

## **ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ У ВАГІТНИХ ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ**

**Вищий державний навчальний заклад України**

**«Українська медична стоматологічна академія», (м. Полтава)**

Дана робота є фрагментом ініціативної НДР «Вивчення патогенетичних механізмів виникнення захворювань репродуктивної системи у жінок, розробка методів удосконалення їх профілактики, консервативного та оперативного лікування і реабілітації», № держ. реєстрації 0112U002900

**Вступ.** Ожиріння розглядають як неінфекційну пандемію XXI століття. У жінок з ожирінням частіше виникають розлади репродуктивної системи: порушення менструального циклу, безпліддя, ускладнення вагітності і пологів [2, 3, 13, 14]. Відповідальну роль у перебігу вагітності відводять гормональній регуляції фетоплацентарного комплексу [11]. Продукцію гормонів, які контролюють підтримання і розвиток вагітності, здійснюють яєчники і плацента, а починаючи з четвертого місяця вагітності, – в основному ендокринна функція плаценти. У здорових жінок під час вагітності рівень естрогенів зростає, серед яких основну частину складає естріол, який продовжує зростати до самих пологів. Естрогени на ранніх стадіях вагітності забезпечують максимальний ефект прогестинів на матку [9]. Приведені дані про те, що у жінок з ожирінням виникає гормональна недостатність яєчників: рівень репродуктивних гормонів змінюється неоднаково залежно від типів ожиріння, а також спостерігається порушення циркадних ритмів секреції кортикостероїдів [1, 11].

Доведено, що рівні інсуліну і глюкози є ключовими факторами, які впливають на функцію всіх ланцюгів гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи (ГГГС) у пацієнтів з цукровим діабетом [15]. Інсулін безпосередньо контролює не тільки продукцію рилізінг-факторів гіпоталамуса, але і чутливість клітин репродуктивної системи до регуляторної дії гормонів [16]. Значний вклад у метаболізм стероїдних гормонів вносить жирова тканина, яка є важливим джерелом синтезу стероїдних гормонів і бере участь в регуляції енергетичного метаболізму, нейроендокринної, імунної функцій [4] та в депонуванні прогестерону [10]. Жирова тканина, як ендокринний орган, синтезує адипоцитокіни (лептин, адипонектин, резистин, грелін, білок-переносчик жирних кислот (FABP 4)), які не тільки контролюють метаболізм, але й беруть участь в гормональній регуляції репродуктивних

функцій [8]. Ферменти жирової тканини (цитохром-450-залежна ароматаза та 17 $\beta$ -гідрооксистероїддегідрогеназа (HSD)) забезпечують перетворення андрогенів у естрогени.

Ожиріння у вагітних жінок асоціюється з інсуліно-резистентністю та гіперінсулінемією, які є патогенетичною основою складних метаболічних порушень [5, 12].

**Мета даної роботи** – дослідити співвідношення статевих гормонів у сироватці крові та їх взаємозв'язок з рівнем інсуліну у вагітних жінок залежно від ступеня ожиріння.

**Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 67 жінок у першому триместрі вагітності віком від 17 до 35 років. 46 жінок з ожирінням I, II, III ступеня склали дослідну групу. Контрольну групу склали 21 вагітна з фізіологічною масою тіла відповідного віку. Усі обстежені дали інформовану згоду на проведення клінічних досліджень. Ступінь ожиріння вагітних оцінювали за методом Н. С. Луценко [7]. Рівень інсуліну та гормонів репродуктивної системи – естрадіолу, естріолу, прогестерону, тестостерону в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою тест-системи у відповідності до інструкції виробника (DRG, USA). Враховували також співвідношення рівня окремих репродуктивних гормонів: тестостерон/естрадіол, прогестерон/естрадіол.

Статистичну обробку отриманих результатів було виконано за допомогою програми «Statistica 6,0 for Windows» (StatSoft,). Вірогідність різниці між групами оцінювали за допомогою t-критерію (Стьюдента). Різницю вважали значущою при  $p < 0,05$ . Проведено кореляційний аналіз за Кендалла (результати вважали достовірними при  $p < 0,05$ ).

**Результати досліджень та їх обговорення.** У вагітних жінок з ожирінням I, II та III ступеня в першому триместрі вагітності спостерігається тенденція до підвищення рівня естрогенів – естрадіолу і естріолу та у жінок з I і II ступенем ожиріння – до підвищення тестостерону (**табл.**). Тестостерон – попередник синтезу естрогенів. Біосинтез естрогенів у вагітних є складним процесом і відображає участь як плаценти, так і плоду, а також жирової тканини у перетворенні тестостерону в естрогени. Приведені дані

Таблиця

## Вміст гормонів в сироватці крові вагітних жінок з ожирінням різного ступеня (M ± SEM)

Групи вагітних	Контрольна (n=21)	Ожиріння I ст. (n=25)	Ожиріння II ст. (n=15)	Ожиріння III ст. (n=6)
Інсулін, мкМО/мл	6,39±0,50	14,40±2,70*	22,19±3,85*	14,03±3,50
Прогестерон (П), нг/мл	23,21±1,27	20,73±1,49	20,99±2,00	20,68±2,22
Естрадіол (E <sub>2</sub> ), нг/мл	1,51±0,16	1,63±0,17	1,82±0,23	1,95±0,17
П/E <sub>2</sub>	21,09±3,24	14,92±1,55	13,40±1,41*	10,69±0,98*
Естріол (E <sub>3</sub> ), нг/мл	1,40±0,47	1,87±0,60	3,07±1,07	1,70±0,52
Тестостерон (Т), нг/мл	1,35±0,10	1,59±0,15	1,63±0,20	1,28±0,23
Т/E <sub>2</sub>	1,56±0,43	1,29±0,21	1,41±0,52	0,72±0,16

Примітка: \* – достовірні відмінності порівняно з контрольною групою (p < 0,05).

про те, що у невагітних жінок з ожирінням незалежно від його типу концентрація тестостерону збільшувалась в два рази [11]. За нашими даними, співвідношення «тестостерон/естрадіол» у вагітних з ожирінням I-II ступенів достовірно не змінюється, але має від'ємний кореляційний зв'язок з прогестероном ( $r = -0,594$ ) та естріолом ( $r = -0,441$ ) ( $p = 0,0001$ ). Співставлення співвідношення «прогестерон/естрадіол» ілюструє достовірне зменшення даного показника у вагітних з ожирінням II та III ступеня, який становить 63,5% та 50,7% відповідно, порівняно з контрольною групою вагітних ( $p < 0,05$ ) (таблиця). Слід зазначити, що серед досліджуваних нами показників гормональної регуляції репродуктивної системи тільки співвідношення «прогестерон/естрадіол» від'ємно корелює з

масою тіла вагітних ( $r = -0,270$ ;  $p = 0,027$ ). Приведені відомості про те, що порушення співвідношення естрогенів та прогестерону, характерне для вагітних з преєклампсією, супроводжувалось підвищенням частоти передчасних пологів та акушерських кровотеч [6]. Отже, ожиріння сприяє розвитку дисбалансу гормонів репродуктивної системи, який характеризується переважанням синтезу естрадіолу над продукцією прогестерону.

Головну частину естрогенів у вагітних становить естріол. Виявлена тісна кореляція між станом плода і рівнем естріолу в організмі матері [10]. Нами показано, що у вагітних з ожирінням I та III ступеня концентрація естріолу знаходиться на рівні контрольних значень, а при ожирінні II ступеня недостовірно зростає (таблиця) та відзначається позитивним кореляційним зв'язком з продукцією прогестерону ( $r = 0,535$ ) та естрадіолу ( $r = 0,586$ ) ( $p = 0,0001$ ), а також корелює з індексом маси тіла ( $r = -0,260$ ;  $p = 0,034$ ). Отже, у вагітних з ожирінням спостерігається тісний взаємозв'язок репродуктивних гормонів, а їх дисбаланс відображає зміни периферійної трансформації статевих гормонів.

Для розкриття ролі інсулінорезистентності – провідного патогенетичного механізму розвитку ожиріння у дисбалансі продукції статевих гормонів важливо співставити рівень інсуліну з показниками секреції гормонів репродуктивної системи. Приведені в таблиці дані характеризують достовірне зростання рівня інсуліну в сироватці крові вагітних в 2,3 рази при ожирінні I ступеня, у 3,5 рази при ожирінні

II ступеня та 2,2 рази при ожирінні III ступеня. Рівень інсуліну в сироватці крові у вагітних з ожирінням корелює з концентрацією прогестерону і естрадіолу ( $r = -0,357$  та  $-0,256$ ;  $p = 0,003$  та  $0,037$  відповідно), що дозволяє розглядати їх в якості допоміжних маркерів порушень інкреторної функції підшлункової залози. Зниження рівня інсуліну у вагітних з ожирінням III ступеня є, вірогідно, наслідком гальмування інкреторної функції підшлункової залози із-за прогресування інсулінорезистентності та ліпотоксичності. Отже, розвиток гіперінсулінемії у вагітних з ожирінням залежить від його тяжкості. Враховуючи роль інсуліну як відповідального регулятора ГГГС, можна припустити, що саме гіперінсулінемія як прояв компенсації інсулінорезистентності у вагітних з супутнім ожирінням [12] обумовлює порушення регуляції та дисбаланс продукції гормонів репродуктивної системи.

**Висновки.** Таким чином, результати проведених нами досліджень свідчать про те, що у вагітних з ожирінням спостерігається взаємозв'язок компенсаторної гіперінсулінемії з дисбалансом гормонів репродуктивної системи, що загалом відображає порушення механізмів регуляції гомеостазу у вагітних з надмірною масою тіла.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані дані про взаємозв'язок компенсаторної гіперінсулінемії з дисбалансом гормонів репродуктивної системи є підґрунтям для подальшого поглибленого вивчення особливості гормональної регуляції репродуктивної системи у вагітних жінок з ожирінням.

## Література

1. Богослав Ю. П. Клинико-гормональные параллели у женщин активного репродуктивного возраста с различными типами ожирения / Ю. П. Богослав // Здоровье женщины. – 2008. – №3(35). – С. 101-103.
2. Вдовіченко Ю. П. Можливості гормональної контрацепції у жінок з метаболічним синдромом / Ю. П. Вдовіченко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – №3(439). – С. 75-77.
3. Вороненко Н. Ю. Стан репродуктивної системи при метаболічному синдромі / Н. Ю. Вороненко // Здоров'я жінки. – 2010. – №8(54). – С. 136-139.
4. Гончаров Н. П. Роль адипокинов в развитии ожирения / Н. П. Гончаров // Вестник Рос. АМН. – 2009. – №9. – С. 43-48.

5. Кайдашев И. П. Эволюция понятия «метаболический синдром» и его современное значение // Украинский медицинский часопис. – 2011, 2 червня [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [www. umj. com. ua](http://www.umj.com.ua).
6. Косілова С. Є. Гормональна адаптація фетоплацентарного комплексу у вагітних з преєклампсією / С. Є. Косілова // Буковинський мед. вісник. – 2014. – Т. 18, № 2(70). – С. 224-225.
7. Луценко Н. С. Беременность и роды у женщин с ожирением / Н. С. Луценко. – К.: Здоров'я, 1986. – 112 с.
8. Окорочков П. Л. Уровни адипоцитарного белка-переносчика жирных кислот и адипонектина у подростков с ожирением и их связь с распределением жировой ткани / П. Л. Окорочков, О. В. Васюкова, А. В. Воронцов [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60, № 2. – С. 13-19.
9. Розен В. Б. Основы эндокринологии / В. Б. Розен. – Москва : Высшая школа, 1984. – 335 с.
10. Савченко О. Н. Плацента. В кн.: Физиология эндокринной системы / О. Н. Савченко, Н. А. Степанова. – Л.: Наука, 1979. – С. 396-413.
11. Серов В. Н. Клинико-патогенетические варианты гормональной недостаточности яичников у женщин с метаболическим синдромом / В. Н. Серов, Н. И. Кан // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 5. – С. 29-34.
12. Тарасенко К. В. Патогенетичні механізми проатерогенних змін у вагітних з супутнім ожирінням / К. В. Тарасенко // Лікарська справа. – 2013. – № 8 (1125). – С. 22-27.
13. Чернописька Ю. Ф. Особливості підготовки та проведення циклів допоміжних репродуктивних технологій у жінок з безпліддям та надлишковою масою тіла / Ю. Ф. Чернописька // Здоровье женщины. – 2014. – № 5(91). – С. 161-167.
14. Шелестова Л. П. Вагітність і пологи у жінок з аліментарно-конституційним ожирінням (патогенез, профілактика та лікування акушерських і перинатальних ускладнень) : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня доктора мед. наук: спец. 14. 01. 01 «Акушерство та гінекологія» / Л. П. Шелестова ; Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика. – К.: [б. в.], 2012. – 40 с.
15. Шпаков А. О. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы при сахарном диабете / А. О. Шпаков // Проблемы эндокринологии. – 2010. – № 5. – С. 23-29.
16. Sudha S. Influence of Streptozotocin induced diabetes and insulin treatment on the pituitary testicular axis during sexual maturation in rats / S. Sudha, G. Valli, P. Julie, K. Balasubramanian // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. – 2000. – Vol. 108. – P. 14-20.

**УДК 618. 3-056. 5**

#### **ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ У ВАГІТНИХ ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ**

**Тарасенко К. В.**

**Резюме.** Мета дослідження – вивчення особливостей гормональної регуляції репродуктивної системи у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня. Обстежено 67 жінок у першому триместрі вагітності, із них 46 жінок з ожирінням I, II, III ступеня (дослідна група) та 21 вагітна з фізіологічною масою тіла. Рівень інсуліну та гормонів репродуктивної системи – естрадіолу, естріолу, прогестерону, тестостерону в сироватці крові визначали імуноферментним методом. Враховували також співвідношення рівня «тестостерон/естрадіол», «прогестерон/естрадіол». У вагітних жінок з ожирінням I, II, III ступеня спостерігалась тенденція до підвищення рівня естрогенів та у вагітних з ожирінням I-II ступеня – рівня тестостерону, порівняно з контролем. Характерним для ожиріння II-III ступеня є достовірне зменшення співвідношення «прогестерон/естрадіол», що відображає дисбаланс продукції гормонів репродуктивної системи.

**Ключові слова:** вагітність, ожиріння, гіперінсулінемія, гормони репродуктивної системи.

**УДК 618. 3-056. 5**

#### **ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ**

**Тарасенко К. В.**

**Резюме.** Цель исследования – изучение особенностей гормональной регуляции репродуктивной системы у беременных женщин с ожирением различной степени. Обследовано 67 женщин в первом триместре беременности, из них 46 женщин с ожирением I, II, III степени (основная группа) и 21 беременная с физиологической массой тела. Уровень инсулина и гормонов репродуктивной системы – эстрадиола, эстриола, прогестерона, тестостерона в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Учитывали также соотношение уровня «тестостерон/эстрадиол», «прогестерон/эстрадиол». У беременных женщин с ожирением I, II, III степени наблюдалась тенденция к повышению уровня эстрогенов и у беременных с ожирением I-II степени – уровня тестостерона по сравнению с контролем. Характерным для ожирения II-III степени является достоверное уменьшение соотношения «прогестерон/эстрадиол», что отражает дисбаланс продукции гормонов репродуктивной системы.

**Ключевые слова:** беременность, ожирение, гиперинсулинемия, гормоны репродуктивной системы.

UDC 618. 3-056. 5

### Characteristics of Hormonal Regulation of Reproductive System in Pregnant Women with Obesity

Tarasenko K. V.

**Abstract.** Obese pregnant women suffer more frequent disfunctions of the reproductive system. Estrogens ensure the maximal effect of progestins on the womb in early stages of pregnancy. Insulin and glucose levels are the key factors that effect the functioning of all chains of the hypothalamic-pituitary-gonadal system. The adipose tissue is a significant contributor to metabolism of steroid hormones. It is an important source of synthesis of steroid hormones. It participates in regulation of energy metabolism, neuroendocrine and immune functioning, and accumulation of progesterone. Obesity in pregnant women is associated with insulin resistance and hyperinsulinemia that are a pathogenetic foundation of complex metabolic disorders.

The aim of the present study is to research ratios of sex hormones in blood plasma and their association with insulin concentrations in pregnant women depending on the obesity class.

We examined 67 women aged 17-35 in the first trimester of pregnancy. Of them 46 pregnant women of obesity classes I, II and III were in the study group. The controls were 21 women of similar age who had normal body mass. The obesity classes of the pregnant women were assessed with the method by N. S. Lutsenko. Blood plasma concentrations of insulin and the reproductive system hormones – estradiol, estriol, progesterone, testosterone were assayed with respective ELISA methods using commercially available kits (DRG, USA). Ratios of reproductive hormones “testosterone/estradiol” and “progesterone/estradiol” were calculated.

Pregnant women of different obesity classes tended to have increased levels of estrogens – estradiol and estriol in the first trimester of pregnancy. The women of the I and II classes of obesity tended to have increased concentrations of testosterone that is a precursor in estrogen synthesis. The ratio “testosterone/estradiol” does not change significantly in the pregnant women of the I and II classes of obesity compared to the control group. We found a significant decrease of the ratio “progesterone/estradiol” in the pregnant women of the II and III classes of obesity. The respective decrease is 63.5 % and 50.7 % to the ratio “progesterone/estradiol” of the control group ( $p < 0.05$ ). It indicates imbalance of hormones of the reproductive system, where estriol synthesis surpasses the production of progesterone.

In the pregnant women of the I and III classes of obesity estriol concentrations were found to be similar to those in the control group. In the pregnant women of the II obesity class it increases. While the increase was not found to be statistically significant, we found significant positive correlations with progesterone production ( $r = 0.535$ ) and estradiol production ( $r = 0.586$ ) ( $p = 0.0001$ ). Thus, in obese pregnant women the imbalance of the reproductive hormones reflects alterations of peripheral transformation of sex hormones.

A 2. 3-fold increase of insulin levels in blood plasma at class I obesity, a 3.5-fold increase at class II obesity and a 2.2-fold increase at class III obesity were associated with concentrations of progesterone and estradiol ( $r = -0.357$  and  $-0.256$ ;  $p = 0.003$  and  $0.037$  respectively). Decreased levels of blood plasma insulin in pregnant women of class III obesity indicate inhibition of the pancreatic incretory functioning due to insulin resistance progression. From the role of insulin in regulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal system it can be assumed that hyperinsulinemia as the compensatory mechanism of insulin resistance in pregnant women with concomitant obesity promotes the imbalanced production of the hormones of the reproductive system.

Therefore, an association of the compensatory hyperinsulinemia with the imbalance of hormones of the reproductive system is found in pregnant women with obesity. It reflects disorders of homeostasis in pregnant women with excessive body mass.

**Keywords:** pregnancy, obesity, hyperinsulinemia, hormones of the reproductive system.

Рецензент – проф. Громова А. М.

Стаття надійшла 4. 09. 2014 р.