутрамином у 79% пациентов произошло снижение массы тела на более чем 5% [2; с.78-83, 8; с.18-26, 10; с.34-38]. Нужно также отметить, что для данного препарата есть противопоказания к назначению, и высокий риск развития инфаркта или инсульта на фоне приема препарата. Отмечается низкая эффективность терапии сибутрамином при морбидном ожирении.

Аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП1) лираглутид, разрешенный к применению для лечения СД 2-го типа, оказался эффективным при лечении ожирения [7; с.6]. Препарат не зарегистрирован в нашей стране, но применяется на территории Российской Федерации, приводит к уменьшению массы тела преимущественно посредством снижения массы жировой ткани за счет уменьшения потребления пищи и регуляции аппетита с помощью усиления чувства наполнения желудка и насыщения, одновременно ослабляя чувство голода и уменьшая предполагаемое потребление пищи [121; с.1786, 122; с.176].

На сегодняшний день для лечения ожирения высоких степеней, хирургические технологии являются наиболее предпочтительнее в отношении долгосрочных и эффективных результатов [52; с.20, 57; с.247-250]. Эндоскопическая бариатрическая терапия может быть полезной альтернативой фармакологическому лечению ожирения и обеспечивает большую эффективность с меньшими рисками, чем обычные хирургические процедуры. Среди различных эндоскопических методов лечения ожирения внутрижелудочный баллон имеет значительную эффективность в снижении массы тела и облегчении симптомов сопутствующего заболевания. Простота процедуры внутрижелудочного баллона может объяснить ее широкую роль в лечении ожирения и применимость к различным степеням ожирения [7; с.7, 52; с.112]. В последние годы, на территории нашей страны также активно проводятся бариатрические операции на желудке у лиц с ожирением [46; с.19, 47; с.136].

Таким образом, несмотря на то, что во всем мире ожирение приобрело характер пандемии, тем не менее, можно смело утверждать, о том, что на сегодняшний день современная медицина имеет эффективные способы лечения этого заболевания, которые позволяют не только улучшить качество жизни пациентов, но и существенно снизить смертность от осложнений ожирения.

§1.3. Репродуктивные нарушения у женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением

По определению ВОЗ, репродуктивное здоровье - это состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней или недугов, во всех вопросах, касающихся репродуктивной системы, её функций и процессов [145; с.3].

Всемирная организация здравоохранения определила, что «...охрана репродуктивного здоровья охватывает репродуктивные процессы, функции и систему на всех этапах жизни и поэтому, направлена на обеспечение того, чтобы люди могли вести ответственную, приносящую удовлетворение и безопасную сексуальную жизнь, а также могли сохранять способность деторождения и иметь возможность выбора в отношении того, иметь ли детей, когда и в каком количестве» [145; с.10].

Экзогенные и эндогенные детерминанты здоровья окружающей среды включают все, что нас окружает, а воздействие на окружающую среду включает не только физические, химические и биологические факторы, но также гормоны, диету и образ жизни. Поскольку большинство людей развивается предсказуемым образом, переходя от оплодотворенной яйцеклетки к плоду, новорожденному, малышу, ребенку, подростку и взрослому, нет никаких сомнений в том, что окружающая среда является мощным модификатором воспроизводства и развития человека. Репродуктивная система весьма чувствительна к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды. По утверждению Ревич В.А., «... на формирование экологически зависимой патологии репродуктивной системы оказывают влияние специфические, неспецифические и конституциональные факторы» [41; с.44].

На сегодняшний день одной из основных проблем женского здоровья является определение факторов, связанных с риском неблагоприятных акушерских исходов. Все больше научных исследований показывают, что бесплодие и нарушения репродуктивной функции, вызванные такими

патологиями, как эндометриоз, аденомиоз, синдром поликистозных яичников и миома матки, могут оказывать негативное влияние на беременность от имплантации до родов. Кроме того, многим женщинам с нарушениями репродуктивной функции и / или бесплодием требуются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), которые могут независимо влиять на исходы беременности [140; с.570].

Гормональная регуляция и воспаление, это те механизмы, которые участвуют во всех основных процессах репродуктивной системы, таких как овуляция, менструация, имплантация эмбрионов и беременность. Появляется все больше доказательств того, что гормональные аберрации и сильный воспалительный процесс, могут приводить к нарушениям иммунно-эндокринных перекрестных реакций между эндометрием, миометрием и шейкой матки, которые в свою очередь, приводят к осложнениям беременности [143; с.104-115].

Возникающие расстройства репродуктивного здоровья проявляются в форме снижения фертильности, примерно от 10 до 15% пар страдают бесплодием. В последнее время большой интерес вызвала ключевая роль факторов образа жизни в развитии бесплодия. Факторы образа жизни - это изменяемые привычки и образ жизни, которые могут сильно влиять на общее состояние здоровья и благополучия, включая фертильность. Многие факторы образа жизни, такие как возраст создания семьи, питание, вес, физические упражнения, психологический стресс, воздействие окружающей среды и профессии и другие, могут иметь существенное влияние на восстановление фертильности [45; с.5-8].

Жировая ткань участвует в правильном регулировании репродуктивной системы, «...и поэтому для того чтобы у девочки в пубертатном возрасте возник и установился нормальный менструальный цикл, в ее организме должно накопиться пороговое, минимальное количество жира» [37; с.30-32]. Однако, в настоящее время убедительно показано, что ожирение имеет серьезные последствия для репродуктивной системы в зависимости от

количества и распределения жира в организме. Эпидемиологические данные ясно показывают, что избыточный вес способствует нарушению менструального цикла, бесплодию, выкидышу, неблагоприятному исходу беременности, ухудшению самочувствия плода и сахарному диабету [76; с.14]. У женщин фертильного возраста с ожирением, намного чаще встречаются репродуктивные нарушения в виде нерегулярного менструального цикла по типу олигоменорея в 60%, и у 29% женщин встречается аменорея [25; с.43-51].

Женщины с ожирением имеют более низкую частоту беременностей и живорождений по сравнению с женщинами с нормальным весом. При наступлении у женщин беременности на фоне ожирения, их можно классифицировать как группу женщин с высоким риском развития выкидыша. [13; с.3-8]. Таким пациенткам угрожают гестационный диабет, гипертония и преэклампсия, инфекции мочевыводящих путей, тромбоз эмболия, повышенная материнская смертность, высокая вероятность кесарево сечения и послеродового кровотечения, кроме этого могут возникнуть осложнения у плода, например, макросомия, дефекты нервной трубки и мертворождение [141; с.213].

СПКЯ это широко распространенное эндокринно-метаболическое расстройство, которое влечет за собой различные серьезные последствия для репродуктивного здоровья, в том числе и развития бесплодия. Известно, что синдром характеризуется несколькими гормональными нарушениями, включая гиперандрогенемию, инсулинорезистентность и гиперинсулинемию [12; с.2-3]. В частности, у женщин с ожирением возникают нарушения «гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси» и часто наблюдается нарушение менструального цикла, ведущее к ановуляции и бесплодию. Помимо гормональных нарушений и снижения фертильности, которые характерны для синдрома поликистозных яичников, при ожирении адипоциты действуют как эндокринный орган [69; с.255].

Стремительно растущее количество людей с ожирением и связанных с ним осложнениями, привело к пониманию о большой роли жировой ткани как

активного потенциального участника в контроле физиологических и патологических процессов. На сегодняшний день жировая ткань рассматривается как эндокринный орган, способный опосредовать биологические эффекты на обмен веществ и воспаление, способствуя поддержанию энергетического гомеостаза и, возможно, патогенеза метаболических и воспалительных осложнений, связанных с ожирением. Воспалительный процесс в жировой ткани приводит к резкому увеличению циркулирующих уровней провоспалительных цитокинов, гормоноподобных молекул и других воспалительных маркеров, совместно определяемых «адипокинами». Адипоциты секретируют такой адипокин как лептин, который прямо пропорциональный массе жировой ткани, а также состоянию питания [24; с.13-15].

Лептин - гормон, секретируемый адипоцитами, который, как предполагается, регулирует энергетический гомеостаз, а также метаболические, репродуктивные, нейроэндокринные и иммунные функции. Изучение его роли в регуляции гомеостаза актуальны для более глубокого понимания патогенеза многих заболеваний [24; с.13-15]. Данный гормон играет особую роль в осуществлении регуляции репродуктивной функции [110; с.461]. Как и в период полового созревания, влияние лептина на репродуктивную функцию зависит от состояния метаболизма, информация которого передается импульсами в гипоталамус об объеме запасов энергии на периферии, для того чтобы регулировать расход энергии, а также потребления калорий. В исследовании было показано, «...что он оказывает как стимулирующее, так и подавляющее действие на уровне гипофиза и гонад, а эффект лептина может зависеть от метаболического статуса и чувствительности к лептину» [63; с.350, 86; с.629].

Гиперлептинемия, связанная с ожирением, может представлять собой дополнительный фактор, участвующий в ановуляции, не только за счет индукции инсулинорезистентности, но также за счет прямого нарушения функции яичников. Его концентрация в плазме коррелирует с содержанием

жира в организме и обычно повышается у лиц с ожирением и это говорит о том, что ожирение у людей обычно связано с лептинорезистентностью [113; с.649].

Таким образом, снижение фертильности у женщин, часто ассоциируется с ожирением и инсулинорезистентностью, причем обе эти особенности связаны с лептином и его рецепторами. Уровень лептина в сыворотке выше у женщин с ожирением, которое проявляется изменением выработки гонадотропных гормонов и вызывает нарушение процесса овуляции [135; с.567]. Но взаимосвязь между лептином и чувствительностью к инсулину, половыми стероидами и концентрацией инсулина при нарушении функции яичников все еще остается не до конца изученной проблемой.

§1.4. Роль генетических факторов в формировании экзогенно-конституционального ожирения у женщин фертильного возраста.

За последние годы значительно расширились наши представления об интегративной роли эндокринной системы и ее непосредственном участии в патогенезе многих заболеваний. Эндокринной системе принадлежит важнейшая роль в адаптации к условиям окружающей среды [24; с.13-15]. Генетика также играет существенную роль в жизни человека. Гены контролируют наш рост, вес, цвет волос и кожи. Они отвечают за наследственные заболевания, оказывают влияние на наш характер и поведение.

Современная медицина находится на стадии преобразования, обусловленного слиянием информационных технологий и быстро развивающейся генетики. В настоящее время «...для оценки той или иной патологии, а также для выбора наиболее подходящей методики лечения врачи проводят генетические исследования. Определение причины заболевания на молекулярном уровне позволяет сделать правильное заключение при неоднозначной симптоматике» [38; с.12-13].

Генетические дефекты лежат в основе многих заболеваний, в том числе и эндокринопатий. Нынешнее появление молекулярных технологий вместе с мультидисциплинарным взаимодействием нескольких областей привело к развитию геномики, которая концентрируется на обнаружении патогенных событий на уровне генома. Подходы структурной и функциональной геномики в настоящее время определили техническую проблему в исследовании генов, связанных с заболеванием, и распознавании их структурных изменений или выяснении функции генов. Кроме того, функциональная геномика также изучает генетику экспрессии (технологии гибридизации, ПЦР и последовательности), двухгибридную технологию, секвенирование следующего поколения с помощью биоинформатики и вычислительной биологии. Наряду с традиционными методами ПЦР, ПЦР в реальном времени возникла как технологическая инновация и играет все возрастающую роль в клинической диагностике и исследовательских лабораториях. Благодаря своей способности генерировать как качественные, так и количественные результаты, ПЦР в реальном времени считается быстрой и точной платформой [24; с.13-15].

В мире более 100 лет генетики изучали, как вариации генов влияют на вариабельность риска заболевания. Генетический синдром - это любое заболевание, вызванное аномалией в геноме человека. Хотя некоторые заболевания, такие как рак, частично вызваны генетическими нарушениями, они также могут быть вызваны факторами окружающей среды. Если результатом считается заболевание сочетания влияний генетических факторов и факторов окружающей среды, его этиологическое происхождение можно назвать многофакторным [24; с.293-294].

Многие эндокринные болезни обусловлены мутациями одиночных генов (например - заменой одного нуклеотида). Такие болезни называют моногенными. Главным звеном патогенеза может оказаться нарушение синтеза или транспорта гормона либо дефект рецептора или компонента,

осуществляющего внутриклеточную передачу сигнала гормона [3; с.37-40, 80; с.15].

Обычно причиной полиморфизма генов являются точечные мутации – замены отдельных нуклеотидов в молекуле ДНК, что приводит к изменению свойств гена. Генетический полиморфизм – изменения генома, встречающиеся в популяции, по крайней мере, в 2 вариантах (аллелях) с частотой не менее 1%. Наиболее частым типом генетического полиморфизма являются однонуклеотидные замены (SNP), которые являются наиболее распространенным типом генетической изменчивости среди людей. Каждый SNP представляет собой различие в одном строительном блоке ДНК, называемом нуклеотидом. Например, SNP может заменить нуклеотид цитозин (С) на нуклеотид тимин (Т) в определенном участке ДНК [9; с.448].

Известны многие варианты полиморфных локусов, которые могут по-разному реагировать на различные факторы окружающей среды, «...и некоторые из них предрасполагают к развитию частых мультифакторных заболеваний. Они получили название генов «предрасположенности». Это мутантные гены (аллели), совместимые с рождением и жизнью, но при определенных неблагоприятных условиях способствующие развитию того или иного заболевания» [3; с.37-40].

Выяснение составляющих геной сети каждого мультифакторного заболевания, разработка на этой основе комплекса профилактических мероприятий для конкретного пациента – составляют концептуальную и методическую основу нового научно-практического направления предиктивной (предсказательной) медицины [4; с.562].

С развитием экзогенно-конституционального ожирения связаны различные факторы, в том числе генетические (генетическая предрасположенность к ожирению), демографические (возраст, пол, образование и доход) и факторы образа жизни (малоподвижный образ жизни, отсутствие физической активности и неправильное питание), а также различные генетические нарушения, являющиеся как первопричиной

ожирения, так и повышающие риски развития избыточной массы тела [127; с.686, 88; с.279]. К ним относятся мутации и полиморфные варианты генов различных метаболических систем. В мире насчитывается более 100 генов предрасположенности ожирению. Одним из наиболее клинически значимых генов является гены метаболизма лептина [111; с.403-407, 1; с.496]. Действие лептина обеспечивается посредством рецепторов лептина [89; с.581], которые располагаются в различных областях мозга – гипоталамусе, мозжечке, коре, гиппокампе, таламусе, сосудистых сплетениях и эндотелии мозговых капилляров [30; с.511].

При увеличении массы тела, происходит повышение уровня лептина, за счет прибавки массы жировой ткани. Участие генетических факторов, а также природные факторы окружающей среды в регуляции уровня лептина подтверждаются тем, что концентрация лептина бывает разной у людей с одинаковым уровнем ИМТ [31; с.5]. Ожирение является одним из составляющих метаболического синдрома «...представляет собой медико-генетическую проблему в обществе, так как переход на правильное питание, увеличение физической активности реализуется только при участии генетических факторов, в частности полиморфизмов или так называемых единичных нуклеотидных замен (SNP) генов» [33; с.28-36].

На сегодняшний день установлено, что в регуляции энергетического баланса ключевую роль играют последовательные активации экспрессии генов: LEP→LEPR→POMC→MC4R. Мутации в генах LEP, LEPR, POMC и MC4R нарушают их экспрессию, создают дефицит кодируемых белков, увеличивают потребление пищи, нарушают регуляцию липидного обмена и вызывают ожирение. Проводится поиск ассоциации одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) вблизи различных генов с ожирением, СД 2, сердечно-сосудистыми нарушениями и другими заболеваниями [32; с.50-51].

В патогенезе ожирения рецептор лептина играет не маловажную роль, так как связывает гормон жировой ткани лептин, и тем самым блокирует продукцию нейропептида Y, который вызывает чувство голода.

Полиморфизмы группы LEPR, которые влияют на функции рецептора лептина, тем самым нарушая процесс связывания лептина, могут быть ассоциированы с увеличением массы тела и способствовать развитию ожирения [33; с28-36].

Белок лептина состоит из 167 аминокислот, которые в основном секретируются белой жировой тканью. Этот белок воздействует на гипоталамические области мозга, которые контролируют пищевое поведение, тем самым играя важную роль в поддержании метаболизма организма. Рецепторы лептина принадлежат к семейству рецепторов цитокинов гликопротеина 130, кодируются геном, расположенным на 1 хромосоме (1p31.3). Существуют в шести изоформах (LEPR a – f), и все изоформы кодируются геном LEPR; из этих изоформ рецептор LEPR-b является «самой длинной формой», и в большинстве случаев мутации в этой изоформе вызывают тяжелое ожирение. Кроме того, мутации в гене лептина (LEP) или гене его рецепторов могут привести к ожирению [32; с.50-51].

На сегодняшний день, полиморфизм Gln223Arg гена рецептора лептина LEPR, являясь одним из наиболее изученных полиморфных маркеров данной группы, который приводит к замене глутаминовой аминокислоты на аргинин в ДНК последовательности рецептора лептина. Такая замена снижает связь рецептора с лептином, так как расположена в центре их связывания [32; с.51-52]. Некоторые авторы утверждают, что полиморфизм Gln223Arg (rs 1137101) имеет связь с лептинорезистентностью, которая приводит к накоплению избыточной массы тела [81; с.421, 114; с.1064-1065]. Также имеются различные исследования, в которых не показано никаких связей между изучаемым нами полиморфным локусом [123; с.695, 99; с.20-24].

Таким образом, вопрос о влиянии полиморфного локуса Gln223Arg гена рецептора лептина LEPR на развитие избыточной массы тела у женщин узбекской национальности по-прежнему остается открытым. Особенно это важно для женщин фертильного возраста, т.к. ожирение рассматривается как

одна из основных причин патологий репродуктивной системы, ведущих к бесплодию.

При обзоре литературных данных, многие авторы подтверждают связь полиморфизма Gln223Arg гена рецептора лептина с изменениями липидного спектра [139; с.173], увеличением ИМТ [144; с.196], ожирением [128; с.2-5] и риском развития МС [110; с.465, 146; с.380]. Стоит отметить, что некоторые исследования не выявили ассоциацию данного полиморфизма с ожирением [68; с.284]. Однако, M.G. Gottlieb и соавторы (2009) обнаружили более высокий риск развития МС у носителей Gln223Gln и Gln223Arg генотипов [91; с.341-348]. Исследование, проведенное у женщин корейской национальности, выявило связь между полиморфизмом генов рецептора лептина и риском развития СПКЯ. Так в ходе анализа генотипов и гаплотипов, статистически, была выявлена взаимосвязь между полиморфизмом Gln223Arg гена рецептора лептина и риском развития СПКЯ [103; с.71-74]. Но только в единичных исследованиях, определялась корреляция между бесплодием, повышенного ИМТ и наличием мутации полиморфизма гена LEPR [101; с.1720]. Однако, несмотря на то, что в настоящем исследовании наблюдалась ассоциация между полиморфизмом Gln223Arg гена LEPR с бесплодием неясного генеза, в отличие от данных нашего исследования, мутантным аллелем и гомозиготным генотипом выступает А-аллель и АА-генотип соответственно.

Различия во влиянии полиморфизмов LEPR на развитие бесплодия, связанного с ожирением, в текущем исследовании могут быть связаны с расовой гетерогенностью, небольшой популяцией исследования или различными факторами окружающей среды.

Анализ литературных данных по полиморфизму Gln223Arg гена LEPR, а также наши собственные наблюдения за женщинами с нарушенной репродуктивной функцией на фоне избыточного веса или ожирения при неоднозначной клинической картине, а также иногда безуспешной терапии побудило нас провести молекулярно-генетическое исследование.

ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

§2.1. Материал исследования

Исследование проводилось на базе консультативной поликлиники и отделения Эндокринологии клиники ТМА №3, а также Республиканского центра репродуктивного здоровья населения в период с 2012 по 2017 гг.

В основу работы положен анализ клинико-лабораторных, эндокринологических и генетических показателей 228 женщин фертильного возраста (ЖВФ), обратившихся на консультацию по поводу различных нарушений со стороны репродуктивной системы.

Дизайн исследования – обсервационное кросс-секционное исследование.

Распределение на группы наблюдения: в ходе исследования были созданы 2 группы (рис. 2.1): основную группу составили 149 женщины с избыточной массой тела и ожирением, а также контрольную группу составили 33 условно здоровые женщины с нормальным ИМТ, а также дополнительно, исключительно для генетического исследования было включено ещё 46 условно здоровых женщин фертильного возраста с нормальным уровнем ИМТ. Основная группа, в свою очередь, была разделена на группу пациенток с репродуктивными нарушениями (РН) и без нарушений в репродуктивной сфере.

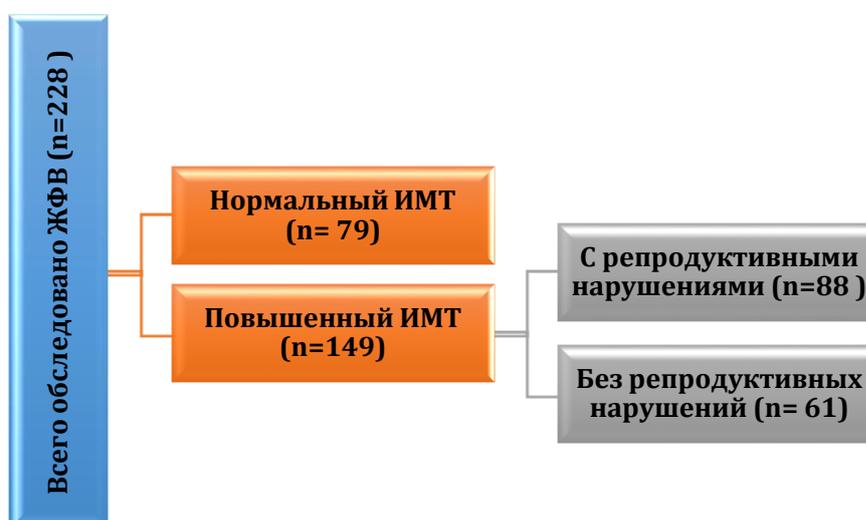


Рис. 2.1. Распределение на основные группы наблюдения

Распределение на подгруппы в зависимости от изучаемой патологии на фоне экзогенно-конституционального ожирения было следующим (рис. 2.2)

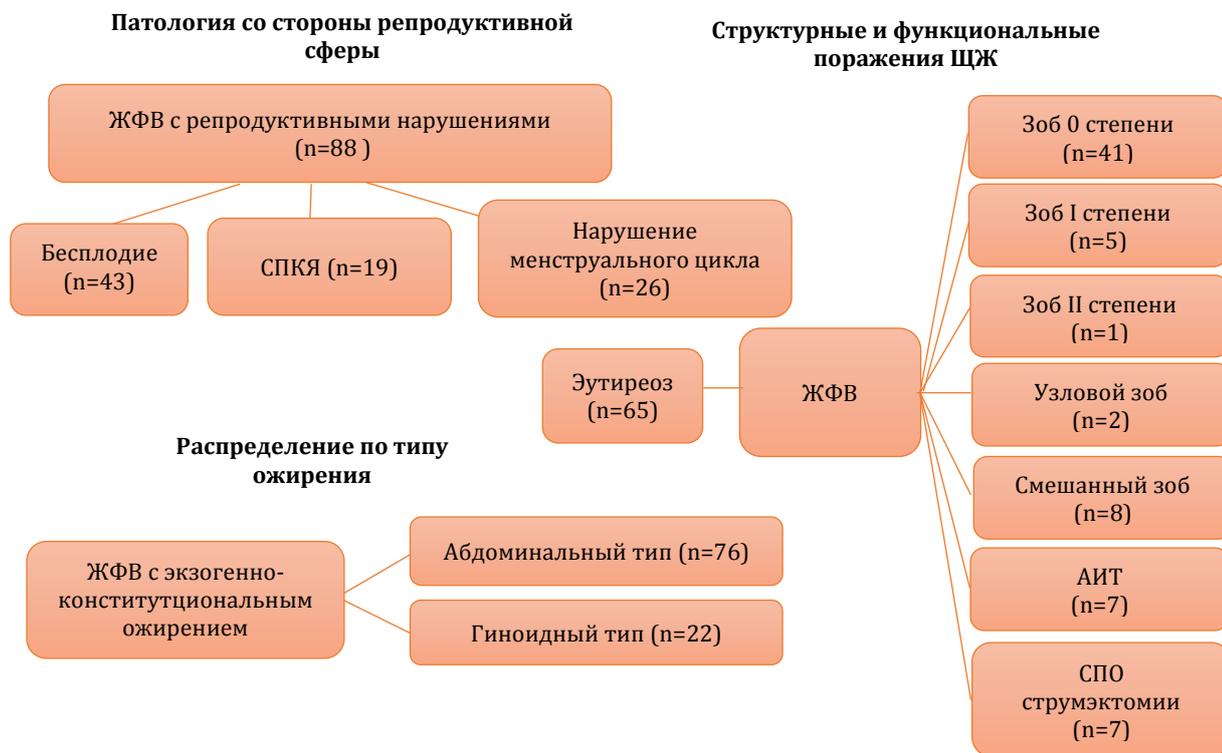


Рис. 2.2. Распределение на группы в зависимости от изучаемой патологии

Все женщины, вошедшие в исследование, были репродуктивного возраста. Средний возраст обследованных на момент осмотра составил $28,7 \pm 0,4$ лет. Доля женщин городского населения составила 79,7% (145 женщин из 182), сельского населения - 20,3% (37 женщин). У женщин фертильного возраста в основной группе исследования (149 женщин) на момент обследования средний индекс массы тела составил $31,8 \pm 0,35$ кг/м².

Женщины фертильного возраста с ожирением, были подразделены в зависимости от типа ожирения, из них 77,5 % (76 женщин) составили абдоминальный тип, и остальные 22,6 % (22 женщины) вошли в группу с гиноидным типом ожирения.

Анализируя полученные нами анамнестические данные, было выявлено, что начало первой менструации (менархе) приходилось в среднем на $12,9 \pm 0,09$ летний возраст.

Эпидемия избыточного веса и ожирения представляет собой серьезную проблему для профилактики хронических заболеваний и сохранения здоровья на всех этапах жизни во всем мире [18; с.3-9]. В настоящее время одной из главных проблем в области изучения ожирения является не количество факторов риска или их независимого воздействия на развитие заболевания, а скорее всего их взаимодействие друг с другом. Ожирение возникает в результате энергетического дисбаланса между потребляемым и расходуемым количеством калорий, что приводит к избытку энергии, положительному энергетическому балансу, в основе которого лежат нарушения метаболизма и генетическая предрасположенность [136; с.153].

Существует множество различных классификаций ожирения, и среди них – классификации по этиологическому принципу, по типу отложения жировой ткани, по индексу массы тела (ИМТ).

Этиопатогенетическая классификация ожирения:

1. первичное ожирение:

- алиментарно-конституциональное (почти 95 %);
- гипоталамическое (не все исследователи признают его существование);

2. вторичное (симптоматическое) ожирение:

- эндокринно-метаболическое (синдром Кушинга и др.);
- церебральное (патология головного мозга).

Классификация по типу отложения жировой ткани:

1. абдоминальное (андроидное, центральное, «верхний» тип);
2. гиноидное (ягодично-бедренное, «нижний» тип);
3. смешанное.

Хотя, на первый взгляд, визуальный осмотр и общий вес тела дают достаточное представление о степени ожирения, наиболее информативным показателем является ИМТ (табл. 2.1), который рассчитывается делением показателя массы тела в килограммах на показатель роста человека, выраженный в метрах и возведенный в квадрат ($\text{кг}/\text{м}^2$). Идеальное значение ИМТ составляет 18,5-24,9 [16; с.19-20]. В исследовании, проведенном в США

было показано, что наиболее безопасным показателем ИМТ является для женщин 22,0 – 23,4 кг/м², для мужчин – 23,5-24,9 кг/м². А ИМТ 25 кг/м² и более для женщин и 26,5 кг/м² и выше для мужчин являются статистически достоверным указанием на увеличение риска смертности [1; с.15-16].

Таблица 2.1

Классификация массы тела по ИМТ (ВОЗ, 1997)

ИМТ	Класс массы тела	Риск сопутствующих заболеваний
< 18,5	Дефицит массы тела	Низкий (повышен риск других заболеваний)
18,5 – 24,9	Нормальная масса тела	Средний для популяции
25,0 – 29,9	Избыточная масса тела (предожирение)	Повышенный
30,0 – 34,9	Ожирение I степени	Высокий
35,0 – 39,9	Ожирение II степени	Очень высокий
≥ 40	Ожирение III степени (тяжелое, морбидное ожирение)	Крайне высокий

Следует отметить, что показатель ИМТ не является достоверным для детей с незаконченным периодом роста, людей старше 65 лет, спортсменов, лиц с хорошо развитой мускулатурой, беременных [34; с.153].

Не маловажное значение имеет не только наличия самого ожирения, степени, но также важен вопрос в распределения жира. Типы ожирения распределяются на гиноидное (женский тип, форма груши) и андроидное – висцеральное (мужской тип, форма яблока). В норме ОТ у женщин не более 80 см, у мужчин – до 94 см [16; с.19-20]. Включение ОТ в критерии диагностики МС, как основного показателя для скрининга, подчеркивает значение диагностики абдоминального ожирения как ведущего фактора риска развития сахарного диабета 2го типа и атеросклероза [40; с.14].

При выборке пациентов для исследования, в основную группу были отобраны женщины с избыточной массой тела и учитывая нашу малую выборку пациенток с экзогенно- конституциональным ожирением, мы

объединили женщин с избыточным весом в одну большую группу – женщины фертильного возраста на фоне избыточного веса и ожирения.

Распределение на группы с нарушениями менструального цикла осуществлялось согласно приложению №89 национальных стандартов, в которых рекомендовано следовать классификации ВОЗ.

Аменорея- это отсутствие менструаций в течение шести месяцев и более.

Олигоменорея- скудные менструации.

Гипоменорея – скудные менструации, которые могут свидетельствовать о патологии эндометрия или об истощении яичников.

Полименорея – менструальный цикл менее 25 дней.

Дисменорея – болезненные менструации.

Гиперменорея – обильные менструации.

Меноррагия – длительные менструации более 7 дней.

Опсоменорея – месячный цикл свыше 35 дней.

Ложная аменорея - возникает вследствие нарушения оттока менструальной крови при пороках развития половых органов.

Олигоменорея, опсоменорея, аменорея и позднее менархе выступают маркерами эндокринных форм бесплодия [26; с.27]. Основное клиническое проявление аменореи – хроническая ановуляция.

Учитывая тот факт, что при разделении женщин фертильного возраста с нарушениями менструального цикла, по данной классификации, количество случаев для статистической обработки, оказались достаточно малыми, и в связи с этим, мы решили объединить все выявленные нарушения в три большие группы: дисменорея, гипоменструальный синдром и аменорея (первичная, вторичная).

Диагноз первичного бесплодия устанавливают у женщины, у которой не было ни одной беременности, несмотря на регулярную половую жизнь в течение года без применения контрацептивных средств.

Вторичное бесплодие – состояние, при котором у женщины в прошлом были беременности, однако в течение года регулярной половой жизни без предохранения зачатие стало невозможным [26; с.21].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – полигенное эндокринное расстройство, обусловленное как наследственными факторами, так и факторами внешней среды. Ведущими признаками СПКЯ являются: гиперандрогения, менструальная и/или овуляторная дисфункция и поликистозная морфология яичников [6; с.32].

В зависимости от критериев диагноза в настоящее время существуют несколько классификаций СПКЯ.

Таблица 2.2

Классификации СПКЯ по основным диагностическим критериям

Классификации	ASRM/ESHRE 2003 г.	NIH 2012г.
Критерии	Гиперандрогемия клиническая или биохимическая. Олиго - и/или ановуляция. Поликистозная морфология яичников по УЗИ	Гиперандрогемия клиническая или биохимическая. Олиго - и/или ановуляция. Поликистозная морфология яичников по УЗИ
Условия	Два из трех критериев при исключении другой патологии	Два из трех критериев при исключении другой патологии со спецификацией клинических фенотипов СПКЯ

После пересмотра критериев NIH (National Institute of Health (1990)) в 2012 году было принято решение о предпочтительном использовании для постановки диагноза СПКЯ согласованных критериев ASRM/ESHRE (табл.2.2) (American Society for Reproductive Medicine, ASRM, European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE), принятые в Роттердаме 2003) с обязательным указанием клинических вариантов [79; с.19-25].

Комбинация клинических, лабораторных и ультразвукографических признаков СПКЯ, которые могут встретиться в реальной практике и служить обоснованием диагноза, представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3

Варианты формулировки диагноза СПКЯ

Варианты формулировки диагноза
СПКЯ: гирсутизм, гиперандрогенемия, олигоановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ*
СПКЯ: гиперандрогенемия, олигоановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ*
СПКЯ: гирсутизм, олигоановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ*
СПКЯ: гирсутизм, гиперандрогенемия, олигоановуляция*
СПКЯ: гирсутизм, олигоановуляция*
СПКЯ: гиперандрогенемия, олигоановуляция*
СПКЯ: гирсутизм, поликистозная морфология яичников по УЗИ
СПКЯ: гиперандрогенемия, поликистозная морфология яичников по УЗИ
СПКЯ: олигоановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ

Примечание: * - так называемый «классический фенотип»

Критерии включения в исследование:

1. Женщины фертильного возраста (18-49 лет).
2. Повышенный ИМТ ≥ 25 на момент обследования или в анамнезе.
3. Женщины узбекской национальности.

Критерии исключения:

1. Возраст, не соответствующий критериям фертильности (младше 18 лет и старше 49 лет);
2. Беременные. Женщины принимающие контрацептивы, или другие лекарственные средства, влияющих на уровень веса.
3. Ожирение эндокринного генеза (синдром Кушинга, гипотиреоз и др.), гипоталамическое.
4. Женщины с сопутствующей онкопатологией, тяжелыми соматическими заболеваниями
5. Женщины не узбекской или смешанной с узбекской национальности.

Принадлежность к узбекской этнической группе определялась анамнестическим методом, путем собеседования с пациентом, подтвердившим принадлежность членов его семьи к данной этнической группе в трех последних поколениях.

§2.2. Методы исследования

Общеклинические методы:

Антропометрические показатели:

Нами проведено антропометрическое обследование всем обследуемым женщинам, были определены индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывается по формуле: $BMI=m/h^2$, где m - масса тела в кг, h - рост в м². (18,5 до 24,0 - нормальная масса тела, от 24,0 до 29,9 - избыточная масса тела, $ИМТ \geq 30,0$ – ожирение), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), соотношении талии и бедер (ОТ/ОБ) у женщин не более 0,85.

Эндокринологический статус:

Всем женщинам проведено определение гормонального фона (пролактин, тиреотропный гормон, свободная фракция тироксина, антитела к тиреопероксидазе, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, эстрадиол, прогестерон, кортизол, дегидроэпиандростендион, инсулин, лептин) на 2-5 день менструального цикла, в случаях нарушенного менструального цикла при обращении, в лаборатории 3 клиники Ташкентской медицинской академии.

Определение уровней гормонов осуществлялось при помощи иммуноферментного анализа, основанного на выявлении антигенов с помощью соответствующих им антител, конъюгированных с ферментом-меткой. ИФА применяют для определения гормонов, ферментов и других биологически активных веществ, содержащихся в исследуемом материале в минорных концентрациях. Все лабораторные анализы проводились в лаборатории 3-й клиники Ташкентской медицинской академии.

Определение гормонов иммунореактивного инсулина и лептина проводилось набором диагностических реагентов для иммуноферментных исследований, фирмы производителя ДРГ Инструментс ГмбХ, Германия, поставщик ООО научно-производственная фирма ЛИТЕХ, Москва.

Кроме того, всем женщинам вошедших в исследование, определялись *биохимические показатели* крови, такие как, уровень глюкозы и липидный профиль.

Генетические методы исследования:

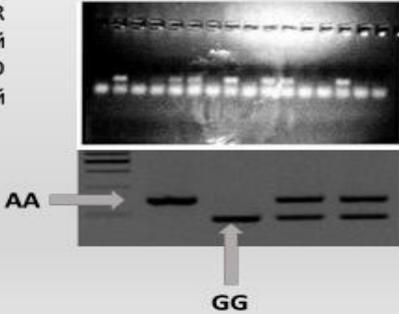
Произведено генотипирование 228 образцов цельной крови, на полиморфный маркер Gln223Arg (rs 1137101) гена рецептора лептина LEPR в Отделе молекулярной медицины и клеточных технологий при Министерстве Здравоохранения Республики Узбекистан Научно - Исследовательского Института Гематологии и переливания крови на основании соответствующего договора (заведующий лабораторией д.м.н. проф. Бабаев К.Т.).

Сбор материала

Сбор образцов крови у больных проводился на территории Республиканского центра репродуктивного здоровья населения. Венозная кровь в количестве 3 мл была отобрана в вакутайнер 5мл (ЭДТА) и хранилась при температуре -20С.

Генотипирование по полиморфному маркеру Gln223Arg гена LEPR

- Выделение ДНК из цельной крови осуществлялось набором реагентов «РИБО-преп» по стандартному протоколу фирмы производителя (производство- ООО «ИнтерЛабСервис», РФ). Однонуклеотидный полиморфизм Gln223Arg гена рецептора лептина LEPR определяли с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции (тест-система ООО НПФ «Литех», РФ) с последующей электрофоретической детекцией.
- Фрагмент длиной 100 п.н. соответствовал аллелю G; а группа фрагментов длиной 200 п.н. соответствовала аллелю A.



В основу исследования, взята выборка женщин фертильного возраста с избыточным весом и ожирением в период 2012-2017 гг. При отборе конкретных лиц учитывали их этническую принадлежность, пол, возраст.

ПЦР амплификация в реальном времени проводилась по стандартному протоколу. Для проведения ПЦР-амплификации в реальном времени использовали Rotor - Gene® ПЦР –Corbett RESEARCH КП - 6000. Программа амплификации в реальном времени включала 120 сек предварительной денатурации при 95 °С однократно, при 94°С – 15 сек, 64°С – 40 сек включала 40 повторов, при 64 °С –500сек однократно. Полученные результаты документировались в виде роста кривых в графическом режиме на соответствующей программе. Фрагмент длиной 100 п.н. соответствовал аллелю G; а группа фрагментов длиной 200 п.н. соответствовал аллелю А.

§2.3. Статистическая обработка данных.

Статистическую обработку данных проводили в два этапа:

1. Подготовка к статистическому анализу;
2. Собственно, статистический анализ.

Подготовка к статистическому анализу включала изучение типов анализируемых переменных (учетных признаков), вида распределения каждого признака и формулировку задачи.

На втором этапе осуществляли выбор конкретного статистического метода в зависимости от трех основных факторов, изученных на первом этапе:

- Типа анализируемых учетных признака;
- Характера распределения анализируемых признаков;
- Числа и типа изучаемых выборок (зависимые или независимые).

Анализ вида распределения признака осуществляли с использованием программы Microsoft Excel. Критериями нормального распределения были следующие параметры:

- Среднее значение, мода и медиана признака примерно равны;

- Около 68% значений признака находится в интервале $M \pm \sigma$, 95% - в интервале $M \pm 2\sigma$, 99% - в интервале $M \pm 3\sigma$.
- Нормальное распределение признака симметрично относительно своего значения.

Поскольку более 80% анализируемых количественных признаков были нормально распределенными, в основу статистического анализа были положены методы параметрической статистики.

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium – IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel – 2012, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %). Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). Для оценки статистической значимости рассчитанных критериев использовались показатели и таблицы критических значений для приемлемых уровней значимости (P). За статистически значимые изменения приняты четыре основных уровня значимости: высокий - $P < 0,001$, средний - $P < 0,010$, низкий (предельный) - $P < 0,050$, незначимый (недостовверный) $P > 0,050$.

Статистическая значимость для качественных величин вычислялась с помощью χ^2 критерия (хи-квадрат)

Принимая во внимание, что параметрические методы статистического анализа ограничены в своих возможностях в связи с характером анализируемых величин, нами проводилась контрольная обработка статистического материала с использованием корректных,

многофункциональных методов статистического анализа: для определения различий – критерий соответствия Пирсона хи квадрат (χ^2) и точный метод Фишера.

Критерий χ^2 Пирсона – это непараметрический метод, который позволяет оценить значимость различий между фактическим (выявленным в результате исследования) количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Выражаясь проще, метод позволяет оценить статистическую значимость различий двух или нескольких относительных показателей (частот, долей).

Статистическая обработка генетических данных

Ожидаемые генотипические частоты называются пропорциями Харди – Вайнберга, тест на соответствие контрольной выборки проводили с использованием метода χ^2 ($\alpha = 0,05$, $df = 1$). Отклонение от пропорции Харди – Вайнберга проверяется путем сравнения различий между наблюдаемыми и ожидаемыми генотипическими частотами, с помощью компьютерной программы анализа генетических данных “GenePop” (“Genetics of Population”). Относительное отклонение ожидаемой гетерозиготности от наблюдаемой (D) рассчитывали по формуле: $D = (h_{obs} - h_{exp}) / h_{exp}$, где h_{obs} и h_{exp} – ожидаемая и наблюдаемая гетерозиготность соответственно.

Частоту вариантов аллелей и генотипов (f) вычисляли по формуле:

$$f = n/2N \text{ и } f = n/N, \quad (2.1)$$

где n – встречаемость варианта (аллеля или генотипа), N – объем выборки.

Оценку частоты аллелей рассчитывали по формуле:

$$p = (2N_1 + N_2) / 2N, \quad q = (2N_3 + N_2) / 2N, \quad (2.2)$$

где p – частота аллеля А, q – частота аллеля а, N – общий объем выборки $N = N_1 + N_2 + N_3$, где N_1 , N_2 , N_3 – численности особей с генотипами АА, Аа и аа, соответственно. Для выявления ассоциации между заболеванием и генотипом использовались мультипликативная и аддитивная модели наследования.

Ассоциацию между заболеванием и генотипом определяли с помощью критерия χ^2 (с коррекцией Йейтса на непрерывность выборки), либо точным двусторонним критерием Фишера, сравнивая распределение генотипов и аллелей по каждому полиморфизму между группами пациентов и контролей. Анализ тенденций (trend test) проводили с использованием аддитивной модели наследования (тест Кохрана – Армитажа для линейных трендов с одной степенью свободы). Достоверными считали различия при уровне ошибки $p \leq 0,05/3 = 0,016$, то есть допускали 1,6 % вероятность того, что найденная в выборке связь между переменными является лишь случайной особенностью данной выборки. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия Спирмена.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

§3.1. Клинико-анамнестические данные женщин с экзогенно-конституциональным ожирением фертильного возраста с и без нарушений репродуктивной сферы.

Согласно данным ВОЗ, к 2025 г. ожидается увеличение частоты ожирения среди женского населения до 50% [76; с.10]. Однозначное наличие связи между нарушением метаболической системы и репродуктивной функцией у женщин фертильного возраста до сих пор остается спорной [92; с.120]. Прослеживается U-образный эффект массы тела на репродуктивную функцию – «...низкая или высокая масса тела способствуют нарушению менструальной и репродуктивной функции» [19; с.2-8].

Для решения поставленных целей и задач исследования, нами было проведено первичное обследование 250 женщин фертильного возраста с избыточной массой тела и ожирением. Далее путем исключения, из них были отобраны 149 женщин в возрасте от 18 до 45 лет к дальнейшим целевым исследованиям, которые в свою очередь были подразделены на 2 основные группы сравнения: 1-ая группа женщины фертильного возраста (ЖФВ) с репродуктивными нарушениями (РН) (n=88) и 2-ая группа ЖФВ без РН (n=61). Контрольную группу составили 33 практически здоровые женщины фертильного возраста. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 3.1.

В таблице показано, что контрольная и исследуемые группы были репрезентативны по всем обследованным параметрам ($p < 0,001$). При сравнении данных групп по среднему весу, выявлено, что в группе без репродуктивных нарушений средний вес пациенток составил $82,3 \pm 1,56$ кг, а в группе с репродуктивными нарушениями $87,5 \pm 1,39$ кг и достоверно превышал предыдущий показатель в 1,1 раза ($p < 0,05$).

Таблица 3.1

Антропометрические показатели обследованных женщин (M±m)

Параметры	Группа контроля (n=33)	1-ая группа с РН (n=88)	2-ая группа без РН (n=61)
Вес (кг)	55,6±0,86	87,5±1,39*^	82,3±1,56*
ИМТ (кг/м ²)	20,4±0,18	32,5±0,48*^^	30,7±0,47*
ОТ (см)	66,8±1,06	97,6±1,47*^	92,9±1,29*
ОБ (см)	96,2±0,62	101,4±1,45*	101,7±1,44*
ОТ/ОБ	0,69±0,01	0,96±0,01*^	0,93±0,01*

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (p<0,001), ^ - различия относительно данных группы ЖВФ без репродуктивных нарушений значимы (^ p<0,05, ^^ p<0,01)

Далее было проведено распределение наблюдаемых нами женщин фертильного возраста по типу ожирения, и показано значимое (p<0,01) преобладание абдоминального типа, в сравнении с гиноидным типом, в обеих группах: 93,2% в группе с репродуктивными нарушениями и 73,8% в группе без репродуктивных нарушений, соответственно (табл. 3.2).

Следует отметить, что в группе с репродуктивными нарушениями абдоминальный тип достоверно превышал относительно группы без репродуктивных нарушений в 1,8 раза (p<0,001).

Таблица 3.2

Частота регистрации типа ожирения у женщин фертильного возраста в основных группах

Тип ожирения	1-ая группа с РН (n=88)		2-ая группа без РН (n=61)		χ ²	P
	абс	%	абс	%		
Абдоминальный	82	93,2	45	73,8	8,4	<0,01
Гиноидный	6	6,8	16	26,2	11,3	<0,001

Далее, был проведен анализ выявления частоты ожирения и избыточной массы тела у женщин фертильного возраста с и без репродуктивных нарушений. В таблице 3.3 представлены данные частоты регистрации избыточного веса и ожирения у женщин фертильного возраста.

Таблица 3.3

Частота регистрации избыточного веса и ожирения у ЖФВ

Уровень ИМТ	1-ая группа с РН (n=88)		2-ая группа без РН (n=61)		χ^2	Р
	абс	%	абс	%		
ИМТ 25-29,9 / Изб вес	24	27,3	27	44,3	2,8	<0,05
ИМТ 30-34,9/ Ожир 1ст	38	43,2	26	42,6	0,5	>0,05
ИМТ 35-39,9/ Ожир 2ст	21	23,8	7	11,5	0,1	<0,05
ИМТ >40 / Ожир 3ст	5	5,7	1	1,6	3,5	>0,05

Из данных таблицы видно, что в исследуемых нами группах общий процент женщин с ожирением различных степеней, преобладал в группе с репродуктивными нарушениями (72,7%), по сравнению с группой без таковых (55,7%), тогда как в группе женщин без репродуктивных нарушений процент исследуемых женщин с избыточной массой тела (44,3%) статистически превышал по отношению к группе сравнения в 1,6 раза ($p < 0,05$). При анализе этих данных выявлено, что по мере выраженности степени ожирения отмечается тенденция к увеличению числа женщин с проблемами в половой сфере.

Очередным этапом нашего исследования явилось изучение влияния ИМТ на частоту нарушений менструального цикла у женщин фертильного возраста. ЖФВ были подразделены на изучаемые группы в зависимости от индекса массы тела: группа с избыточной массой тела (ИМТ), группа с ожирением (О) 1 степени и группа с О 2-3 степени (табл. 3.4).

При анализе частоты регистрации нарушений менструального цикла у женщин фертильного возраста в группе с РН в зависимости от уровня ИМТ не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$). Вместе с тем, такие нарушения, как гипоменструальный синдром встречался одинаково чаще во всех наблюдаемых нами группах.

Таблица 3.4

Частота регистрации нарушений менструального цикла у женщин фертильного возраста в группе с РН в зависимости от ИМТ

Репродуктивные нарушения	Группа с ИМТ (n=24)		Группа с О 1 ст (n=38)		Группа с О 2-3 ст (n=26)		χ^2	P
	абс	%	Абс	%	абс	%		
Гипоменструальный синдром	12	50	17	44,8	13	50	0,68	>0,05
НМЦ дисменорея	1	4,2	9	23,7	5	19,2	2,89	>0,05
НМЦ аменорея (1,2)	4	16,7	5	13,1	0	0	1,93	>0,05
НМЦ не наблюдалось	7	29,1	7	18,4	8	30,8	1,86	>0,05

Было выявлено, что в группе женщин с гипоменструальным синдромом (42 женщины) встречались такие нарушения цикла как: олигоменорея – 22 женщины (52,4%), опсоменорея – 12 женщин (28,6%) и олигоопсоменорея – 8 женщин (19%).

Следующим этапом нашего исследования явилось изучение частоты встречаемости первичного и вторичного бесплодия у женщин фертильного возраста в зависимости от уровня ИМТ (табл. 3.5).

Таблица 3.5

Частота регистрации первичного и вторичного бесплодия в группе ЖФВ с РН в зависимости от уровня ИМТ

Наличие бесплодия	Группа с ИзбМТ (n=24)		Группа с О 1ст (n=38)		Группа с О 2,3ст (n=26)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Бесплодие 1	6	25	10	26,3	10	38,4*
Бесплодие 2	5	20,8	9	23,7	3	11,5
Бесплодие отсутствует	13	54,2	19	50	13	50

Примечание: * - различия относительно данных группы ЖФВ с избыточной массой тела (*- P<0,05)

При статистическом анализе нами было выявлено достоверное различие между группами наблюдения ($p<0,05$). Анализ полученных данных показал, что по мере нарастания ИМТ отмечается учащения случаев первичного бесплодия. Так если сравнить, в группе женщин с ожирением второй и третьей

степени, случаи первичного бесплодия достоверно превышают в 1,5 раза ($p < 0,05$), относительно группы с избыточной массой тела (ИзбМТ). Анализ частоты встречаемости вторичного бесплодия не выявил достоверных различий в группах сравнения.

Следующим этапом нашего исследования явился анализ частоты манифеста ожирения у ЖФВ в зависимости от наличия или отсутствия репродуктивных нарушений (Табл. 3.6).

Таблица 3.6

Частота манифеста ожирения у женщин фертильного возраста

Манифест ожирения	Общая группа (n=149)		1-ая группа с РН (n=88)		2-ая группа без РН (n=61)	
	абс	%	абс	%	абс	%
С детства	18	12,1	15	17,0*	3	5,0
С пубертата	70	47,0	42	47,7	28	46,7
С начала первой беременности	61	40,9	31	35,2	30	49,2^

Примечание: * - различия относительно данных группы ЖВФ без РН (*- $P < 0,05$), ^ - различия относительно данных группы ЖВФ с РН (^- $P < 0,05$).

При анализе, собранных нами данных анамнестического характера было показано, что у всех исследуемых нами женщин фертильного возраста, в 47% случаев начало ожирения приходилось на период полового созревания (менархе), а у 41% женщин на период первой беременности. Также было показано, что при разделении основной группы по подгруппам в зависимости от наличия или отсутствия репродуктивных нарушений, наблюдается тенденция к статистически значимому увеличению частоты встречаемости начало ожирения с детства и периода полового созревания (64,7%) в группе ЖФВ с РН, относительно группы сравнения ЖФВ без РН (51,7%) в более чем 1,2 раза ($p < 0,05$).

Также было интересно посмотреть, как распределяются полученные данные по наличию наследственного фактора по ожирению у исследуемых женщин фертильного возраста в зависимости от наличия или отсутствия репродуктивных нарушений (табл. 3.7).

Таблица 3.7

**Частота встречаемости наследственности по ожирению у женщин
фертильного возраста**

Наследственность О по материнской линии	Общая группа (n=149)		1-ая группа с РН (n=88)		2-ая группа без РН (n=61)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Имеется наследственность	92	61,7	65	73,9*	26	42,6
Отсутствует наследственность	57	38,3	23	26,1	35	57,4^

Примечание: * - различия относительно данных группы ЖВФ без РН (*- $P < 0,01$),
^ - различия относительно данных группы ЖВФ с РН (^- $P < 0,05$).

Путем проведения опроса всех исследуемых нами женщин, было выявлено, что в более чем 60% случаев имелась наследственность ожирения по материнской линии. Полученные нами результаты демонстрируют, что при разделении основной группы по подгруппам в зависимости от наличия или отсутствия репродуктивных нарушений, наблюдается тенденция к статистически значимому ($p < 0,01$) увеличению частоты наследственности по ожирению (74%) в 1-ой группе с РН, в сравнении с 2-ой группой без РН (42,6%) в 1,7 раза.

Таким образом, проведенные нами исследования наглядно продемонстрировали, что манифест ожирения, а в частности начало ожирения с детства и полового созревания, а также наличие наследственности по ожирению имеет немаловажное значение в возникновении проблем в половой сфере у женщин в репродуктивном возрасте.

§3.2. Гормональный статус женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением

3.2.1. Анализ показателей уровня пролактина, лептина и инсулина у женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением.

Для решения поставленных целей и задач исследования нами проведено выявление закономерностей показателей гормонального статуса у

обследованных женщин. С этой целью мы проанализировали прежде всего средние уровни пролактина, лептина и инсулина у обследуемых женщин фертильного возраста в зависимости от степени ожирения (таблица 3.8).

Таблица 3.8

Уровень пролактина, лептина и инсулина у женщин фертильного возраста с ожирением

Показатели гормонов	Группа К (n=33)	Группа О 1ст (n=64)	Группа с О 2 ст (n=28)	Группа с О 3ст (n=6)
Пролактин (мМЕ/л)	181,6±13,49	384,1±32,36*	398,2±44,13*	582,3±56,2* [^]
Лептин (нг/мл)	6,0±0,37	24,5±0,74*	26,2±1,14*	40,5±2,3* [^]
Инсулин (мМЕ/мл)	7,4±0,39	27,1±0,70*	30,0±0,98*	44,3±2,5* [^]

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы (*- P<0,01), [^] - различия относительно данных группы ожирения 1 степени ([^]- P<0,05).

Как видно из таблицы, прослеживается прямо пропорциональное увеличение средних уровней гормонов пролактина, лептина и инсулина с ростом ИМТ. Статистически значимая разница средних показателей гормонов прослеживается во всех группах сравнения относительно группы контроля (p<0,01). Достоверное увеличение демонстрируется в группе ожирения 3 степени, где показано, что в сравнении с группой женщин ожирения 1 степени, средние уровни пролактина, лептина и инсулина были выше почти в 1,5 раза (p<0,05).

В ходе исследования было интересно посмотреть, как будут распределены средние уровни данных гормональных показателей в основных группах обследуемых женщин в зависимости от степени ИМТ при наличии или отсутствии репродуктивных нарушений (табл. 3.9).

Нами установлено, что средний уровень пролактина был достоверно повышен у женщин с репродуктивными нарушениями в сравнении с женщинами у которых, не наблюдались проблем в половой сфере, как в группе с избыточной массой тела, так и в группах ожирения первой, и 2-3-й степени

($p < 0,01$). Это позволяет считать женщин с повышенным уровнем пролактина на фоне избыточного веса или ожирения одной из основных групп риска на развитие репродуктивных нарушений, и в частности бесплодия.

Таблица 3.9

Уровень пролактина, лептина и инсулина у женщин фертильного возраста в основных группах

Показатели гормонов	Группа с ИзбМТ (n=51)		Группа с О 1 ст (n=64)		Группа с О 2-3 ст (n=34)	
	Без РН (n=27)	С РН (n=24)	Без РН (n=26)	С РН (n=38)	Без РН (n=8)	С РН (n=26)
Пролактин (мМЕ/л)	221,4±30,2	340,8±46,0*	278,9±40,1	358,3±43,5*	347,4±55,6	458,7±43,1*
Лептин (нг/мл)	17,4±1,21	21,4±1,43	22,8±1,12	25,6±0,91	27,4±1,78	31,1±1,73*
Инсулин (мМЕ/мл)	20,4±1,04	24,7±1,05	23,8±0,91	29,3±0,84	29,9±1,96	35,3±1,71*

Примечание: * - различия относительно данных группы ЖФВ без репродуктивных нарушений значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$).

Нужно отметить, что средние уровни лептина и инсулина были повышены во всех группах наблюдения, но была прослежена тенденция к увеличению показателей в зависимости от увеличения ИМТ, а также было показано, что у женщин с репродуктивными нарушениями данные показатели были выше по сравнению с женщинами без репродуктивных нарушений. Но статистически значимое повышение данных показателей было выявлено только в группе ожирения 2-3 степени у женщин с репродуктивными нарушениями, по сравнению с группой женщин без таковых ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные нами данные еще раз показывают об отрицательном влиянии ожирения, а также повышение уровней таких гормонов как пролактин, лептин и инсулин на репродуктивную систему в оси гипоталамус-гипофиз-яичники.

Далее мы сравнили данные показатели в группах женщин с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия бесплодия (табл. 3.10).

Таблица 3.10

**Уровень пролактина, лептина и инсулина у женщин фертильного
возраста с бесплодием**

Показатели гормонов	Бесплодие отсутствует (n=61)	Бесплодие 1 (n=26)	Бесплодие 2 (n=17)
Пролактин (мМЕ/л)	263,6±26,23	430,7±47,18*	541,7±45,23*^
Лептин (нг/мл)	23,1±0,75	28,4±1,23*	27,7±1,53*
Инсулин (мМЕ/мл)	21,0±0,91	24,7±1,39	23,8±1,43

Примечание: * - различия относительно данных группы бесплодие отсутствует значимы (* - $P < 0,01$), ^ - различия относительно данных группы бесплодие 1 значимы (^ - $P < 0,05$).

Как видно из таблицы 3.10 у женщин фертильного возраста с повышенным ИМТ в зависимости от наличия бесплодия, уровни гормонов пролактина, лептина и инсулина достоверно были выше в группах первичного и вторичного бесплодия по сравнению с группой фертильных женщин ($p < 0,01$).

Анализ полученных данных показал, что при вторичном бесплодии уровень пролактина достоверно был выше в 1,3 раза ($p < 0,05$) в сравнении с группой первичного бесплодия. При проведении коррелятивной связи было выявлено, что имеется сильная положительная связь между уровнем пролактина и вторичным бесплодием ($R=0,315$; $p < 0,0001$).

Средний уровень лептина был достоверно выше в группе как первичного, так и вторичного бесплодия в сравнении с группой фертильных женщин. ($p < 0,01$).

Таблица 3.11

**Уровень пролактина, лептина и инсулина у женщин фертильного
возраста с СПКЯ**

Показатели гормонов	Группа контроля (n=33)	Группа с СПКЯ (n=19)
Пролактин (мМЕ/л)	181,6±13,49	572,9±31,32*
Лептин (нг/мл)	6,0±0,37	22,9±1,43*
Инсулин (мМЕ/мл)	7,4±0,39	27,4±1,15*

Примечание: * - различия относительно данных группы контроля значимы (* - $P < 0,001$).

В ходе анализа полученных результатов уровня данных гормонов у женщин фертильного возраста с СПКЯ, было выявлено, что средние показатели пролактина, лептина и инсулина в группе ЖФВ с СПКЯ достоверно были выше по сравнению с контролем ($p < 0,01$).

Таким образом, резюмируя изложенное в данной главе, можно сделать следующее заключение, что у женщин фертильного возраста с и без репродуктивных нарушений на фоне избыточного веса и ожирения имеет место достоверное увеличение уровня пролактина, инсулина и лептина, которые по мере выраженности ИМТ еще больше увеличиваются ($p < 0,05$). У обследуемых женщин с бесплодием достоверно самый высокий средний уровень пролактина был зафиксирован в группе вторичного бесплодия и наблюдалась сильная положительная коррелятивная связь между уровнем пролактина и вторичным бесплодием ($R=0,315$; $p < 0,0001$), что позволяет считать женщин с повышенным уровнем пролактина на фоне прибавки массы тела, одной из основных групп риска на развитие бесплодия.

3.2.2. Анализ показателей гормонов щитовидной железы у женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением.

Следующим этапом нашего исследования явилось изучение гормонов щитовидной железы у женщин фертильного возраста в зависимости от степени ожирения (таблица 3.12).

Таблица 3.12

Уровень гормонов щитовидной железы у женщин фертильного возраста с ожирением

Показатели гормонов	Группа К (n=33)	Группа с О 1 ст (n=64)	Группа с О 2 ст (n=28)	Группа с О 3 ст (n=6)
ТТГ (мМЕ/л)	1,7±0,14	2,1±0,14	3,2±0,11*	3,7±0,16*^
Т4 св (пмоль/л)	16,6±0,61	16,2±0,61	15,1±0,32	15,2±0,41
Т3 св (пмоль/л)	3,7±0,19	3,7±0,19	3,6±0,11	3,8±0,16
АТ-ТПО (мМЕ/мл)	9,0±1,45	28,7±1,45*	32,5±1,16*	36,3±1,25*^

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (*- $P < 0,01$), ^ - различия относительно данных группы ожирения 1 степени значимы (^- $P < 0,05$).

Проведенный нами анализ полученных результатов по уровню гормонов щитовидной железы показал, что в группе женщин с ожирением 2 и 3 степени наблюдается достоверно высоко нормальный уровень ТТГ ($p < 0,01$), в сравнении с группой контроля.

Во всех исследуемых группах женщин с ожирением 1, 2, 3 степени отмечается статистически значимое повышение среднего уровня А-ТПО по сравнению с контролем ($p < 0,01$), а при сравнении относительно группы ожирения 1 степени, мы наблюдали достоверно высокие уровни ТТГ и А-ТПО в группе женщин с ожирением 3 степени ($p < 0,05$).

Таким образом, нужно отметить, что при небольшом увеличении уровня ТТГ и А-ТПО наблюдается рост ИМТ, и это доказывает наличие взаимодействия тиреоидных гормонов с жировой тканью, процесс которого не является односторонним.

Далее было интересно посмотреть связь гиперпролактинемии с состоянием тиреоидного статуса у женщин фертильного возраста с избыточным весом и ожирением.

Таблица 3.13

Уровень гормонов щитовидной железы у женщин фертильного возраста с гиперпролактинемией

Показатели гормонов	Группа К (n=33)	Группа с повышенным Прл (n=26)	Группа с нормальным Прл (n=62)
Т3 св (пмоль/л)	3,7±0,19	3,6±0,11	3,6±0,16
Т4 св (пмоль/л)	16,6±0,61	14,5±0,32	15,8±0,34
ТТГ (мМЕ/л)	1,7±0,14	3,5±0,10*^	2,2±0,14
АТ-ТПО (мМЕ/мл)	9,0±1,45	34,2±1,16*^	24,3±1,25*

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,01$), ^ - различия относительно данных группы ЖФВ с нормальным уровнем пролактина значимы (^ - $P < 0,05$)

Как видно из таблицы 3.13, в группе женщин с гиперпролактинемией наблюдается достоверно ($p < 0,01$) высокий уровень ТТГ в сравнении с контролем, а средний показатель уровня А-ТПО был достоверно выше в

группе женщин с гиперпролактинемией, как в сравнении с группой контроля ($p < 0,01$), так и с группой женщин с нормальным уровнем пролактина (Прл) ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные нами данные показывают, что у женщин фертильного возраста с гиперпролактинемией наблюдается высокий уровень А-ТПО ($34,2 \pm 1,16$ мМЕ/мл), то есть признаки аутоиммунного тиреоидита, что свидетельствует о значимом влиянии активного воспалительного процесса в ткани щитовидной железы на уровень пролактина в крови.

Таблица 3.14

Уровень гормонов щитовидной железы у женщин фертильного возраста с бесплодием

Показатели гормонов	Бесплодие отсутствует (n=61)	Бесплодие 1 (n=26)	Бесплодие 2 (n=17)
Т3 св (пмоль/л)	$3,8 \pm 0,16$	$3,5 \pm 0,11$	$3,3 \pm 0,16$
Т4 св (пмоль/л)	$16,6 \pm 0,40$	$15,2 \pm 0,44$	$15,8 \pm 0,34$
ТТГ (мМЕ/л)	$2,4 \pm 0,14$	$2,8 \pm 0,10$	$2,6 \pm 0,14$
АТ-ТПО (мМЕ/мл)	$12,3 \pm 1,25$	$23,2 \pm 2,1^*$	$32,3 \pm 1,28^{*\wedge}$

Примечание: * - различия относительно данных группы бесплодие отсутствует значимы (* - $P < 0,01$), ^ - различия относительно данных группы первичного бесплодия значимы (^ - $P < 0,05$)

При изучении показателей гормонов щитовидной железы у женщин с бесплодием (табл. 3.14), было выявлено, что уровень А-ТПО был достоверно выше в группах первичного и вторичного бесплодия по сравнению с группой фертильных женщин ($p < 0,01$). Также, было показано, что в группе с вторичным бесплодием уровень А-ТПО был достоверно выше по сравнению с группой женщин с первичным бесплодием ($p < 0,05$).

Следовательно, полученные результаты демонстрируют, что у женщин фертильного возраста с бесплодием наблюдается высокий уровень А-ТПО, то есть признаки аутоиммунного тиреоидита, которые свидетельствует о влиянии аутоиммунного процесса в щитовидной железе на возникновение репродуктивных нарушений, в частности бесплодия.

3.2.3. Анализ показателей половых гормонов у женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением.

Результаты анализа уровня половых гормонов в зависимости от наличия репродуктивных нарушений на фоне экзогенно-конституционального ожирения у обследованных женщин отражены в таблице 3.15.

Таблица 3.15

Уровень половых гормонов у женщин фертильного возраста с ожирением в основных группах

Показатели гормонов	Группа К (n=33)	1-ая группа с РН (n=88)	2-ая группа без РН (n=61)
Эстрадиол, нг/мл	61,9±6,20	80,2±6,68*	63,7±9,34
Прогестерон, нг/мл	0,8±0,11	0,65±0,08	0,7±0,08
Тестостерон, нмоль/л	1,9±0,19	2,8±0,28*^	2,0±0,29
Кортизол, нмоль/л	201,6±12,20	197,5±11,86	187,9±10,18
ЛГ, мМЕ/л	3,2±0,16	9,2±0,55*^	6,2±0,75*
ФСГ, мМЕ/л	3,9±0,17	4,7±0,27	4,0±0,35
ДЭАС, мкмоль/мл	97,1±9,28	190,6±22,9***^	149,7±34,39*

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P < 0,05, ** - P < 0,01), ^ - различия относительно данных группы ЖВФ без репродуктивных нарушений значимы (^ - P < 0,05).

При анализе полученных нами данных, логично было посмотреть, с чем связано увеличение выше указанных гормонов. Эти показатели объясняются наличием диагноза СПКЯ у обследуемых женщин, которые показаны в таблице 3.16.

Таблица 3.16

Уровень половых гормонов у женщин фертильного возраста с СПКЯ

Показатели гормонов	Группа К (n=33)	Группа с СПКЯ (n=19)
Эстрадиол, нг/мл	61,9±6,20	64,2±7,5
Прогестерон, нг/мл	0,8±0,11	0,64±1,24
Тестостерон, нмоль/л	1,9±0,19	5,5±0,82*
Кортизол, нмоль/л	201,6±12,20	198,5±13,45
ЛГ, мМЕ/л	3,2±0,16	12,6±0,92*
ФСГ, мМЕ/л	3,9±0,17	4,3±0,27
ДЭАС, мкмоль/мл	97,1±9,28	234,6±12,43*

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P < 0,001).

Анализ данных в таблице показал, что уровень гормонов тестостерона, ЛГ и ДЭАС были статистически значимо выше ($p < 0,001$) в группе женщин с СПКЯ более чем в 3 раза по сравнению с группой контроля. По остальным показателям существенных различий в группах наблюдения выявлено не было.

§3.3. Анализ инсулинорезистентности по индексу НОМА и липидный профиль у женщин с экзогенно-конституциональным ожирением.

Очередной задачей нашего исследования явилось изучение данных показателей инсулинорезистентности и липидного профиля у женщин фертильного возраста с избыточным весом и ожирением. Из данных таблицы видно (табл. 3.17), что при сравнении показателей, по мере выраженности степени ожирения отмечается тенденция к достоверному увеличению НОМА индекса ($p < 0,001$). При этом нужно отметить, что средний уровень глюкозы натощак во всех группах был в пределах нормы, и не было выявлено достоверных различий.

Таблица 3.17

Уровень НОМА индекса и липидного профиля у женщин фертильного возраста с ожирением

Биохимические показатели	Группа контроля (n=33)	Группа с ИМТ (n=51)	Группа с О 1 ст. (n=64)	Группа с О 2-3 ст. (n=34)
НОМА индекс	1,7±0,09	5,0±0,19*	6,2±0,19*	7,2±0,38*
Холестерин ммоль/л	4,3±0,11	4,4±0,13	5,3±0,12*	5,7±0,05*
Триглицериды	1,1±0,06	1,5±0,05*	1,7±0,03*	1,9±0,01*
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,1±0,14	5,1±0,09	5,4±0,11	5,5±0,11

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,001$)

Далее, при сравнении показателя общего холестерина было показано, что в группе с избыточным весом этот показатель не отличался достоверно относительно контроля и оставался в пределах нормы, тогда как в группе с ожирением 1-й степени данный показатель в 1,2 раза ($p < 0,001$) достоверно

превышал показатель в контрольной группе. А в группе с ожирением 2-й и 3-й степенями средний уровень общего холестерина составил $5,7 \pm 0,05$ ммоль/л и достоверно был повышен в 1,3 раза ($p < 0,001$) по отношению к контролю.

Следующим этапом нашего исследования явилось изучение индекса НОМА и показателей липидного профиля у женщин в зависимости от наличия репродуктивных нарушений. Анализ данных показал, что в группе женщин с репродуктивными нарушениями было выявлено достоверное повышение всех изучаемых показателей по отношению к группе контроля. Анализ данных по липидному профилю показал, что общий холестерин и триглицериды также достоверно были выше в группе с репродуктивными нарушениями, в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$) и группой женщин без репродуктивных нарушений ($p < 0,05$). Также анализ показал, что у женщин с репродуктивными нарушениями показатель коэффициента атерогенности, значимо был повышен ($p < 0,05$) по отношению к контролю, но не было выявлено статистически значимой разницы с группой без репродуктивных нарушений.

Следовательно, у всех нами обследуемых больных женщин с ожирением достоверно были увеличены показатели НОМА индекса и липидного обмена, и что примечательно, эти отклонения особенно четко прослеживались в группе женщин с репродуктивными нарушениями.

ГЛАВА IV. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ Gln223Arg (rs 1137101) ГЕНА LEPR У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ЭКЗОГЕННО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ.

§4.1. Генетический профиль женщин репродуктивного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением

При изучении любой из существующих патологий, несмотря на одинаковые патогенетические механизмы развития изменений, имеет место неоднозначная клиническая картина, в нашем исследовании это развитие репродуктивных нарушений на фоне прибавки веса у женщин фертильного возраста. Анализ полученных нами данных оставил открытым такой вопрос как, почему несмотря на практически одинаковые уровни повышенного ИМТ, гормональных и биохимических показателей, у одной части изучаемых женщин фертильного возраста наблюдались проблемы в репродуктивной сфере в виде нарушений менструального цикла, синдрома поликистозных яичников и бесплодия, а у остальной части, не наблюдалось каких-либо изменений в половой сфере и проблем с фертильностью.

С целью получения ответов на данный вопрос, было проведено молекулярно-генетическое исследование женщин, благодаря которому мы смогли получить объяснения на интересующие нас моменты в исследовании.

В данной главе диссертации, были описаны результаты нашего исследования по изучению взаимосвязи между генетическими показателями и клиничко- лабораторными данными женщин с избыточным весом и экзогенно-конституциональным ожирением.

В таблицах 4.1 и 4.2 представлены результаты анализа распределения аллелей и генотипов полиморфизма Gln223Arg гена рецептора лептина LEPR.

Таблица 4.1

Распределение аллелей по полиморфизму Gln223Arg гена LEPR

Аллели	Случаи	Контроли	Всего
Аллель G	149	41	190
Аллель A	149	117	266
Всего	298	158	456

Таблица 4.2

Распределение генотипов по полиморфизму Gln223Arg гена LEPR

Генотипы	Случаи	Контроли	Всего
Генотип GG	31	5	36
Генотип GA	87	31	118
Генотип AA	31	43	74
Всего	149	79	228

Для более глубокого изучения носительства того или иного генотипа по изучаемому нами полиморфизму нами были построены следующие модели наследования.

Генетический профиль женщин фертильного возраста с избыточной массой тела и экзогенным ожирением

Модели наследования и Тест Харди-Вайнберга для полиморфизма Gln223Arg

Таблица 4.3

Мультипликативная модель наследования

Аллели	Случаи	Контроли	χ^2	p	OR	
	n=149	n=79			знач.	95% CI
Аллель G	0.500	0.259	24.57	0.001	2.8537	1.8712-4.3519
Аллель A	0.500	0.741			0.3504	0.2298-0.5344

В исследуемой нами выборке женщин, в группе с избыточной массой тела и ожирением достоверно чаще регистрировался мутантный аллель G ($\chi^2=24.57$, $p=0.001$) по сравнению с аллелем A.

При построении аддитивной модели наследования по тесту Кохрана-Армитаджа в основной группе женщин почти в 2 раза чаще встречается гетерозиготный тип наследования ($\chi^2=32.42$, $p=0.001$).

Таблица 4.4

Аддитивная модель наследования

Генотипы	Случаи	Контроли	χ^2	p	OR	
	n=149	n=79			знач.	95% CI
Генотип G/G	0.208	0.063	32.42	0.001	3.8881	1.4472-10.4460
Генотип G/A	0.584	0.392			2.1727	1.2450-3.7918
Генотип A/A	0.208	0.545			0.2199	0.1215-0.3983

Наблюдаемое распределение частот генотипов по исследованному локусу гена LEPR в случаях и контроле соответствует теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди – Вайнберга ($p = 0,12$; $p = 0,98$ соответственно) (табл. 4.5 и 4.6).

Таблица 4.5

Тест Харди-Вайнберга для контролей

Генотипы	Контроли	HWE	χ^2	p
	n=79			
Генотип G/G	0.063	0.067	0.035	0.9826
Генотип G/A	0.392	0.385		
Генотип A/A	0.545	0.548		

Таблица 4.6

Тест Харди-Вайнберга для случаев

Генотипы	Случаи	HWE	χ^2	p
	n=149			
Генотип G/G	0.208	0.250	4.195	0.1228
Генотип G/A	0.584	0.500		
Генотип A/A	0.208	0.250		

Аналогичная тенденция превалирования мутантного G аллеля и гетерозигот GA наблюдалась нами в отдельной группе с экзогенным ожирением 1, 2 и 3 степени ($\chi^2=40.31$, $p=0.00$ и $\chi^2=49.76$, $p=0.001$ соответственно) (табл. 4.7 и 4.8).

Генетический профиль женщин фертильного возраста с экзогенным ожирением 1, 2 и 3 степени

Таблица 4.7

Мультипликативная модель наследования

Аллели	Случаи	Контроли	χ^2	p	OR	
	n=98	n=79			знач.	95% CI
G	0.597**	0.259	40.31	0.001	4.2263	2.6785-6.6685
A	0.403	0.741			0.2366	0.1500-0.3733

Таблица 4.8

Аддитивная модель наследования

Генотипы	Случаи	Контроли	χ^2	p	OR	
	n=98	n=79			знач.	95% CI
G/G	0.276	0.063	49.76	0.001	5.6282	1.4472-10.4460
G/A	0.643**	0.392			2.7871	1.5112-5.1404
A/A	0.082	0.545			0.0744	0.0319-0.1737

Полученная в данной работе ассоциация мутантного G аллеля полиморфного локуса Gln223Arg гена рецептора лептина LEPR с более высоким риском развития ожирения у женщин узбекской национальности, а также пониженный риск возникновения ожирения при наличии A аллеля, может быть объяснена влиянием различных популяционных факторов на частоты аллелей и генотипов данного маркера, а также различными критериями включения пациентов в выборки.

§4.2. Генетический профиль женщин фертильного возраста с репродуктивными нарушениями на фоне экзогенно-конституционального ожирения

В группе женщин с репродуктивными нарушениями на фоне ожирения по полиморфизму Gln223Arg, которые показаны в таблице 4.9 достоверно чаще регистрировался мутантный аллель G по сравнению с A аллелем ($\chi^2=25.06$, $p=0.001$). Данный факт, может свидетельствовать о наличии ассоциации мутантного G аллеля с нарушениями в репродуктивной системе.

Генетический профиль женщин фертильного возраста с ожирением в группе с репродуктивными нарушениями

Таблица 4.9

Мультипликативная модель наследования

Аллели	Случаи	Контроли	χ^2	p	OR	
	n=88	n=79			знач.	95% CI
G	0.528**	0.259	25.06	0.001	3.1975	2.0130-5.0789
A	0.472	0.741			0.3127	0.1969-0.4968

Оценочный тест для анализа изменения степени ассоциации между генотипом LEPR rs 1137101 и наличием репродуктивных нарушений, в зависимости от числа полиморфных аллелей (тренд-тест Кохрана – Армитаджа) показал статистически значимые различия между сравниваемыми генотипами (табл 4.10).

Таблица 4.10

Аддитивная модель наследования

Генотипы	Случаи	Контроли	χ^2	p	OR	
	n=88	n=79			знач.	95% CI
G/G	0.261	0.063	29.98	0.001	5.2369	1.8829-14.5654
G/A	0.534**	0.392			1.7750	0.9587-3.2862
A/A	0.205	0.545			0.2153	0.1089-0.4256

Исследование показало, что почти в 1,5 раза чаще встречается гетерозиготный тип наследования ($\chi^2 = 29.98$, $p = 0,000$), а в группах контроля и случаев наблюдалось ожидаемое равновесие распределения по Харди – Вайнбергу ($p = 0,98$; $p = 0,79$ соответственно).

Таким образом, данная тенденция, дает нам основание сделать заключение, что по мере выраженности степени ожирения отмечается тенденция к увеличению числа женщин с проблемами в половой и среди обследованных нами женщин узбекской национальности по полиморфизму Gln223Arg гена LEPR в группе с избыточной массой тела и ожирением достоверно чаще регистрировался мутантный аллель G ($\chi^2=24.57$, $p=0.001$) по сравнению с аллелем А.

Генетический профиль женщин фертильного возраста без репродуктивных нарушений

Таблица 4.11

Мультипликативная модель наследования

Аллели	Случаи	Контроли	χ^2	p	OR	
	n=61	n=79			знач.	95% CI
G	0.459	0.259	12.10	0.002	2.4213	1.4637-4.0053
A	0.541**	0.741			0.4130	0.2497-0.6832

Таблица 4.12

Аддитивная модель наследования

Генотипы	Случаи	Контроли	χ^2	p	OR	
	n=61	n=79			знач.	95% CI
G/G	0.131	0.063	22.58	0.000	2.2340	0.6922-7.2102
G/A	0.656**	0.392			2.9493	1.4720-5.9091
A/A	0.213	0.545			0.2267	0.1065-0.4829

В группе женщин с ожирением без нарушений в репродуктивной сфере также чаще встречается гетерозиготный тип наследования GA ($\chi^2=22.58$, $p=0.000$), хотя при аллельном анализе чаще регистрировался аллель А, это объясняется тем, что у данной группы пациенток, в меньшей степени диагностировано ожирение высоких степеней (табл. 4.11 и 4.12).

Таблица 4.13

Генетический профиль женщин фертильного возраста с бесплодием и сохраненной фертильностью на фоне избыточного веса и ожирения

Генотипы	Группа с сохраненной фертильностью (n=61)		Группа с бесплодием (n=43)	
	абс	%	абс	%
GG	8	13,1	11	25,6*
GA	40	65,6	27	62,8
AA	13	21,3	5	11,6
$\chi^2=3,8$, $P=0.048$, $OR=0,22$, $95\% CI 0,03-1,50$				

Сравнительный анализ генетического профиля между группами женщин с бесплодием (первичное и вторичное) и сохраненной фертильностью на фоне избыточного веса и ожирения показал (табл. 4.13), что в группе с бесплодием достоверно чаще встречался гомозиготный мутантный GG тип наследования ($p<0,05$).

Таким образом, наши данные показывают, что наличие мутантного гомозиготного GG генотипа у женщин узбекской национальности с ожирением, может являться предиктором в развитии бесплодия.

Генетический профиль женщин фертильного возраста с СПКЯ

Таблица 4.14

Мультипликативная модель наследования

Аллели	Случаи	Контроли	χ^2	p	OR	
	n=19	n=79			знач.	95% CI
G	0.526*	0.259	10.17	0.006	3.1707	1.5289-6.5756
A	0.474	0.741			0.3154	0.1521-0.6541

Результаты исследования частот аллельных вариантов и генотипов полиморфизма Gln223Arg (rs 1137101) гена LEPR в выборке женщин с ожирением, сочетанным с СПКЯ и контрольной выборке представленные в таблицах (табл. 4.14), показывают, что в группе с СПКЯ наблюдалось достоверное преобладание мутантного G аллеля ($\chi^2=10.17$, $p=0.006$).

Таблица 4.15

Аддитивная модель наследования тест Кохрана-Армитаджа для линейных трендов

Генотипы	Случаи	Контроли	χ^2	p	OR	
	n=19	n=79			знач.	95% CI
G/G	0.316	0.063	14.10	0.001	6.8308	1.8154-25.7023
G/A	0.421**	0.392			1.1261	0.4075-3.1122
A/A	0.263	0.545			0.2990	0.0982-0.9100

Исследование в зависимости от числа полиморфных аллелей (тренд-тест Кохрана – Армитажа) показал статистически значимые различия между сравниваемыми генотипами, так чаще встречается гетерозиготный тип наследования GA ($\chi^2=14.10$, $p=0.001$) (табл. 4.15).

Таким образом, учитывая тот факт, что СПКЯ встречался у женщин с более высоким ИМТ, можно предположить, что проявление СПКЯ прямо пропорционально увеличению массы тела. Однако при коррелятивном анализе, ассоциации между данным полиморфизмом и СПКЯ не наблюдалось.

§4.3. Генетический профиль женщин фертильного возраста с гормональными и биохимическими нарушениями на фоне экзогенно-конституционального ожирения.

Далее анализ по результатам исследования показал, что частота аллельных вариантов и генотипов полиморфизма Gln223Arg гена LEPR в выборке женщин с гиперпролактинемией на фоне ожирения, и контрольной выборке представленные в таблицах 4.16 и 4.17, показывают, что в группе с гиперпролактинемией наблюдалось достоверное преобладание мутантного G аллеля ($\chi^2=26.50$, $p=0.000$), а также в зависимости от числа полиморфных аллелей (тренд-тест Кохрана – Армитаджа) показал статистически значимые различия между сравниваемыми генотипами, чаще встречается гетерозиготный тип наследования GA ($\chi^2=31.06$, $p=0.001$).

Генетический профиль женщин фертильного возраста с гиперпролактинемией

Таблица 4.16

Мультипликативная модель наследования

Аллели	Случаи	Контроли	χ^2	p	OR	
	n=26	n=79			знач.	95% CI
G	0.654**	0.259	26.50	0.001	5.3902	2.7499-10.5656
A	0.346	0.741			0.1855	0.0946-0.3636

Таблица 4.17

**Аддитивная модель наследования
тест Кохрана-Армитаджа для линейных трендов**

Генотипы	Случаи	Контроли	χ^2	p	OR	
	n=19	n=79			знач.	95% CI
G/G	0.423	0.063	31.06	0.001	10.8533	3.2887-35.8179
G/A	0.462**	0.392			1.3272	0.5431-3.2435
A/A	0.115	0.545			0.1092	0.0303-0.3936

Следовательно, полученные данные показывают наличие взаимосвязи повышенного уровня пролактина у женщин фертильного возраста на фоне ожирения с наличием G аллеля в генотипе.

Далее, было интересно проследить максимальный средний уровень пролактина в зависимости от генотипа полиморфизма rs1137101 в обследуемых группах (рис. 4.1).

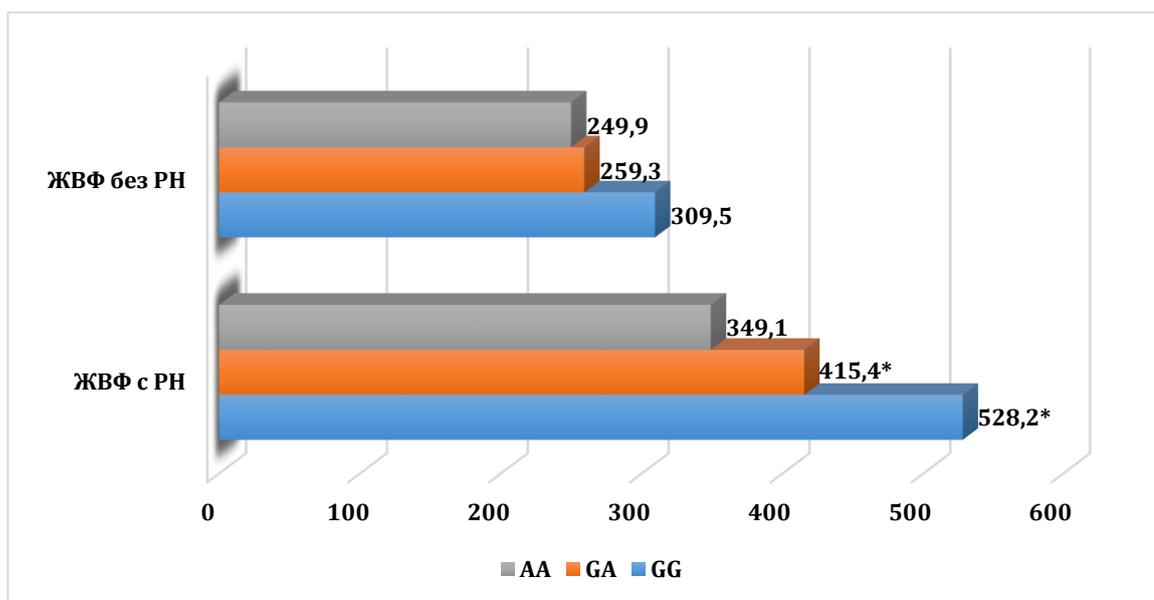


Рис.4.1 Показатели среднего уровня пролактина в группах с репродуктивными нарушениями и без таковых, в зависимости от генотипов полиморфизма Gln223Arg гена LEPR (мМЕ/л)

Как видно из диаграммы, несмотря на то что средний уровень пролактина во всех группах был в пределах нормативных показателей, тем не менее самый высокий показатель наблюдался в группе мутантного гомозиготного генотипа GG у женщин с репродуктивными нарушениями ($p < 0,01$).

Таким образом, сделанный анализ показывает, что при наличии у женщины с ожирением мутантного GG генотипа исследуемого полиморфизма наблюдается повышение уровня пролактина с сопутствующими репродуктивными нарушениями.

Генетический профиль у женщин фертильного возраста с гиперинсулинемией на фоне экзогенно-конституционального ожирения

Следующим этапом нашего исследования явилось изучение генетических показателей у женщин фертильного возраста в зависимости от уровня инсулина в крови. Данные таблицы 4.18 наглядно демонстрируют достоверное преобладание гетерозиготного GA типа наследования по полиморфизму Gln223Arg в группе женщин с повышенным уровнем инсулина ($p < 0,05$).

Таблица 4.18

Генетический профиль у женщин фертильного возраста с гиперинсулинемией на фоне ожирения

Уровень инсулина	n	Полиморфизм Gln223Arg					
		GG		GA		AA	
		абс	%	абс	%	Абс	%
Нормальный уровень инсулина	63	10	15,8	28	44,5	25	39,7
Повышенный уровень инсулина	86	24	27,9 [^]	52	60,5*	10	11,6
		$\chi^2=5,1, P=0.024, OR=0,72, 95\% CI 0,54-0,96$					

Следовательно, полученные данные по уровню гормона инсулина показывают, что при наличии гетерозиготного GA или гомозиготного GG генотипа у женщины с ожирением наблюдается инсулинорезистентность.

Генетический профиль у женщин фертильного возраста с гиперлептинемией на фоне экзогенно-конституционального ожирения

Очередным этапом нашего исследования был анализ генетического профиля у женщин с повышенным уровнем лептина в крови на фоне ожирения.

Данные таблицы 4.19 наглядно демонстрируют преобладание гетерозиготного GA типа наследования по полиморфизму Gln223Arg в группе женщин с повышенным уровнем лептина (Л) при значении $>16 - 25$ нг/мл ($p < 0,001$), по отношению к группам сравнения с нормальным уровнем Л и повышенным уровнем Л со значением >25 нг/мл. Также, в группе женщин с

повышенным уровнем Л со значением > 25 нг/мл было выявлено статистически значимое увеличение GG генотипа относительно групп сравнения (p<0,01).

Таблица 4.19

Генетический профиль у женщин фертильного возраста с гиперлептинемией на фоне ожирения

Генотипы	Нормальный уровень Л (<16 нг/мл) (n=28)		Повышенный уровень Л (>16 - 25 нг/мл) (n=60)		Повышенный уровень Л (> 25 нг/мл) (n=61)	
	абс	%	абс	%	абс	%
GG	2	7,1	6	10,0	23	37,7*
GA	12	42,9	44	73,3**	31	50,8
AA	14	50,0	10	16,7	7	11,5

$\chi^2=15,4, P=0.001, OR=0,50, 95\% CI 0,34-0,75$

Далее мы проанализировали средний уровень лептина у женщин в основных группах в зависимости от генотипа полиморфизма Gln223Arg гена рецептора лептина (рис. 4.2).

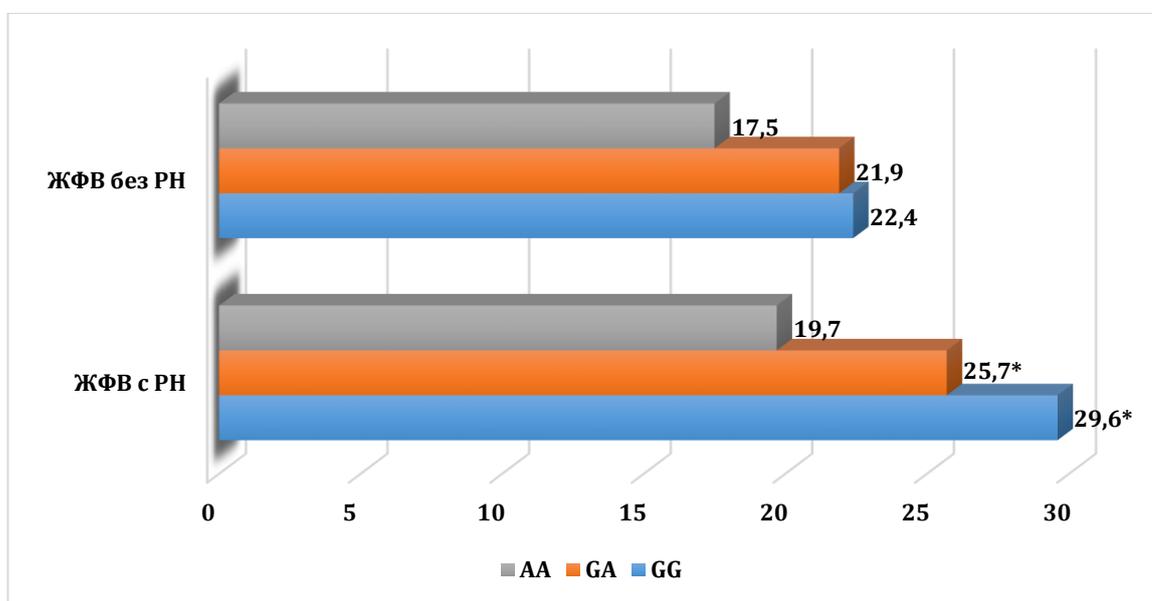


Рис. 4.2 Показатели среднего уровня Лептина в группах с репродуктивными нарушениями и без таковых, в зависимости от генотипов полиморфизма Gln223Arg гена LEPR (нг/мл)

Как видно из представленной диаграммы, наблюдается достоверное преобладание среднего уровня лептина в группе мутантного гомозиготного генотипа GG у женщин с репродуктивными нарушениями ($p < 0,01$).

Таким образом, было показано, что при увеличении уровня лептина в крови у женщин фертильного возраста с ожирением, наблюдается прямо пропорциональное преобладание встречаемости аллеля G. Также, в ходе исследования показана взаимосвязь между повышением уровня лептина в группе женщин с мутантным GG генотипом и развитием репродуктивных нарушений у женщин фертильного возраста на фоне избыточного веса и ожирения.

Таблица 4.20

Генетический профиль у женщин фертильного возраста с показателем индекс НОМА

Генотипы	Нормальный уровень НОМА индекса (n=79)		Повышенный уровень НОМА индекса (n=148)	
	абс	%	абс	%
GG	19	24,1	31	20,9
GA	17	21,4	86	58,1**
AA	43	54,5	31	20,9
$\chi^2=14,7$, $P=0.001$, $OR=0,37$, 95% CI 0,19-0,71				

Следующим этапом нашего исследования явилось изучение генетических показателей у женщин фертильного возраста с показателем индекс НОМА на фоне ожирения (таблица 4.20).

В группе женщин с повышенном уровнем индекс НОМА достоверно чаще встречался гетерозиготный GA тип наследования ($p=0,000$,) по полиморфизму rs 1137101 гена LEPR рецептора. Тогда как, в группе с нормальным уровнем индекса НОМА, в 54,5% случаев встречался гомозиготный AA тип наследования.

Полученные результаты по ассоциации генотипа GA полиморфного локуса Gln223Arg гена рецептора лептина LEPR с более высоким риском

развития инсулинорезистентности у женщин узбекской этнической принадлежности, а также пониженный риск возникновения инсулинорезистентности при наличии AA генотипа, может быть объяснены влиянием различных популяционных факторов на частоты генотипов данного маркера, а также с уровнем ИМТ у женщин в данных группах.

Генетический профиль у женщин фертильного возраста с повышенным уровнем триглицеридов

Далее в нашем исследовании, мы изучили генетический профиль женщин фертильного возраста с повышенным уровнем триглицеридов, которые представлены в таблице 4.21.

Таблица 4.21

Генетический профиль у женщин фертильного возраста с повышенным уровнем триглицеридов

Генотипы	Группа контроля (n=79)		Повышенный уровень ТГ (n=47)	
	abc	%	abc	%
GG	19	24,1	17	36,1
GA	17	21,4	26	55,4*
AA	43	54,5	4	8,5
$\chi^2=9,3$, $P=0.002$, $OR=0,36$, $95\% CI 0,18-0,72$				

Как видно из таблицы, практически аналогичные данные были получены при анализе генетических показателей по изучаемому полиморфизму у женщин с повышенным уровнем триглицеридов. Наблюдается чаще гетерозиготный тип наследования (55,4%, $p=0,002$).

Генетический профиль у женщин фертильного возраста с повышенным уровнем общего холестерина

При изучении генетических показателей у женщин с высоким уровнем общего холестерина (ОХс) в крови были получены следующие данные показанные в таблица 4.22. В результате анализа генетического профиля по полиморфизму Gln223Arg гена LEPR у женщин фертильного возраста с

гиперхолестеринемией, так в 55,6% случаев встречается гетерозиготный тип наследования ($p=0,002$). Однако, нужно учитывать, что у 37,8 % женщин в исследуемой группе выявлен мутантный GG – генотип.

Таблица 4.22

Генетический профиль у женщин фертильного возраста с повышенным уровнем общего холестерина

Генотипы	Группа контроля (n=79)		Повышенный уровень ОХс (n=45)	
	абс	%	Абс	%
GG	19	24,1	17	37,8
GA	17	21,4	25	55,6*
AA	43	54,5	3	6,6
$\chi^2=9,3$, $P=0.002$, $OR=0,38$, 95% CI 0,19-0,77				

Следовательно, нужно отметить, что проведенный нами анализ данных показал, что генетический профиль женщин фертильного возраста на фоне ожирения с повышенным уровнем таких показателей как, индекс НОМА, триглицериды и общий холестерин, чаще выявляется гетерозиготный тип наследования.

Таким образом, генетический анализ полиморфизма Gln223Arg гена LEPR показал наследие по гетерозиготному типу. Мутантный GG тип полиморфизма Gln223Arg ассоциирован с развитием ожирения, а также с нарушениями в репродуктивной система, в частности с развитием бесплодия. Также, было установлено, что достоверно самые высокие показатели уровней гормонов лептина и инсулина были зафиксированы в группе мутантного гомозиготного генотипа GG у женщин с репродуктивными нарушениями.

§4.4. Анализ корреляционной связи между генетическими показателями с клинико-лабораторными параметрами у женщин с экзогенно-конституциональным ожирением.

При проведении корреляционного анализа клинических симптомов экзогенно-конституционального ожирения с генетическими полиморфизмом Gln223Arg нами получены следующие результаты.

Сильная положительная корреляционная связь полиморфизма Gln223Arg по GG генотипу выявлена в сравнении с уровнем инсулина ($R=0,790$, $p<0,001$), в группе женщин с репродуктивными нарушениями, и сильно отрицательная связь с AA генотипом в группе женщин без репродуктивных нарушений (рис. 4.3).

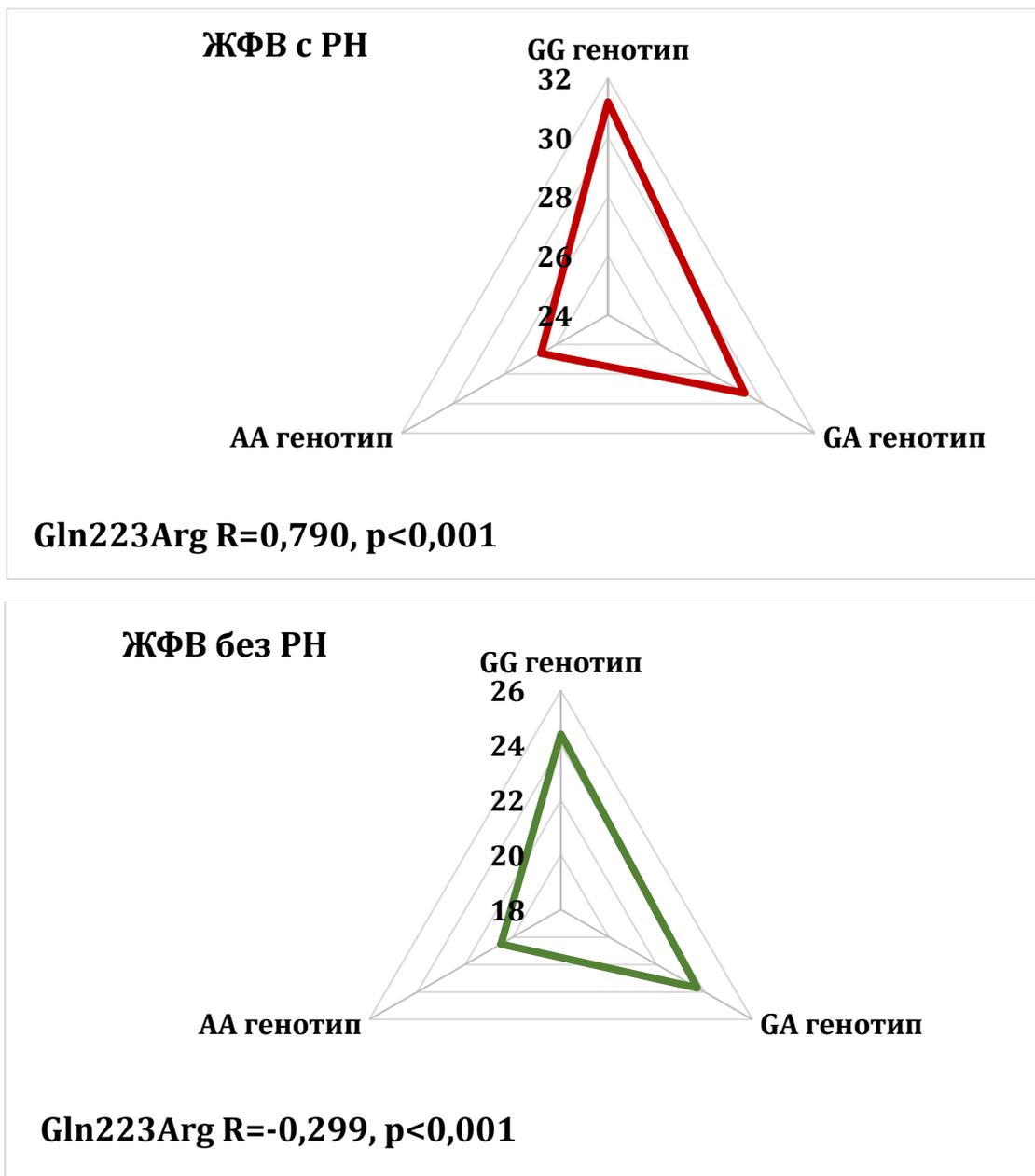


Рис. 4.3 Корреляция между уровнем инсулина и генотипом полиморфизма Gln223Arg гена LEPR

Положительная корреляционная связь средней силы полиморфизма Gln223Arg по GG генотипу выявлена в сравнении с лептином ($R=0,554$, $p<0,01$) в группе женщин с репродуктивными нарушениями, и отрицательная

связь средней силы с АА генотипом ($R=-0,402$, $p<0,01$) в группе женщин без репродуктивных нарушений (рис. 4.4).

При полиморфизме Gln223Arg по АА генотипу определена слабая отрицательная взаимосвязь с ОБ ($R=-0,253$, $p=0,002$), с ожирением 2 и 3 степени ($R=-0,213$, $p=0,009$; $R=-0,212$, $p=0,01$ соответственно), с уровнем пролактина ($R=-0,179$, $p<0,05$), с уровнем общего холестерина ($R=-0,309$, $p<0,05$), средняя отрицательная связь была прослежена с уровнем инсулина ($R=-0,299$, $p=0,001$), с НОМА индексом ($R=-0,228$, $p<0,005$).

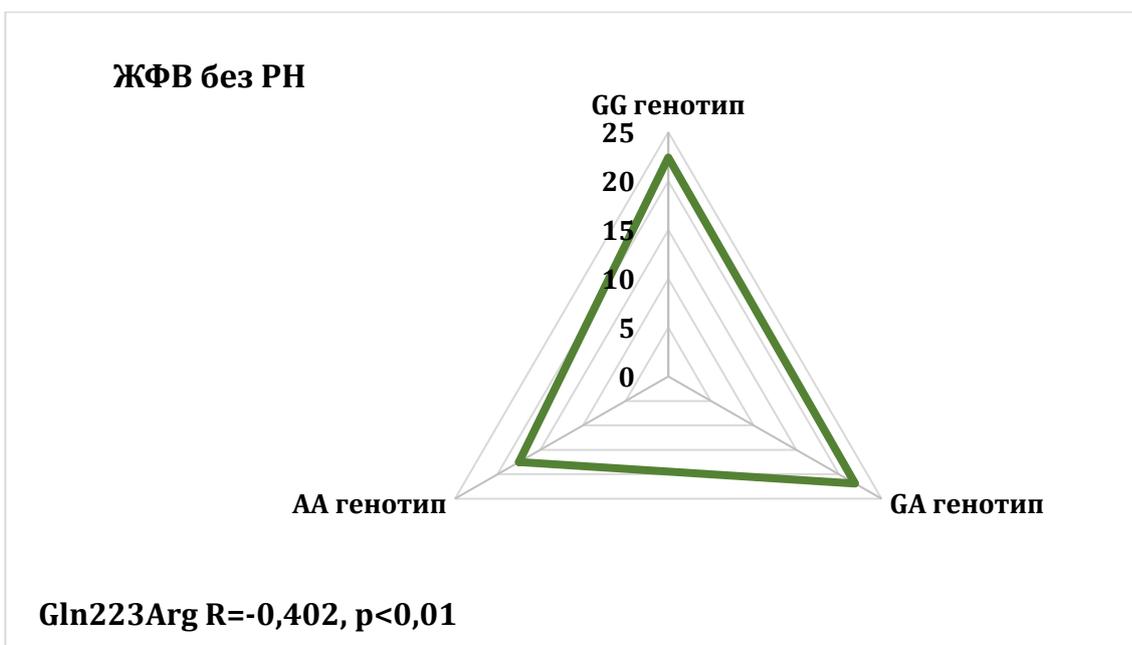
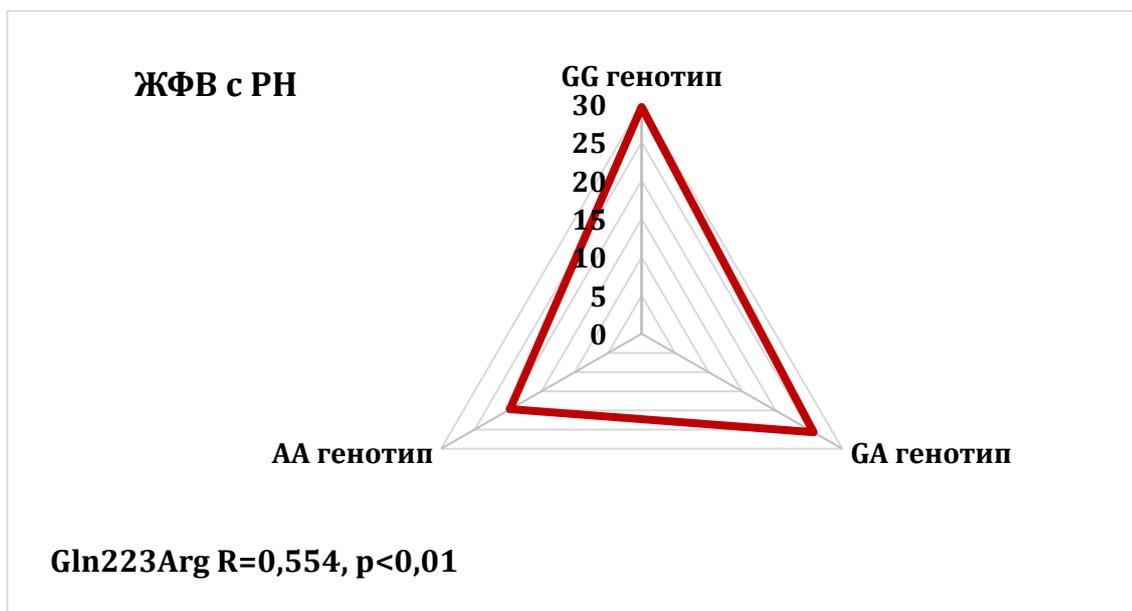


Рис. 4.4 Корреляция между уровнем лептина и генотипом полиморфизма Gln223Arg гена LEPR

Также, обнаружена сильная отрицательная взаимосвязь с весом ($R=-0,346$, $p=0,001$), с ИМТ ($R=-0,393$, $p=0,001$), с уровнем лептина ($R=-0,402$, $p=0,001$). По остальным признакам корреляционных взаимосвязей выявлено не было.

Таким образом, наше исследование показало наличие нескольких корреляционных связей между клиническими, гормональными и биохимическими показателями с изучаемым генетическим полиморфизмом гена рецептора лептина. По полученным результатам, были сделаны соответствующие выводы, практические рекомендации и разработан алгоритм ранней диагностики и прогноза репродуктивных нарушений у женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением, с учетом полиморфизма гена рецептора лептина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно данным ВОЗ, к 2025 г. ожидается увеличение частоты ожирения среди женского населения до 50% [76; с.10]. Однозначное наличие связи между нарушением метаболической системы и репродуктивной функцией у женщин фертильного возраста до сих пор остается спорной [92; с.120]. Прослеживается U-образный эффект массы тела на репродуктивную функцию – «...низкая или высокая масса тела способствуют нарушению менструальной и репродуктивной функции» [19; с.2-8].

По данным ряда исследователей по всему миру, среди причин нарушений в репродуктивной сфере, а также снижения фертильности, значительным является влияние повышение массы тела у женщин репродуктивного возраста. Эндокринные изменения, связанные с избыточным количеством жировой ткани, играют определенную роль в нарушении функции репродуктивной системы, как в период менархе, так и в репродуктивном возрасте (нерегулярные менструальные циклы, гипоменструальный синдром, аменорея). Но несмотря на множество литературных источников, которые рассматривали причины возникновения ожирения, до сих пор до конца не установлены ведущие причины и факторы, на которые возможно было бы повлиять, для того чтобы определенно спрогнозировать и предупредить развитие ожирения как у девочек, так и у женщин в репродуктивном возрасте. До конца не выяснены все механизмы влияния гормона лептина в формирование репродуктивных нарушений у женщин, страдающих ожирением.

Проблема экзогенно-конституционального ожирения в практике эндокринологов и гинекологов остается актуальной. Имеется ряд исследований, посвященных изучению взаимосвязи ожирения с бесплодием, его влиянию на гормональный статус, взаимосвязи с состоянием репродуктивной сферы и щитовидной железы. Вместе с тем, эти исследования зачастую фрагментарны и противоречат друг другу. Остается множество открытых вопросов. Так, несмотря на большое количество работ по этой теме,

генетический аспект данной проблемы малоизучен. Имеются множество статей, посвященные исследованиям генетических маркеров ожирения, но среди них единичные научные публикации, которые описывают ассоциацию данных маркеров с наличием репродуктивных нарушений или бесплодия на фоне избыточного веса и ожирения.

Вышеизложенные факты, а также учет того, что в нашей республике идет прирост ожирения среди населения и учащения случаев нарушения репродуктивной системы у женщин фертильного возраста на фоне увеличения индекса массы тела, побудило нас изучить клинико-генетические особенности экзогенно-конституционального ожирения и разработать стратегию диагностики и прогноза. Для решения поставленных целей и задач исследования, нами было проведено первичное обследование 250 женщин фертильного возраста с избыточной массой тела и ожирением. Далее путем исключения, из них были отобраны 149 женщин в возрасте от 18 до 45 лет к дальнейшим целевым исследованиям. Контрольную группу составили 33 практически здоровые женщины фертильного возраста.

Исследование проводилось на базе консультативной поликлиники и отделения Эндокринологии клиники ТМА №3, а также Республиканского центра репродуктивного здоровья населения в период с 2012 по 2017 гг.

В основу работы положен анализ клинико-лабораторных, эндокринологических и генетических показателей 228 женщин, обратившихся на консультацию по поводу различных нарушений со стороны репродуктивной системы.

Дизайн исследования – наблюдательное кросс-секционное исследование. Основная группа, в свою очередь, была разделена на группу пациенток с репродуктивными нарушениями на фоне повышенного ИМТ, и с избыточным весом и ожирением без нарушений в репродуктивной сфере. Средний возраст обследованных на момент осмотра составил $28,7 \pm 0,4$ лет. Доля женщин городского населения составила 79,7% (145 женщин из 182),

сельского населения - 20,3% (37 женщин). Средний индекс массы тела составил $30,5 \pm 2,3 \text{ кг/м}^2$.

В работе использовались общеклинические методы, антропометрические показатели, изучался гормональный профиль женщин, генетические и статистические методы.

Первым этапом нашего исследования явился анализ клинической характеристики обследуемых женщин, где было показано репрезентативность данных женщин группы контроля и исследуемых групп по всем антропометрическим показателям. Далее было проведено распределение наблюдаемых нами женщин фертильного возраста по типу ожирения, и показано значимое ($p < 0,01$) преобладание абдоминального типа, в сравнении с гиноидным типом, в обеих группах: 93,2% в группе с репродуктивными нарушениями и 73,8% в группе без репродуктивных нарушений, соответственно.

Анализ частоты манифеста и наследственности ожирения у женщин фертильного возраста, а также его связь с имеющимися проблемами в половой сфере показал, что в группе женщин с репродуктивными нарушениями у 74% исследуемых имелась наследственность ожирения по материнской линии, в 48% случаев преобладала ассоциация начало ожирения в период полового развития (менархе), в 35% случаев прибавка массы тела начиналась от начало первой беременности, и в 17 % случаев имело место развитие ожирения с детства.

При анализе, собранных нами данных анамнестического характера было показано, что наблюдается тенденция к статистически значимому увеличению частоты встречаемости начало ожирения с детства и периода полового созревания (64,7%) в группе ЖФВ с РН, относительно группы сравнения ЖФВ без РН (51,7%) в более чем 1,2 раза ($p < 0,05$).

При анализе литературных данных, ряд авторов также указывают на то, что уровень ИМТ имеет наследственный характер, так в исследовании Р.Н. Киктевой (2004), было продемонстрировано, что в 93% случаев у одного из

родителей наблюдалось ожирение, но у пациенток с абдоминальным типом ожирения чаще оба родителя страдали ожирением. Также было выявлено наличие факта о том, что андронидный тип ожирения у девочек характеризуется ранним (у 82 % - до 5 летнего возраста) началом ожирения. Таким образом, автор приходит к выводу, что девочки с андронидным типом ожирения имеют более высокий процент нарушений становления репродуктивной системы в пубертате, прогрессирующей с возрастом, и частым выявлением РН, бесплодия и СПКЯ [23; с.55].

Кроме того, Панков Ю.А. в своей публикации указывает на то, что в последние годы были открыты новые гены, которые могут быть ответственны за раннее начало ожирения, таким образом доказывая наследственную природу возникновения ожирения. Пациентки, вошедшие в исследование, «...с различными типами ожирения отличались по срокам начала заболевания, по характеру наследственной отягощенности, что может предполагать и различный характер генетических нарушений у них» [31; с.12-15].

Похожие данные, были выявлены в исследовании Наримовой Г.Д., где автор показывает статистически значимые данные, что в группе женщин с РН манифест ожирения приходится на более ранний возраст 12-17 лет, тогда как в группе женщин без РН начало ожирения приходится на возраст старше 25 лет [29; с.35].

При дальнейшем анализе данных по выявлению частоты ожирения и избыточной массы тела у женщин фертильного возраста с и без репродуктивных нарушений, нами было выявлено, что в исследуемых нами группах общий процент женщин с ожирением различных степеней, преобладал в группе с репродуктивными нарушениями (72,7%), по сравнению с группой без таковых (55,7%), тогда как в группе женщин без репродуктивных нарушений процент исследуемых женщин с избыточной массой тела (44,3%) статистически превышал по отношению к группе сравнения в 1,6 раза ($p < 0,05$). При анализе этих данных выявлено, что по мере выраженности степени ожирения отмечается тенденция к увеличению числа

женщин с проблемами в половой сфере, и тем самым показывая нам, что уровень ИМТ прямо пропорционально взаимосвязан с развитием различных проблем в репродуктивной сфере.

Данная ассоциация, между наличием репродуктивных нарушений у женщин с избыточным весом и ожирением, была доказана многими исследованиями. Так, например, в исследовании, проведенном в Бразилии, среди женщин репродуктивного возраста, показано достоверное ($p=0,017$) отрицательное влияние ожирения на фертильность женщин [84; с.9-14]. Также, похожие данные были приведены другими авторами [119; с.365, 61; с.34-41].

Следующим этапом нашего исследования явилось изучение влияния избыточного веса и ожирения на частоту нарушений менструального цикла у женщин фертильного возраста. При статистическом анализе нами не было выявлено существенных различий между группами наблюдения ($p>0,05$). Вместе с тем, такие нарушения, как олигоменорея, олигоопсоменорея и опсоменорея встречались одинаково чаще во всех наблюдаемых нами группах с избыточной массой тела и ожирением.

Дальнейшим этапом нашего исследования явилось изучение влияния ожирения на частоту бесплодия у женщин фертильного возраста в зависимости от уровня ИМТ. При статистическом анализе нами было выявлено, что по мере нарастания ИМТ отмечается достоверное учащение случаев первичного бесплодия ($p<0,05$). У женщин в группе с ожирением процент первичного бесплодия достоверно был выше почти в 1,5 раза ($p<0,05$) по сравнению с группой с избыточной массой тела. Полученные данные по вторичному бесплодию достоверных различий не показали ($p>0,05$).

В доступной литературе мы нашли ряд указаний на подобную тенденцию. Так, авторы Valéria Fichman, Roseli de Souza S. утверждают, что ожирение влияет на бесплодие, то есть существует положительная корреляция между ожирением и бесплодием, в частности ановуляторным бесплодием. В данном исследовании также преобладал процент женщин с ожирением, в

группе с бесплодием [84; с.1-5]. На это также указывают ряд авторов [108; с.676-683, 61; с.34-41].

Исследование по изучению частоты развития нарушений репродуктивной сферы и бесплодия у женщин с ожирением проводилось ранее в Узбекистане. По данным, Наримовой Г.Д. (2007), ожирение является определяющим фактором в генезе репродуктивных нарушений у женщин фертильного возраста и обуславливает высокую частоту бесплодия и аменореи. По мере нарастания степени тяжести и длительности ожирения увеличивается риск усугубления фертильных отклонений, которые зависят от индекса массы тела, индекса талия бедро, давности и возраста манифеста ожирения [29; с.134].

Далее для решения поставленных целей и задач исследования нами было проведено выявление закономерностей показателей гормонального статуса у обследованных женщин. С этой целью мы проанализировали прежде всего средние уровни пролактина, лептина и инсулина у женщин фертильного возраста в зависимости от степени ожирения.

Полученные нами результаты демонстрируют, что прослеживается прямо пропорциональное увеличение средних уровней гормонов пролактина, лептина и инсулина с ростом ИМТ. Статистически значимая разница средних показателей гормонов прослеживается во всех группах сравнения относительно группы контроля ($p < 0,01$). Достоверное увеличение демонстрируется в группе ожирения 3 степени, где показано, что в сравнении с группой женщин ожирения 1 степени, средние уровни пролактина, лептина и инсулина были выше почти в 1,5 раза ($p < 0,05$).

Далее в ходе исследования были получены результаты гормональных показателей в основных группах обследуемых женщин в зависимости от степени ИМТ при наличии или отсутствии репродуктивных нарушений. Нами установлено, что средний уровень пролактина был достоверно повышен у женщин с репродуктивными нарушениями в сравнении с женщинами у которых, не наблюдались проблем в половой сфере, как в группе с избыточной

массой тела, так и в группах ожирения первой, и 2-3-й степени (* $p < 0,01$). Это позволяет считать женщин с повышенным уровнем пролактина на фоне избыточного веса или ожирения одной из основных групп риска на развитие репродуктивных нарушений, и в частности бесплодия.

При сравнении среднего уровня пролактина в группах женщин с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия бесплодия, было показано, что при вторичном бесплодии средний уровень пролактина составил $541,7 \pm 45,23$ мМЕ/л и достоверно был выше в 1,3 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой первичного бесплодия ($430,7 \pm 47,18$ мМЕ/л). При проведении коррелятивной связи было выявлено, что имеется сильная положительная связь между уровнем пролактина и вторичным бесплодием ($R = 0,315$; $p < 0,0001$).

Однако при сопоставлении полученных результатов с литературными данными обнаруживается ряд расхождений. Так, в доступной литературе имеются результаты исследования, показывающие отсутствие взаимосвязи между гиперпролактинемией и ожирением. Например, в исследовании Эрнст и др. (2009г), где говорится, что при обследовании 234 женщин с ожирением, авторы не смогли обнаружить какой-либо существенной связи между базальными уровнями пролактина и степенью ожирения или связанных с этим состоянием нарушений обмена веществ. Таким образом, эти данные не подтверждают мнение о важной роли пролактина в патофизиологии ожирения [78; с.1159-1162].

Другие исследования выявили похожие результаты с нашими данными, так в кросс-секционном исследовании, проведенном Bhavna Seth et al проанализированы данные 113 индийских женщин с первичным и вторичным бесплодием, изучена его взаимосвязь с уровнем пролактина и ожирения. Результаты показали, что у женщин с вторичным бесплодием имеется значительная положительная корреляция между уровнем пролактина и ИМТ, указывающий на то, что повышенный уровень пролактина может быть связан с ожирением [134; с.342-347]. Аналогичная тенденция прослеживалась и в

исследованиях, проведенных среди женщин с бесплодием в Великобритании и Бангладеш [100; с.104-108, 54; с.42-47].

Нужно отметить, что средние уровни лептина и инсулина были повышены во всех группах наблюдения, но была прослежена тенденция к увеличению показателей в зависимости от увеличения ИМТ, а также было показано, что у женщин с репродуктивными нарушениями данные показатели были выше по сравнению с женщинами без репродуктивных нарушений. Но статистически значимое повышение данных показателей было выявлено только в группе ожирения 2-3 степени у женщин с репродуктивными нарушениями, по сравнению с группой женщин без таковых ($p < 0,05$). Повышенный уровень инсулина в группе женщин с репродуктивными нарушениями, явно показывает о наличии инсулинорезистентности при экзогенном ожирении у женщин фертильного возраста. Гиперинсулинемия, наряду с другими факторами может стать причиной возникновения нарушений менструального цикла у женщин с избыточным весом и ожирением [117; с.214-219, 120; с.1152-1153].

Уровень инсулина различается у женщин с репродуктивными нарушениями, будучи самым высоким среди женщин с нарушением менструального цикла на фоне гиперандрогемии [74; с.4010]. В своем исследовании Daan et al. (2014) обнаружили, что женщины с диагнозом СПКЯ сочетанной с гиперандрогенией имеют более высокую распространенность метаболического синдрома, в том числе инсулинорезистентность по сравнению с фенотипом СПКЯ без гиперандрогемии [70; с.1444-1451]. Описанные данные еще раз доказывают, что ожирение – сложная многофакторная проблема, находящаяся в тесной патогенетической связи с инсулинорезистентностью, которые, действуя синергически, часто приводят к репродуктивным нарушениям.

Далее исследование показало, что в группе с ожирением 1 степени уровень инсулина достоверно был выше контроля в 3,6 раза ($p < 0,001$), тогда

как в группе с ожирением 3 степени данный показатель достоверно превышал в 6 раз ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля.

В кросс-секционном исследовании, проведенном Mamaghani M. et al. проанализированы данные 63 женщин с избыточным весом и ожирением и изучена взаимосвязь уровня инсулина с выраженностью ИМТ. Результаты показали, что у женщин в группе с ожирением, значимо преобладал повышенный уровень инсулина, в сравнении с группой с избыточным весом ($p = 0,008$) [77; с.157-167]. На подобную закономерность указывают и другие авторы [150; с.81-86, 107; с.195].

Таким образом, полученные нами данные еще раз показывают об отрицательном влиянии ожирения, посредством повышения уровней таких гормонов как пролактин, лептин и инсулин на репродуктивную систему в оси гипоталамус-гипофиз-яичники.

Средний уровень лептина был достоверно выше в группе как первичного, так и вторичного бесплодия в сравнении с группой фертильных женщин. ($p < 0,01$).

Однако, Тафвизи и соавторы [138; с.466-470], в своем клиническом исследовании, в противовес нашему исследованию получили немного другие данные, но несмотря на то что, средний уровень лептина в сыворотке был выше у женщин в группе с бесплодием неясного генеза ($31,20 \pm 2,83$ нг /мл), чем у фертильных женщин ($24,89 \pm 2,93$ нг/мл), тем не менее авторы не получили статистически значимых результатов ($p = 0,13$).

В этой связи принципиальный интерес представляют результаты исследования, проведенного в Индии в 2017 г. по выявлению корреляционных взаимосвязей между уровнем лептина и бесплодия неясного генеза [101; с.28-31]. В него вошли 229 женщин репродуктивного возраста, из которых у 120 отмечалось бесплодие неясного генеза, а 109 женщин составили группу контроля. Все женщины были поделены на группы в зависимости от ИМТ. Настоящее исследование продемонстрировало, что средний уровень лептина в сыворотке крови значительно выше у женщин с бесплодием неясного генеза,

чем у женщин в группе контроля. Высокая положительная коррелятивная связь ($r = 0,754$, $p < 0,001$) была обнаружена между ИМТ и сывороточным лептином в группе женщин с бесплодием, что указывает на тесную связь между ИМТ и уровнем лептина. Скорее всего, такая ассоциация гиперлептинемии с бесплодием неясного генеза, возможно связана с генетическими мутациями в гене самого лептина и его рецепторов.

У обследуемых женщин с бесплодием достоверно самый высокий средний уровень пролактина ($541,7 \pm 45,23$ мМЕ/л) был зафиксирован в группе вторичного бесплодия, и при проведении коррелятивной связи было показано наличие сильной положительной связи между уровнем пролактина и вторичным бесплодием ($R=0,315$; $p < 0,0001$). Это позволяет считать женщин с повышенным уровнем пролактина на фоне избыточного веса или ожирения одной из основных групп риска на развитие репродуктивных нарушений, и в частности бесплодия.

В нашем исследовании анализ данных показал, что у женщин в основных группах также имеется сильная положительная коррелятивная связь между ИМТ и уровнем лептина. ($r= 0,466$, $p < 0,001$). Так при изучении нами уровня лептина в зависимости от ИМТ, были получены данные, где средний уровень лептина в группе с ожирением 1 степени составил $24,5 \pm 0,74$ нг/мл, что в 4 раза ($p < 0,001$) достоверно превысил контрольную группу, а в группе с ожирением 3 степени данный показатель составил $40,5 \pm 2,3$ нг/мл и, следовательно, в сравнении с контрольной группой уровень лептина достоверно превысил почти в 7 раз ($p < 0,001$).

В доступной литературе мы нашли ряд указаний на подобную тенденцию. Так, например, в исследовании, проведенном в Пакистане, в выборке населения Равалпинди с ожирением, показано, что уровень ИМТ сильно коррелирует с концентрацией лептина в сыворотке крови. Более того, концентрация лептина в сыворотке оказалась выше именно среди женского населения [97; с.245-248]. На это также указывают ряд авторов [67; с.235, 93; с.130-134, 90; с.7-8].

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, можно сделать следующее заключение, что у женщин фертильного возраста с и без репродуктивных нарушений на фоне избыточного веса и ожирения имеет место достоверное увеличение уровня пролактина, инсулина и лептина, которые по мере выраженности ИМТ еще больше увеличиваются ($p < 0,05$). При изучении показателей у женщин с бесплодием уровни гормонов пролактина и лептина достоверно были выше в группах первичного и вторичного бесплодия по сравнению с группой фертильных женщин ($p < 0,01$).

В ходе анализа полученных результатов уровня данных гормонов у женщин фертильного возраста с СПКЯ, было выявлено, что средние показатели пролактина, лептина и инсулина в группе ЖФВ с СПКЯ достоверно были выше по сравнению с контролем ($p < 0,01$), которые показывают о наличие связи между ожирением, нарушением в репродуктивной сфере и лептин- и инсулинорезистентностью.

Очередной задачей нашего исследования явилось изучение данных показателей инсулинорезистентности и липидного профиля у женщин фертильного возраста с избыточным весом и ожирением. Анализ показал, что по мере выраженности степени ожирения отмечается тенденция к достоверному увеличению НОМА индекса. Так, если в группе с избыточным весом, НОМА индекс составил $5,0 \pm 0,19$ и достоверно превышал почти в 3 раза ($p < 0,001$) относительно контроля, то в группе с ожирением 2-й и 3-й степенями данный показатель ($7,2 \pm 0,38$) был увеличен на более чем в 4 раза ($p < 0,001$). При этом нужно отметить, что средний уровень глюкозы натощак во всех группах был в пределах нормы, и не было выявлено достоверных различий ($p > 0,05$).

В развитии инсулинорезистентности, помимо факторов внешней среды, принимают участие и эндогенные причины. В настоящее время большое количество научных исследований подтверждает взаимосвязь между ожирением и формированием инсулинорезистентности (ИР). Доказано, что при увеличении массы тела на 35–40% от нормы чувствительность тканей к

инсулину снижается на 40% [35; с.9-17]. В основе инсулинорезистентности лежит нарушение как рецепторных, так и пострецепторных механизмов передачи инсулинового сигнала [20; с.438].

Наиболее простым и удобным для применения в клинической практике методом оценки инсулинорезистентности является изменение концентрации глюкозы и инсулина плазмы крови натощак. Чем выше индекс НОМА, тем ниже чувствительность к инсулину и, следовательно, выше инсулинорезистентность [27; с.19-23].

В своем исследовании Т. И. Евдочкова и др. (2016), отмечает, что несмотря на то что, влияние самого ожирения на развитие инсулинорезистентности не являлось определяющим фактором у обследованных, тем не менее риск развития инсулинорезистентности увеличивается с превышением значения ИМТ 34,6 кг/м² и у лиц молодого возраста в сочетании с ожирением любой степени [21; с.55-59].

Далее при сравнении показателя общего холестерина было показано, что в группе с избыточным весом этот показатель ($4,4 \pm 0,13$ ммоль/л) не отличался достоверно относительно контроля и оставался в пределах нормы, тогда как в группе с ожирением 1-й степени данный показатель ($5,3 \pm 0,12$ ммоль/л) в 1,2 раза достоверно ($p < 0,001$) превышал показатель в контрольной группе. А в группе с ожирением 2-й и 3-й степенями средний уровень общего холестерина составил $5,7 \pm 0,05$ ммоль/л и достоверно ($p < 0,001$) был повышен в 1,3 раза по отношению к контролю.

При анализе литературных данных, в работе З.Р. Хайбуллиной и др. (2016) было показано, что содержание общего холестерина было достоверно выше контрольного значения у лиц с избыточной массой тела, а при ожирении любой степени превышало контроль в 1,25–1,31 раза, независимо от ИМТ [49; с.17-20].

При дальнейшем анализе данных НОМА индекса и липидного профиля по группам в зависимости от наличия репродуктивных нарушений, было выявлено достоверное повышение показателей почти по всем параметрам в

группе с проблемами в репродуктивной сфере на фоне ожирения. Также показано, что у женщин с репродуктивными нарушениями показатель коэффициента атерогенности, значимо был повышен в 1,1 раза ($p < 0,05$) по отношению к контролю, но не достоверно ($p > 0,05$) выше в сравнении с группой без репродуктивных нарушений.

Следовательно, у всех нами обследуемых больных женщин с ожирением достоверно были увеличены показатели НОМА индекса и липидного обмена, и что примечательно, эти отклонения особенно четко прослеживались в группе женщин с репродуктивными нарушениями.

Исследование по изучению гормонов щитовидной железы у женщин фертильного возраста с ожирением, показал достоверные различия в группах сравнения по уровню наличия носительства антител А-ТПО. Проведенный нами анализ полученных результатов показал, что в группе женщин с ожирением 2 и 3 степени наблюдается достоверно высоко нормальный уровень ТТГ ($p < 0,01$), в сравнении с группой контроля. Во всех исследуемых группах женщин с ожирением 1, 2, 3 степени отмечается статистически значимое повышение среднего уровня А-ТПО по сравнению с контролем ($p < 0,01$), а при сравнении относительно группы ожирения 1 степени, мы наблюдали достоверно высокие уровни ТТГ и А-ТПО в группе женщин с ожирением 3 степени ($p < 0,05$).

В последнее время изучается взаимодействие тиреоидных гормонов и жировой ткани. В когортном исследовании Norwegian Nord-Trøndelag (15 020 эутиреоидных пациентов, наблюдение за которыми проводилось в течение 10,5 лет) была продемонстрирована взаимосвязь между тиреоидным статусом, массой тела и ИМТ. Показано, что у женщин повышение уровня ТТГ на 1 мМЕ/л сопровождалось увеличением массы тела на 0,9 кг, а ИМТ — на 0,3 кг/м², в то время как у мужчин на 0,8 кг и 0,2 кг/м² соответственно [69; с.249-261].

Таким образом, нужно отметить, что даже при небольшом увеличении уровня ТТГ и А-ТПО наблюдается рост ИМТ, и это доказывает наличие

взаимодействия тиреоидных гормонов с жировой тканью, процесс которого не является односторонним.

Далее мы изучили уровни гормонов щитовидной железы у исследуемых женщин в основных группах, в зависимости от наличия репродуктивных нарушений. Полученные данные показали, что имеется достоверное различие в группе с репродуктивными нарушениями по уровню гормона антител А-ТПО, относительно группы контроля и группы без репродуктивных нарушений ($p < 0,05$).

При изучении показателей гормонов щитовидной железы у женщин с бесплодием, было выявлено, что уровень А-ТПО был достоверно выше в группах первичного и вторичного бесплодия по сравнению с группой фертильных женщин ($p < 0,01$). Также, было показано, что в группе с вторичным бесплодием уровень А-ТПО был достоверно выше по сравнению с группой женщин с первичным бесплодием ($p < 0,05$).

Следовательно, полученные результаты демонстрируют, что у женщин фертильного возраста с бесплодием наблюдается высокий уровень А-ТПО, то есть признаки аутоиммунного тиреоидита, которые свидетельствуют о влиянии аутоиммунного процесса в щитовидной железе на возникновение репродуктивных нарушений, в частности бесплодия.

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы представляют собой научную и клиническую проблему. Риск развития аутоиммунной патологии щитовидной железы на 80% зависит от генетической предрасположенности. Существует точка зрения, что аутоиммунные тиреопатии могут способствовать формированию аутоиммунных поражений других эндокринных желез. А-ТПО в 5-10 раз чаще встречаются у женщин, и по данным Викгемского исследования, ежегодный риск развития гипотиреоза у женщин с повышенным уровнем А-ТПО и эутиреозом составляет 2,1%. В 2008 году в Бельгии было проведено исследование случай контроль с участием женщин с бесплодием и фертильных женщин, наблюдалась более высокая распространенность АИТ у женщин с бесплодием, по сравнению с рожавшими

женщинами контрольной группы, уравненными по возрасту. То есть полученные нами данные подтверждаются исследованиями, проведенными другими авторами и указывают на взаимосвязь аутоиммунной патологии щитовидной железы с развитием репродуктивных нарушений у женщин [27; с.19-23].

Дальнейший этап исследования был сфокусирован на полученных данных по уровню гормонов щитовидной железы в зависимости от уровня пролактина у женщин фертильного возраста. Данные исследования показали, что в группе женщин с гиперпролактинемией наблюдается достоверно ($p < 0,01$) высокий уровень ТТГ в сравнении с контролем, а средний показатель уровня А-ТПО был достоверно выше в группе женщин с гиперпролактинемией, как в сравнении с группой контроля ($p < 0,01$), так и с группой женщин с нормальным уровнем пролактина ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные нами данные показывают, что у женщин фертильного возраста с гиперпролактинемией наблюдается высокий уровень А-ТПО ($34,2 \pm 1,16$ мМЕ/мл), то есть признаки аутоиммунного тиреоидита, что свидетельствует о значимом влиянии активного воспалительного процесса в ткани щитовидной железы на уровень пролактина в крови.

Далее результаты анализа уровня половых гормонов в зависимости от наличия репродуктивных нарушений на фоне экзогенно-конституционального ожирения у обследованных женщин, показал, что в группе с репродуктивными нарушениями относительно группы контроля имеется достоверное ($p < 0,01$) повышение тестостерона ($2,8 \pm 0,28$ нмоль/л) в 1,5 раза, и ДЭАС ($190,6 \pm 22,9$ мкмоль/мл) почти в 2 раза ($p < 0,001$) и лютеинизирующего гормона ($7,2 \pm 0,55$ мМЕ/л) в 2,2 раза ($p < 0,001$) несмотря на то, что средние показатели гормонов оставались в пределах нормы.

При анализе полученных нами данных, логично было посмотреть, с чем связано увеличение выше указанных гормонов. Эти показатели объясняются наличием диагноза СПКЯ у обследуемых женщин. Анализ данных показал, что уровень гормонов тестостерона, ЛГ и ДЭАС были статистически значимо

выше ($p < 0,001$) в группе женщин с СПКЯ более чем в 3 раза по сравнению с группой контроля. По остальным показателям существенных различий в группах наблюдения выявлено не было.

В кросс-секционном исследовании, проведенном среди женщин Самоа 25-39 летнего возраста, проанализированы данные 470 женщин с нарушенным менструальным циклом и ожирением, изучена их связь с уровнем андрогенов. Результаты показали, что женщины в группе с СПКЯ по сравнению с женщинами без СПКЯ характеризовались более выраженными метаболическими нарушениями, включая более высокими показателями уровней ИМТ, триглицеридов, инсулина и НОМА-IR, а также уровень андрогенов был значительно выше и наблюдался низкий уровень секс связывающего глобулина. Эти различия сохранились и после поправки на возраст [105; с.23-31]. Похожие результаты были получены в ряде других исследований, с более выраженными рисками сердечно сосудистых заболеваний у женщин на фоне СПКЯ [75; с.773-776, 83; с.276-281]. В свою очередь, гиперандрогенемия вызывает уменьшение чувствительность к эстрадиолу и прогестерону в гонадотропных клетках гипоталамуса, усиливающих гонадотропин-рилизинг-гормон и гиперсекрецию ЛГ [129; с.15-16]. Также в исследовании Park C. et al (2016) было показано, что у женщин с СПКЯ уровень ЛГ выше, чем у женщин без синдрома [118; с.498-505].

При изучении любой из существующих патологий, несмотря на одинаковые патогенетические механизмы развития изменений, имеет место неоднозначная клиническая картина, в нашем исследовании это развитие репродуктивных нарушений на фоне прибавки веса у женщин фертильного возраста. Анализ полученных нами данных оставил открытым такой вопрос как, почему несмотря на практически одинаковые уровни повышенного ИМТ, гормональных и биохимических показателей, у одной части изучаемых женщин фертильного возраста наблюдались проблемы в репродуктивной сфере в виде нарушений менструального цикла, синдрома поликистозных

яичников и бесплодия, а у остальной части, не наблюдалось каких-либо изменений в половой сфере и проблем с фертильностью.

С целью получения ответов на данный вопрос, было проведено молекулярно-генетическое исследование женщин, благодаря которому мы смогли получить объяснения на интересующие нас моменты в исследовании.

Следующим этапом нашего исследования явилось изучение взаимосвязи между генетическими показателями и клинико- лабораторными данными женщин с избыточным весом и экзогенно-конституциональным ожирением.

При изучении нами генотипов полиморфизма гена LEPR было выявлено, что у женщин фертильного возраста с избыточным весом и ожирением в сравнении с контролем в 2 раза чаще наблюдается преобладание гетерозиготного GA-генотипа по полиморфизму Gln223Arg ($\chi^2=32.42$, $p=0.000$). При аллельном анализе выявлено, что у женщин фертильного возраста с повышенным уровнем ИМТ достоверно чаще встречается мутантный G-аллель ($\chi^2=24.57$, $p=0.000$), а в группе сравнения с нормальным ИМТ чаще встречался A-аллель. Анализ литературных данных, по ассоциации полиморфизма Gln223Arg гена LEPR с ожирением, показал противоречивые данные.

Связь между полиморфизмом Gln223Arg гена LEPR и ожирением была исследована ранее, Махмуди и его коллеги показали связь с ожирением у иранцев [104; с.1-6], в исследовании, проведенном среди западно-мексиканской популяции авторы показали, что в группе с избыточным весом и ожирением ($ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$) чаще встречались носители гетерозиготного GA-генотипа в сравнении с группой контроля с нормальным ИМТ, а при аллельном анализе преобладал A-аллель ($p=0,025$). Таким образом, было доказано наличие ассоциации между полиморфизмом Gln223Arg гена LEPR с ожирением [66; с.1-10]. Похожие результаты также получены в исследовании, проведенном в Бразилии, где ученые подчеркивают наличие ассоциации полиморфизма rs1137101 гена LEPR с ожирением, а именно связь между

увеличением объема талии с носительством А-аллеля [116; с.677-684]. На данную ассоциацию указывают ряд исследований, проведенных среди населения Греции, Испании, Кавказа [149; с.4434, 125; с.605-612, 65; с.29-34].

С другой стороны, учитывая тот факт, что изучаемый нами полиморфизм Gln223Arg гена LEPR достаточно широко исследован по всему миру, есть немалое количество работ, где указано отсутствия какой-либо ассоциации данного полиморфизма с ожирением, в ряде популяциях, в частности среди японской, русской, турецкой и др. [124; с.1523-1527, 51; с.59-68, 68; с.282-286, 60; с.1-14, 109; с.89-94, 126; с.1-4, 130; с.1273, 94; с. 640-646].

А в исследованиях румынских ученых Кристина Оана и др, подтверждая полученные нами данные, показано, что в исследуемой группе с ожирением, достоверно чаще встречался гетерозиготный GA тип наследования, а в группе контроля гомозиготный AA-генотип ($p=0.001$) [106; с.1-11]. Также, в своем исследовании Gottlieb M.G. и др. (2009) показывают, что G-аллель в гомо- и гетерозиготном состоянии (генотипы Gln223Gln и Gln223Arg) обуславливают повышение жира, лептина и соответственно предрасположенность к метаболическому синдрому [91; с.341-348].

Согласно результатам исследования, проведенного в Турции, в которое вошли 232 участников, из них 127 пациентов с ожирением, 105 участников контрольной группы, были получены результаты схожие с нашими, где чаще встречался G-аллель (38,5%) в группе пациентов с ожирением, а А-аллель чаще встречался (69,5%) в группе контроля с нормальным ИМТ [132; с.673-677].

Такие противоречивые результаты можно объяснить исходя из предположения, что гены в определенных популяциях ведут себя по-разному из-за наличия других генетических изменений, которые влияют на связь с заболеванием либо положительно, либо отрицательно, либо нейтрализуется негативный эффект SNP.

Наши данные подтверждают гипотезу, что полиморфизм Gln233Arg связан с ожирением. Полученные нами результаты этого исследования,

указывают на возможное участие данного полиморфизма в стимулировании изменений, связанных с различными факторами, влияющие на развитие ожирения. И тот факт, что связь мутантного GG генотипа полиморфизма LEPR в нашем исследовании и его эффекты на ожирение более выражены в группе с высоким ИМТ, может свидетельствовать о том, что факторы, которые потенциально предотвращают развитие ожирения (то есть физическая активность, диета, снижение потребляемых ккал), могут ослабить действие данного варианта гена [148; с.62-70].

Можно предположить, что при дальнейшем более глубоком изучении данного полиморфизма гена рецептора лептина, Gln233Arg может являться маркером развития ожирения у женщин репродуктивного возраста.

При дальнейшем анализе генотипов полиморфизма гена LEPR было выявлено, что у женщин фертильного возраста с ожирением как в группе с репродуктивными нарушениями, так и в группе без проблем в половой сфере наблюдается преобладание гетерозиготного GA-генотипа по полиморфизму Gln223Arg. Однако, при аллельном анализе данные отличались, так в группе с репродуктивными нарушениями достоверно ($\chi^2=25.06$, $p=0.001$) чаще встречался мутантный G-аллель, тогда как, в группе без таковых, чаще встречался A-аллель ($\chi^2=12.10$, $p=0.002$).

Как видно из вышеизложенных данных, есть достаточное количество исследований, где авторы прослеживают связь между исследуемым нами полиморфизмом Gln223Arg гена LEPR с ожирением, избыточным потреблением калорий, МС и т. д., но имеются только единичные исследования, где данный полиморфизм ассоциируется с бесплодием у женщин фертильного возраста. До сегодняшнего дня, такие исследования не проводились среди узбекской популяции, в связи с чем, нам стало интересно проследить наличие данной ассоциации среди обследуемых женщин фертильного возраста узбекской национальности.

Сравнительный анализ генетического профиля между группами женщин с бесплодием (первичное и вторичное) и сохраненной фертильностью

на фоне избыточного веса и ожирения показал, что в группе с бесплодием достоверно чаще встречался гомозиготный мутантный GG тип наследования ($p < 0,05$).

Таким образом, наши данные показывают, что наличие мутантного гомозиготного GG генотипа у женщин узбекской национальности с ожирением, может являться предиктором в развитии бесплодия.

В исследовании проведенном в Индии, среди 229 женщин репродуктивного возраста с бесплодием, показало, что имеется ассоциация между полиморфизмом Gln223Arg гена LEPR с бесплодием неясного генеза, в частности мутантным аллелем и гомозиготным генотипом выступает A-аллель и AA-генотип, соответственно [101; с.1711].

СПКЯ это одно из наиболее распространенных эндокринных расстройств, и является ведущей причиной женского бесплодия, также связан с метаболическими нарушениями, такими как ожирение, метаболический синдром, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность и диабет 2 типа [96; с.624]. Все большее количество исследований, связанных с СПКЯ, свидетельствуют о том, что система лептин - рецептор лептина участвуют в патофизиологии возникновения данного синдрома.

В этой связи дальнейшим этапом нашего исследования, явилось изучение генетического профиля женщин фертильного возраста с СПКЯ. Результаты исследования частот аллельных вариантов и генотипов полиморфизма Gln223Arg (rs 1137101) гена LEPR в выборке женщин с ожирением, сочетанным с СПКЯ и контрольной выборке, показывают, что в группе с СПКЯ наблюдалось достоверное преобладание мутантного G аллеля ($\chi^2=10.17$, $p=0.006$), а в сравнение с генотипами чаще встречается гетерозиготный тип наследования GA ($\chi^2=14.10$, $p=0.001$). Полученные нами данные показывают, что в группе женщин с СПКЯ наблюдается прямо пропорциональное увеличение ИМТ. Но несмотря на то, что G - аллель встречался в 53% случаев, однако при коррелятивном анализе, ассоциации между данным полиморфизмом и СПКЯ не наблюдалось.

При анализе литературных данных, в исследовании, проведенном среди китайской популяции, выявлено, что ассоциация между СПКЯ и Gln223Arg полиморфизмом гена LEPR отсутствует [142; с.299-307], тогда как в работе авторов Ли Л. и др. говорится, что имеется сильная связь между СПКЯ и данным полиморфизмом среди женщин корейской национальности [103; с.71-74].

Далее, мы проанализировали генетический профиль у женщин фертильного возраста с уровнями гормонов пролактина, инсулина и лептина. Анализ показал, что в группе женщин с высоким нормальным уровнем пролактина, с гиперинсулинемией и гиперлептинемией на фоне ожирения, достоверно чаще встречался мутантный G аллель ($\chi^2=26.50$, $\chi^2=15.51$, $\chi^2=30.18$, $p=0.001$ соответственно) полиморфизма Gln223Arg гена LEPR, в сравнении с группой контроля, а в зависимости от числа полиморфных аллелей чаще встречается гетерозиготный тип наследования GA ($\chi^2=31.06$, $\chi^2=17.10$, $\chi^2=35.21$, $p=0.001$ соответственно).

Более глубокий анализ полученных данных показал, что самые высокие показатели пролактина $528,2 \pm 58,98$ мМЕ/л, инсулина ($31,2 \pm 1,32$ мМЕ/л) и лептина ($29,6 \pm 1,35$ нг/мл) были зафиксированы в группе мутантного гомозиготного генотипа GG у женщин с репродуктивными нарушениями ($p < 0,01$), в сравнении с группой женщин без РН.

Исследование, проведенное в Индии, показало наличие взаимосвязи между ожирением и полиморфизмом rs 1137101 гена LEPR, однако мутантным генотипом выступает AA-генотип, при котором достоверно высокий уровень ИМТ ($p < 0,05$), инсулина ($p < 0,001$) и лептина ($p < 0,001$) [112; с.72-77]. Известный факт, что уровни гормонов повышены, если есть рецепторный или пострецепторный дефект в воздействии гормонов. Дефекты в связывании лептина с рецептором или некоторый пострецепторный дефект может привести к чрезмерной секреции гормона, повышая его уровень значительно. Возможно, что женщины с GG генотипом Gln223Arg страдают

от лептинорезистентности, и, следовательно, имеют повышенные уровни лептина [113; с.643].

Следующим этапом нашего исследования явилось изучение генетических показателей у женщин фертильного возраста с показателем индекс НОМА на фоне ожирения. В группе женщин с повышенным уровнем индекс НОМА достоверно чаще встречался гетерозиготный GA тип наследования по полиморфизму rs 1137101 гена LEPR рецептора. Тогда как, в группе с нормальным уровнем индекса НОМА, в 54,5% случаев встречался гомозиготный AA тип наследования. Похожие данные были получены в исследовании Daghestani M. et al. (2019), проведенное среди женщин Саудовской Аравии, где было показано, что уровень лептина и НОМА-IR были значительно выше в группе GG-генотипа гена рецептора LEPR по сравнению с генотипом-AA ($p < 0,001$) [71; с.1-15]. В нашем исследовании показана роль полиморфизма Gln223Arg гена LEPR во влиянии на инсулинорезистентность у женщин с ожирением узбекской национальности.

При изучении генетического профиля у женщин фертильного возраста с повышенными уровнями общего холестерина и триглицеридов, было выявлено, что преобладает гетерозиготный тип GA наследования по полиморфизму Gln223Arg гена рецептора LEPR (55,6%; 55,4% соответственно). Но также нужно учесть, что у 37,8 % женщин с гиперхолестеринемией в исследуемой группе выявлен мутантный GG – генотип.

Таким образом, полученные нами результаты еще раз доказывают об отрицательном влиянии ожирения на репродуктивную систему женщин фертильного возраста, в сочетании с такими факторами как инсулинорезистентность, гиперлептинемия, а также наличием полиморфного локуса Gln223Arg гена рецептора лептина LEPR. И тем самым, дают нам основание разработать алгоритм ранней диагностики и прогноза репродуктивных нарушений у женщин фертильного возраста с экзогенно-

конституциональным ожирением, с учетом полиморфизма гена рецептора лептина.

ВЫВОДЫ:

В результате исследования по диссертации на тему: «Клинико-генетические аспекты нарушенной репродуктивной системы женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением» на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по медицинским наукам могут быть сделаны следующие выводы:

1. Количество исследуемых женщин фертильного возраста с абдоминальным типом ожирения, составило 93,2% в группе с репродуктивными нарушениями и 73,8% в группе без таковых. В группе женщин с репродуктивными нарушениями на фоне ожирения были характерны нарушения менструального цикла по типу гипоменструального синдрома - 48% (олигоменорея, олигоопсоменорея и опсоменорея), у 49% женщин встречалось бесплодие (первичное, вторичное).

2. В группе женщин с репродуктивными нарушениями у 74% исследуемых имелась наследственность ожирения по материнской линии, в 48% случаев преобладала ассоциация начало ожирения в период полового развития (менархе), в 35% случаев прибавка массы тела начиналась от начала первой беременности, и в 17 % случаев имело место развитие ожирения с детства.

3. Исследование показало, что на фоне экзогенно-конституционального ожирения, было выявлено достоверное ($p < 0,01$) повышение уровня пролактина, лептина и А-ТПО в группе женщин с вторичным бесплодием, а также тестостерона, ЛГ, ДЭАС, пролактина, инсулина и лептина при СПКЯ.

4. При построении аддитивной модели наследования по полиморфизму Gln223Arg гена рецептора лептина LEPR у женщин в группе с ожирением почти в 2 раза чаще встречается гетерозиготный тип наследования ($\chi^2=32.42$, $p=0.0001$). В группе с репродуктивными нарушениями на фоне ожирения, по данному полиморфизму достоверно чаще регистрировался мутантный аллель G по сравнению с A аллелем ($\chi^2=25.06$, $p=0.001$). Полученные результаты показали прогностическое значение G-аллеля полиморфного локуса

Gln223Arg гена рецептора лептина LEPR в группе женщин с нарушениями в репродуктивной сфере.

5. По результатам исследования было показано, что GG-генотип полиморфизма Gln223Arg гена рецептора лептина LEPR, является предиктором в развитии бесплодия. Сравнительный анализ генетического профиля среди женщин фертильного возраста на фоне ожирения с сохраненной фертильностью и бесплодием показал, что в группе с бесплодием достоверно чаще встречался гомозиготный мутантный GG тип наследования ($p < 0,05$).

6. Выявлена сильная корреляционная связь между полиморфизмом Gln223Arg гена рецептора лептина LEPR и повышением уровня инсулина ($r = 0,790$, $p < 0,001$). Наследование GG генотипа по данному полиморфизму показало корреляционную связь средней силы с уровнем лептина ($r = 0,554$, $p < 0,01$). Прослеживалась сильная отрицательная корреляционная связь между исследуемым полиморфизмом при наследовании AA генотипа с ИМТ ($r = -0,393$, $p = 0,0001$), с уровнем инсулина ($r = -0,299$, $p = 0,001$), а средняя отрицательная связь была прослежена с уровнем лептина ($r = -0,402$, $p < 0,01$), и НОМА индексом ($r = -0,228$, $p < 0,005$).

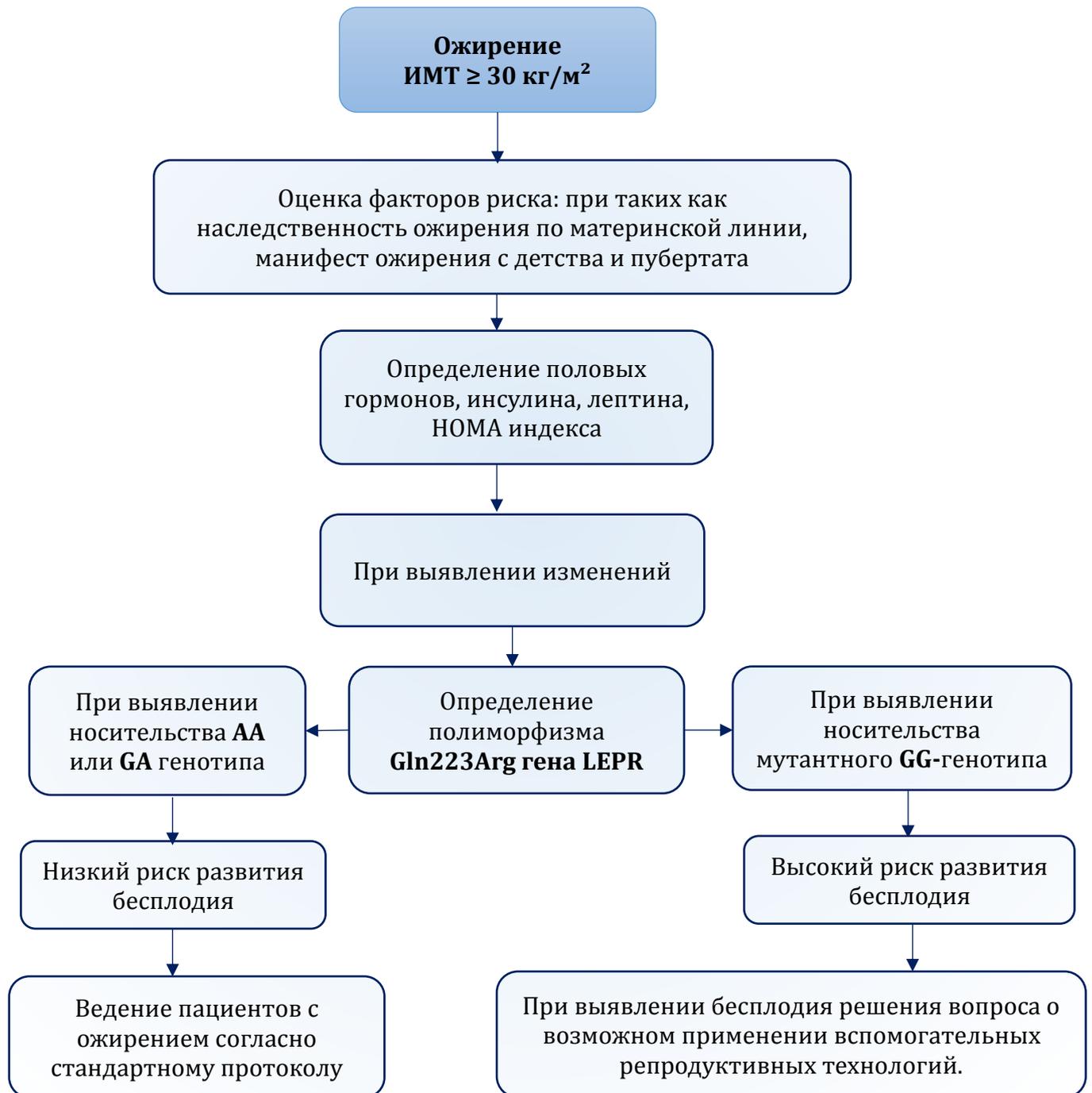
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Всем женщинам фертильного возраста с ожирением рекомендуется проведение исследования гормонов лептина, инсулина, подсчет индекса НОМА.

2. При отсутствии беременности/родов в анамнезе у женщин фертильного возраста на фоне экзогенно-конституционального ожирения, при наличии наследственности ожирения по материнской линии, также при выявлении начала прибавки веса с детства или пубертатного возраста, при повышенном уровне инсулина и лептина в крови, всем лицам данной категории рекомендуется проведение генотипирования на полиморфный маркер Gln223Arg гена рецептора лептина LEPR, для выявления носительства мутантного GG-генотипа с целью раннего прогнозирования бесплодия.

3. Внедрение разработанного алгоритма ранней диагностики и прогноза репродуктивных нарушений у женщин фертильного возраста с экзогенно-конституциональным ожирением с учетом полиморфизма Gln223Arg гена рецептора лептина, в практику врачей эндокринологов и гинекологов.

АЛГОРИТМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗА РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ЭКЗОГЕННО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ



СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аметов А. С. Избранные лекции по эндокринологии. – М., МИА, 2011. – С. 496.
2. Аметов, А. С. Эффективное лечение ожирения - путь борьбы с эпидемией *diabetes mellitus*. // Медицинский совет. - 2013. - № 2. - С. 78-83.
3. Баранов В. и др. (ред.). Генетический паспорт—основа индивидуальной и предиктивной медицины. – Litres, 2017. – С. 37-40.
4. Баранов В. С. Генетическая карта репродуктивного здоровья—основа профилактики перинатальной патологии //Материалы V российского форума «Мать и дитя»: тезисы докладов. М. – 2003. – С. 562.
5. Бардымова Т. П., Михалева О. Г., Березина М. В. Современный взгляд на проблему ожирения //Acta Biomedica Scientifica. – 2011. – №. 5(81). - С.203-206.
6. Беглова А. Ю. и др. Уровень антимюллерова гормона и ультразвуковые параметры у женщин с синдромом поликистозных яичников в сравнении со здоровыми и между фенотипами //Фундаментальная и клиническая медицина. – 2019. – Т. 4. – №. 1. – С. 29-37.
7. Бенца Т. М. Ожирение: современные подходы к рациональной терапии //Ліки України. – 2019. – №. 3. – С. 4-9.
8. Бирюкова, Е. В. Эффективная фармакотерапия ожирения - залог успешного лечения заболеваний, связанных с лишним весом// Эффективная фармакотерапия. - 2013. - № 29. - С. 18-26.
9. Бочков Н. П., Пузырев В. П., Смирнихина С. А. Клиническая генетика: Учебник. -2-е изд., перераб. И доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 448.
10. Власова, Ю. Ю. Влияние терапии сибутрамином на состав тела и метаболические показатели у пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением. // Проблемы эндокринологии. - 2012. - № 1. - С. 34-38.
11. Выдрыч А. Н. Ожирение в практике врача-гинеколога: клинический случай //Consilium medicum. – 2016. – Т. 17, № 6. - С. 49-55.

12. Горбатенко Н. В., Беженарь В. Ф., Фишман М. Б. Влияние бариатрической хирургии на репродуктивное здоровье женщины с ожирением. /VIII межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь от рождения до старости //Возможности профилактики; Декабрь 2-3, 2016. Санкт-Петербург. – С. 2-3.
13. Горбатенко Н. В., Беженарь В. Ф., Фишман М. Б. Влияние ожирения на развитие нарушения репродуктивной функции у женщин //Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, №. 1. – С. 3-8.
14. Григорян О. Р., Андреева Е. Н. Синдром поликистозных яичников-отдаленные риски //Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 5. – С. 20-25.
15. Драган М. и др. Роль лептина в нарушении репродуктивной функции при ожирении //Ожирение и метаболизм. – 2006. – №. 3. – С. 2-8.
16. Дедов И. И. Мельниченко Г.А Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты: Руководство для врачей //Москва. – 2006. – С. 19-20.
17. Дедов И. И. Мельниченко Г.А., Фадеев ВВ Эндокринология //М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2007. – С. 268-270.
18. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Романцова Т. И. Патогенетические аспекты ожирения //Ожирение и метаболизм. – 2004. – №. 1. – С. 3-9.
19. Драган М. и др. Роль лептина в нарушении репродуктивной функции при ожирении //Ожирение и метаболизм. – 2006. – №. 3. – С. 2-8.
20. Драпкина О.М., Шифрина Ю.О. Некоторые молекулярные аспекты инсулинорезистентности // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т.16. – № 5. – С. 436-440.
21. Евдочкова Т. И. и др. Метаболический синдром: роль абдоминального ожирения в патогенезе инсулинорезистентности //Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – №. 4 (46). с 55-59.
22. Исмаилов С. И., Абдувахабова М. Б. Динамика антропометрических показателей у женщин фертильного возраста с

ожирением при различных схемах терапии //Международный эндокринологический журнал. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 123-127.

23. Киктева Р. Н. Особенности полового развития девочек при различных формах ожирения. Диссер. ... канд.мед.наукю - Москва. – 2004. – 155 с.

24. Кишкун А. А. Гормональные и генетические исследования в клинической практике. – М.: Лабора. - 2007. – С. 13-15.

25. Ковалева Ю. В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функций //Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 14. – №. 2. – С. 43-51.

26. Кулаков В. И., Сухих Г. Т., Назаренко Т. А. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство для врачей. – ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 27.

27. Майоров А.Ю., Урбанова К.А., Галстян Г.Р. Методы количественной оценки инсулинорезистентности // Ожирение и метаболизм. – 2009. – № 2. – С.19-23. doi: 10.14341/2071-8713-5313

28. Мамедов М. Н., Шишкова В. Н. Изучение системных эффектов ретард ной формы метформина у больных метаболическим синдромом //Фарматека. – 2006. – Т. 118. – №. 3. – С. 122-127.

29. Наримова Г. Д. Половые нарушения у женщин фертильного возраста, страдающих ожирением: Диссер. ... канд.мед.наук. - Ташкент, 2007. – 156 с.

30. Панков Ю. А. Достижения в исследовании действия лептина на нейроны гипоталамуса //Журн эволюц биохим физиол. – 2000. – Т. 6. – С. 509-514.

31. Панков Ю. А. Лептин-новый гормон в эндокринологии //Успехи физиологических наук. – 2003. – Т. 34. – №. 2. – С. 3-20.

32. Панков Ю. А. Мутации в генах лептина и его медиаторов: индукция ожирения в сочетании с разной патологией //Проблемы эндокринологии. – 2013. – Т. 59. – №. 2. – С. 49-59.

33. Панков Ю. А., Чехранова М. К., Карпова С. К. "Переплетение" молекулярных механизмов действия различных гормонов и их роль в патогенезе ожирения, инсулинрезистентности и сахарного диабета //Вестник Российской академии медицинских наук. – 2008. – №. 3. – С. 28-36.
34. Панькив В. И. Ожирение //Международный эндокринологический журнал. – 2013. – №. 5 (53). – С. 150-156.
35. Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А. Инсулинорезистентность в терапевтической клинике // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т.14. — №. 2 — С.9-17. doi: 10.14341/ОМЕТ201729-17
36. Передереева Е. В. и др. Гормон лептин и проблемы репродукции //Злокачественные опухоли. – 2012. – Т. 2. – №. 1. – С. 35-39.
37. Прилепская В. Н., Гогаева Е. В. Ожирение у женщин в различные возрастные периоды //Гинекология. – 2002. – Т. 4. – №. 1. – С. 30-32.
38. Притчард Д. Д., Корф Б. Р. Наглядная медицинская генетика: пер. с англ //М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – С. 12-13
39. Рахимов Б. Б. Особенности заболеваемости детей и подростков Республики Узбекистан, страдающих ожирением //Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 3. – С. 274-277.
40. Рахимова Г. Н., Азимова Ш. Ш. Оценка частоты метаболического синдрома среди детей и подростков с ожирением согласно новым критериям международной диабетической ассоциации //Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. – 2009. – Т. 88, № 6. – С. 14-17.
41. Ревич Б. А. и др. Экологическая эпидемиология. – Издательство Академия, 2004. – С. 44.
42. Руюткина Л. А., Руюткин Д. С. Ожирение:«перекрестки» мнений, знаний и возможностей //Медицинский совет. – 2020. – №. 7. – С. 108-120.
43. Семенюк А. К. Место сибутрамина (меридиа) в лечении СПКЯ ассоциированного с ожирением //Охрана материнства и детства. – 2009. – № 1. – С. 87-92.

44. Соснова Е. А. Метаболический синдром //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 66-73.
45. Татьяненко И. А., Перевозчикова Т. А. Роль профилактической деятельности в сохранении репродуктивного здоровья современной молодежи. //Современное научное знание: теория, методология, практика. – 2019. – С. 5-8.
46. Тешаев О.Р. Рузиев У.С. Исходные результаты бариатрической и метаболической хирургии в Узбекистане. // Журнал Казахстанской ассоциации эндоскопических хирургов. Эндохирургия. - 2018. № 3. – С. 19.
47. Тишковский С. В., Никонова Л. В., Дорошкевич И. П. Современные подходы к лечению ожирения //Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – №. 2 (50). - С. 134-139.
48. Учамприна В. А., Романцова Т. И., Калашникова М. Ф. Комплексный подход в лечении метаболического синдрома //Ожирение и метаболизм. – 2014. – №. 1. – С. 32-37.
49. Хайбуллина З. Р. и др. Биомаркеры системного воспаления и динамика липидного профиля при различной степени ожирения //Universum: медицина и фармакология. – 2016. – №. 12 (23). – С.17-20.
50. Хайдарова Ф. А. и др. Вторичные формы синдрома поликистоза яичников (обзор литературы) //Международный эндокринологический журнал. – 2011. – №. 4 (36). – С. 135-138.
51. Юдочкин А. В. Клинико-генетическая диагностика и диетотерапия метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста. Диссер. ... канд.мед.наук. - Москва. – 2013. – С. 59-68.
52. Яшков, Ю. И. Стандарты в бариатрической и метаболической хирургии (по материалам международных согласительных конференций). // Ожирение и метаболизм. - 2008. - № 3(16). - С. 17-21.

53. Ali E. M. M. et al. Fat mass and obesity-associated (FTO) and leptin receptor (LEPR) gene polymorphisms in Egyptian obese subjects //Archives of physiology and biochemistry. – 2019. – P. 1-9.
54. Akhter N., Hassan S. A. Sub-clinical hypothyroidism and hyperprolactinemia in infertile women: Bangladesh perspective after universal salt iodination. – 2009. Vol. 5, №1. – P. 42-47.
55. Aricha-Tamir B. et al. Downsizing pregnancy complications: a study of paired pregnancy outcomes before and after bariatric surgery //Surgery for obesity and related diseases. – 2012. – Vol. 8, № 4. – P. 434-439.
56. Astrup A. et al. The role of low-fat diets in body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies //International journal of obesity. – 2000. – Vol. 24, № 12. – P. 1545-1552.
57. Avenell A. et al. Corrigendum: Bariatric surgery, lifestyle interventions and orlistat for severe obesity: the REBALANCE mixed-methods systematic review and economic evaluation //Health Technology Assessment (Winchester, England). – 2020. – Vol. 22, № 68. – P. 247-250.
58. Bailey C. J. et al. (ed.). Metformin: the gold standard. – John Wiley & Sons, 2010. – P. 288-295.
59. Beatriz Motta A. The role of obesity in the development of polycystic ovary syndrome //Current pharmaceutical design. – 2012. – Vol. 18, № 17. – P. 2482-2491.
60. Bender N. et al. Association between variants of the leptin receptor gene (LEPR) and overweight: a systematic review and an analysis of the CoLaus study //PloS one. – 2011. – Vol. 6, № 10. – P. 1-14.
61. Bond R. T. et al. Obesity and Infertility: A Metabolic Assessment Strategy to Improve Pregnancy Rate //Journal of Reproduction & Infertility. – 2020. – Vol. 21, №1. – P. 34-41.
62. Bray G. A. et al. Management of obesity //The Lancet. – 2016. – Vol. 387, № 10031. – P. 1947-1956.

63. Broughton D. E., Moley K. H. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact //Fertility and sterility. – 2017. – Vol. 107, № 4. – P. 840-847.
64. Caprio M. et al. Leptin in reproduction //Trends in Endocrinology & Metabolism. – 2001. – Vol. 12, № 2. – P. 65-72.
65. Chagnon Y. C. et al. Associations between the leptin receptor gene and adiposity in middle-aged Caucasian males from the HERITAGE family study //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2000. – Vol. 85, № 1. – P. 29-34.
66. Chavarria-Avila E. et al. The impact of LEP G-2548A and LEPR Gln223Arg polymorphisms on adiposity, leptin, and leptin-receptor serum levels in a Mexican Mestizo population //BioMed research international. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1-10.
67. Choo V. WHO reassesses appropriate body-mass index for Asian populations //The Lancet. – 2002. – Vol. 360, № 9328. – P. 235-244.
68. Constantin A. et al. Leptin G-2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms are not associated with obesity in Romanian subjects //Biochemical and biophysical research communications. – 2010. – Vol. 391, №. 1. – P. 282-286.
69. Crujeiras A. B., Casanueva F. F. Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge //Human reproduction update. – 2016. – Vol. 21, № 2. – P. 249-261.
70. Daan N. M. P. et al. Cardiovascular and metabolic profiles amongst different polycystic ovary syndrome phenotypes: who is really at risk? //Fertility and sterility. – 2014. – Vol. 102, № 5. – P. 1444-1451.
71. Daghestani M. et al. Molecular dynamic (MD) studies on Gln233Arg (rs1137101) polymorphism of leptin receptor gene and associated variations in the anthropometric and metabolic profiles of Saudi women //PloS one. – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. 1-15.
72. Dardeno T. A. et al. Leptin in human physiology and therapeutics //Frontiers in neuroendocrinology. – 2010. – Vol. 31, № 3. – P. 377-393.

73. De Pergola G. et al. Abdominal fat accumulation, and not insulin resistance, is associated to oligomenorrhea in non-hyperandrogenic overweight/obese women //Journal of endocrinological investigation. – 2009. – Vol. 32, № 2. – P. 98-101.

74. Diamanti-Kandarakis E. et al. Aging and Anti-Aging: A Combo-Endocrinology Overview //European journal of endocrinology. – 2017. – Vol. 176, P. 283-308.

75. Dokras A. Cardiovascular disease risk in women with PCOS //Steroids. – 2013. – Vol. 78, № 8. – P. 773-776.

76. Donato Jr J. et al. Hypothalamic sites of leptin action linking metabolism and reproduction //Neuroendocrinology. – 2011. – Vol. 93, № 1. – P. 9-18.

77. Ebrahimi-Mamaghani M. et al. Association of insulin resistance with lipid profile, metabolic syndrome, and hormonal aberrations in overweight or obese women with polycystic ovary syndrome //Journal of health, population, and nutrition. – 2016, Mar. – Vol. 33 (1). – P. 157-167.

78. El-Hussiny M. A. B. et al. Leptin receptor Q223R polymorphism in Egyptian female patients with breast cancer //Contemporary Oncology. – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 42.

79. ESHRE T. R. et al. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome //Fertility and sterility. – 2004. – Vol. 81, № 1. – P. 19-25.

80. Fan S. H., Say Y. H. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and their association with plasma leptin levels and obesity in a multi-ethnic Malaysian suburban population //Journal of physiological anthropology. – 2014. – Vol. 33, № 1. – P. 15-21.

81. Fatima W. et al. Leptin deficiency and leptin gene mutations in obese children from Pakistan //International journal of pediatric obesity. – 2011. – Vol. 6. – № 5-6. – P. 419-427.

82. Fauser B. C. J. M. et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd

PCOS Consensus Workshop Group //Fertility and sterility. – 2012. – Vol. 97, № 1. – P. 28-38.

83. Feldman R. A. et al. Antimüllerian hormone levels and cardiometabolic risk in young women with polycystic ovary syndrome //Fertility and sterility. – 2017. – Vol. 107, № 1. – P. 276-281.

84. Fichman V. et al. Association of obesity and anovulatory infertility //Einstein (São Paulo). –2020. – Vol. 18. – P. 1-5.

85. Florentin M., Liberopoulos E. N., Elisaf M. S. Sibutramine-associated adverse effects: a practical guide for its safe use //Obesity Reviews. – 2008. – Vol. 9, № 4. – P. 378-387.

86. Galliano D., Bellver J. Female obesity: short-and long-term consequences on the offspring //Gynecological Endocrinology. – 2013. – Vol. 29, № 7. – P. 626-631.

87. Gambino Y. P. et al. Elsevier Trophoblast Research Award Lecture: Molecular mechanisms underlying estrogen functions in trophoblastic cells– Focus on leptin expression //Placenta. – 2012. – Vol. 33. – P. 63-70.

88. Garver W. S. et al. The genetics of childhood obesity and interaction with dietary macronutrients //Genes & nutrition. – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. 271-287.

89. Gill R. et al. Whole-exome sequencing identifies novel LEPR mutations in individuals with severe early onset obesity //Obesity. – 2014. – Vol. 22, № 2. – P. 576-584.

90. Giviziez C. R. et al. Obesity and anovulatory infertility: a review //JBRA assisted reproduction. – 2016. – Vol. 20, № 4. – P. 240.

91. Gottlieb M. G. V. et al. Association between the Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor and metabolic syndrome in free-living community elderly //Metabolic syndrome and related disorders. – 2009. – Vol. 7, № 4. – P. 341-348.

92. Goumenou A. G. et al. The role of leptin in fertility //European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2003. – Vol. 106, № 2. – P. 118-124.
93. Hastuti P. et al. Polymorphism in leptin receptor gene was associated with obesity in Yogyakarta, Indonesia //Egyptian journal of medical human genetics. – 2016. – Vol. 17, № 3. – P. 271–276.
94. Heo M. et al. A meta-analytic investigation of linkage and association of common leptin receptor (LEPR) polymorphisms with body mass index and waist circumference //International journal of obesity. – 2002. – Vol. 26, № 5. – P. 640-646.
95. Illangasekera Y. A. et al. Association of the leptin receptor Q223R (rs1137101) polymorphism with obesity measures in Sri Lankans //BMC research notes. – 2020. – Vol. 13, № 1. – P. 34.
96. Jayasena C. N., Franks S. The management of patients with polycystic ovary syndrome //Nature Reviews Endocrinology. – 2014. – Vol. 10, № 10. – P. 624-636.
97. Kazmi A. et al. Serum leptin values in the healthy obese and non-obese subjects of Rawalpindi //J Pak Med Assoc. – 2013. – Vol. 63, № 2. – P. 245-248.
98. Khera R. et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis //Jama. – 2016. – Vol. 315, № 22. – P. 2424-2434.
99. Komsu-Ornek Z. et al. Leptin receptor gene Gln223Arg polymorphism is not associated with obesity and metabolic syndrome in Turkish children //Turk J Pediatr. – 2012. – Vol. 54, № 1. – P. 20-24.
100. Kopelman P. G. Physiopathology of prolactin secretion in obesity //International Journal of Obesity. – 2000. – . Vol. 24, № 2. – P. 104-108.
101. Kumari P. et al. Association of LEP G2548A and LEPR Gln223Arg Gene Polymorphism with Unexplained Infertility in North Indian Population //J Pure Appl Microbiol. – 2019. – Vol. 13, № 3. – P. 1711-1723.

102. Kumari P. et al. Leptin as a predictive marker in unexplained infertility in north indian population //Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. – 2017. – Vol. 11, № 3. – P. 28-31.
103. Li L. et al. Relationship between leptin receptor and polycystic ovary syndrome //Gene. – 2013. – Vol. 527, № 1. – P. 71-74.
104. Mahmoudi T. et al. Genetic variations in leptin and leptin receptor and susceptibility to colorectal cancer and obesity //Iranian journal of cancer prevention. – 2016. – Vol. 9, № 3. – P. 1-6.
105. Maredia H. et al. Reproductive health, obesity, and cardiometabolic risk factors among Samoan women //American Journal of Human Biology. – 2018. – Vol. 30, № 3. – P. 23-31.
106. Mărginean C. O. et al. Correlations between leptin gene polymorphisms 223 A/G, 1019 G/A, 492 G/C, 976 C/A, and anthropometrical and biochemical parameters in children with obesity: a prospective case-control study in a Romanian population—the nutrchild study //Medicine. – 2016. – Vol. 95, № 12. – P. 1-11.
107. Marsden P. J., Murdoch A. P., Taylor R. Tissue insulin sensitivity and body weight in polycystic ovary syndrome //Clinical endocrinology. – 2001. – Vol. 55, № 2. – P. 191-199.
108. Mena G. P., Mielke G. I., Brown W. J. Do physical activity, sitting time and body mass index affect fertility over a 15-year period in women? Data from a large population-based cohort study //Human Reproduction. – 2020. – Vol. 35, № 3. – P. 676-683.
109. Mergen H. et al. LEPR, ADBR3, IRS-1 and 5-HTT genes polymorphisms do not associate with obesity //Endocrine journal. – 2007. – Vol. 54, № 1. – P. 89-94.
110. Michalakis K. et al. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review //Metabolism. – 2013. – Vol. 62, № 4. – P. 457-478.
111. Middleton D. et al. New allele frequency database: <http://www.allelefreqencies.net> //Tissue antigens. – 2003. – Vol. 61, № 5. – P. 403-407.

112. Murugesan D. et al. Association of polymorphisms in leptin receptor gene with obesity and type 2 diabetes in the local population of Coimbatore //Indian journal of human genetics. – 2010. – Vol. 16, № 2. – P. 72-77.
113. Myers Jr M. G. et al. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect //Trends in Endocrinology & Metabolism. – 2010. – Vol. 21, № 11. – P. 643-651.
114. Nizard J., Dommergues M., Clément K. Pregnancy in a woman with a leptin-receptor mutation //New England Journal of Medicine. – 2012. – Vol. 366. – № 11. – P. 1064-1065.
115. Norman J. E. The adverse effects of obesity on reproduction //Reproduction. – 2010. – Vol. 140, № 3. – P. 343-345.
116. Oliveira R. et al. Leptin receptor gene polymorphisms are associated with adiposity and metabolic alterations in Brazilian individuals //Arquivos Brasileiros de endocrinologia & metabologia. – 2013. – Vol. 57, № 9. – P. 677-684.
117. Orio F. et al. Obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease risk: an uptodate in the management of polycystic ovary syndrome //European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2016, Aug – Vol. 207(12). – P. 214-219.
118. Park C. H., Chun S. Association between serum gonadotropin level and insulin resistance-related parameters in Korean women with polycystic ovary syndrome //Obstetrics & gynecology science. – 2016. – Vol. 59, № 6. – P. 498-505.
119. Pasquali R. et al. Obesity and reproductive disorders in women //Human reproduction update. – 2003. – Vol. 9, №4. – P. 359-372.
120. Pasquali R., Gambineri A., Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome //BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2006. – Vol. 113, № 10. – P. 1148-1159.
121. Pastor R., Tur J. A. Liraglutide for the Treatment of Obesity: Analyzing Published Reviews //Current pharmaceutical design. – 2019. – Vol. 25, № 15. – P. 1783-1790.

122. Patel D. K., Stanford F. C. Safety and tolerability of new-generation anti-obesity medications: a narrative review // *Postgraduate medicine*. – 2018. – Vol. 130, № 2. – P. 173-182.
123. Paz-Filho G. et al. Congenital leptin deficiency: diagnosis and effects of leptin replacement therapy // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. – 2010. – Vol. 54, № 8. – P. 690-697.
124. Pereira T. V., Mingroni-Netto R. C., Yamada Y. ADRB2 and LEPR gene polymorphisms: synergistic effects on the risk of obesity in Japanese // *Obesity*. – 2011. – Vol. 19, № 7. – P. 1523-1527.
125. Portolés O. et al. Effect of genetic variation in the leptin gene promoter and the leptin receptor gene on obesity risk in a population-based case-control study in Spain // *European journal of epidemiology*. – 2006. – Vol. 21, № 8. – P. 605-612.
126. Pyrzak B. et al. No association of LEPR Gln223Arg polymorphism with leptin, obesity or metabolic disturbances in children // *European journal of medical research*. – 2009. – Vol. 14, № 4. – P. 1-4.
127. Qi L., Cho Y. A. Gene-environment interaction and obesity // *Nutrition reviews*. – 2008. – Vol. 66, № 12. – P. 684-694.
128. Rojano-Rodriguez M. E. et al. Leptin receptor gene polymorphisms and morbid obesity in Mexican patients // *Hereditas*. – 2016. – Vol. 153, № 1. – P. 2-5.
129. Rojas J. et al. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiologic labyrinth // *International journal of reproductive medicine*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1-17.
130. Rustemoglu A. et al. Relationship between obesity and Leptin (G-2548A) and Leptin receptor (668A>G (Q223R)) gene polymorphisms in Turkish population // *15th International & 14th European Congress of Endocrinology*. – BioScientifica, 2012. – Vol. 29. – P. 1273-1281.
131. Ryan D. H., Kahan S. Guideline recommendations for obesity management // *The Medical clinics of North America*. – 2018. – Vol. 102, № 1. – P. 49-63.

132. Şahin S. et al. Investigation of associations between obesity and LEP G2548A and LEPR 668A/G polymorphisms in Turkish population //Disease markers. – 2013. – Vol. 35, № 6. – P. 673-677.

133. Santoro N. et al. Body size and ethnicity are associated with menstrual cycle alterations in women in the early menopausal transition: The Study of Women's Health across the Nation (SWAN) Daily Hormone Study //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2004. – Vol. 89, № 6. – P. 2622-2631.

134. Seth B., Arora S., Singh R. Association of obesity with hormonal imbalance in infertility: a cross-sectional study in north Indian women //Indian Journal of Clinical Biochemistry. – 2013. – Vol. 28, № 4. – P. 342-347. DOI 10.1007/s12291-013-0301-8

135. Sharma A. et al. Medical and surgical interventions to improve outcomes in obese women planning for pregnancy //Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2016. – Vol. 29, № 4. – P. 565-576.

136. Shpakov A. O. The brain leptin signaling system and its functional state in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus //Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. – 2016. – Vol. 52, № 3. – P. 177-195.

137. Sweeting A. N., Caterson I. D. Approaches to obesity management //Internal medicine journal. – 2017. – Vol. 47, № 7. – P. 734-739.

138. Tafvizi F., Masomi M. Comparison of serum leptin level in women with unexplained infertility and fertile women in Iran //The Journal of Obstetrics and Gynecology of India. – 2016. – Vol. 66, № 1. – P. 466-470.

139. Takahashi-Yasuno A. et al. Leptin receptor polymorphism is associated with serum lipid levels and impairment of cholesterol lowering effect by simvastatin in Japanese men //Diabetes research and clinical practice. – 2003. – Vol. 62, № 3. – P. 169-175.

140. Talaulikar V. S., Arulkumaran S. Reproductive outcomes after assisted conception //Obstetrical & gynecological survey. – 2012. – Vol. 67, № 9. – P. 566-583.

141. Thompson J. A., Regnault T. R. H. In utero origins of adult insulin resistance and vascular dysfunction //Seminars in reproductive medicine. – Thieme Medical Publishers, 2011. – Vol. 29, № 3. – P. 211-224.

142. Tu X. et al. LEPR gene polymorphism and plasma soluble leptin receptor levels are associated with polycystic ovary syndrome in Han Chinese women //Personalized Medicine. – 2017. – Vol. 14, № 4. – P. 299-307.

143. Vannuccini S. et al. Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome //Human reproduction update. – 2016. – Vol. 22, № 1. – P. 104-115.

144. Wada N. et al. Leptin and its receptors //Journal of chemical neuroanatomy. – 2014. – Vol. 61. – P. 191-199.

145. World Health Organization et al. Reproductive health strategy to accelerate progress towards the attainment of international development goals and targets. – Geneva: World Health Organization, 2004. – №. WHO/RHR/04.8. – p. 3-36.

146. Wu J. et al. Association of leptin receptor gene polymorphism with metabolic syndrome in older Han adults from major cities in China //Wei sheng yan jiu= Journal of hygiene research. – 2016. – Vol. 45, № 3. – P. 376-382.

147. Wyatt H. R. Update on treatment strategies for obesity //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2013. – Vol. 98, № 4. – P. 1299-1306.

148. Xu B. et al. Gln223Arg polymorphism in the Caucasian population and Pro1019Pro polymorphism in the Chinese population are risk factors for OSAS: An updated meta-analysis of 1159 subjects //Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition). – 2017. – Vol. 23, № 2. – P. 62-70.

149. Yiannakouris N. et al. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small

percentage of body weight and body composition variability //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2001. – Vol. 86, № 9. – P. 4434-4439.

150. Yucel A., Noyan V., Sagsoz N. The association of serum androgens and insulin resistance with fat distribution in polycystic ovary syndrome //European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2006. – Vol. 126, № 1. – P. 81-86.