

УДК 618.11:616-056.52-07 «2009»

ТАТАРЧУК Т.Ф.,^{1,2} КОСЕЙ Н.В.,^{1,2} РЕГЕДА С.І.,^{1,2}
КАЛУГІНА Л.В.,² ТУТЧЕНКО Т.М.,^{1,2} ГЛАМАЗДА М. І.,² ЗАПАДЕНКО А.І.¹¹ Державна наукова установа
«Центр інноваційних медичних технологій НАН України»,
м. Київ² Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології
ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України»,
м. Київ

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІЇ ЯЄЧНИКІВ У ЖІНОК З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ, ДІАГНОСТОВАНИМ ЗА ГАРМОНІЗОВАНИМИ КРИТЕРІЯМИ 2009 РОКУ

Розповсюдженість метаболічного синдрому (МС) продовжує зростати в тому числі серед жінок репродуктивного віку. Відповідно до діагностичних критеріїв МС 2009 року (гармонізовані) збільшена окружність талії не є обов'язковим критерієм, з'явилося поняття метаболічного синдрому при нормальному індексі маси тіла (ІМТ). Метою роботи було вивчення особливостей функції яєчників у жінок раннього/активного репродуктивного віку з МС і ожирінням, з МС без ожиріння і жінок з ожирінням без МС в порівнянні зі здоровими жінками (за умови виключення синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) у всіх досліджуваних групах). **Матеріали і методи.** Дослідження по типу випадок-контроль, залучено 38 жінок з МС та ІМТ>30, 30 жінок з МС та ІМТ<30, 30 жінок з ІМТ>30 без МС, та 30 порівнюваних за віком здорових жінок. Визначали відсоток вісцерального жиру біоімпедансним методом, а також антимюллерів гормон (АМГ) та фолікулоstimуючий гормон (ФСГ) в ранню фолікулярну фазу. **Результати дослідження.** У жінок з метаболічним синдромом при ожирінні та без ожиріння зареєстровано статистично значимо нижчі показники АМГ порівняно з контрольною групою та жінками з ожирінням без МС: $2,4 \pm 0,8$ нг/мл та $1,8 \pm 0,5$ нг/мл порівняно з $4,2 \pm 1,5$ нг/мл та $5,6 \pm 3,2$ нг/мл. При цьому при МС без ожиріння зниження АМГ супроводжувалось високими рівнями ФСГ, а з ожиріннями – низькими. **Висновок.** Існують суттєві відмінності впливу різних фенотипових форм МС на функцію яєчників у жінок раннього/активного репродуктивного віку, які спонукають до більш детального вивчення механізмів порушення функції яєчників при різних фенотипових формах МС відмінних від СПКЯ.

Ключові слова: метаболічний синдром, абдомінальне ожиріння, АМГ, фолікулогенез, оваріальний резерв.

Згідно даних різних авторів, поширеність метаболічного синдрому (МС) складає 10-84% і залежить від статі, віку, етнічної приналежності і використовуваних критеріїв діагностики [1, 2, 3]. Відмічається зростання частоти МС серед молодих осіб, в тому числі жінок репродуктивного віку [2, 4].

Метаболічний синдром (МС) – кластер кардіометаболічних факторів, які мають сильний зв'язок із ризиком виникнення важких хронічних захворювань [3]. В контексті репродукції МС є не лише сильним фактором ризику ускладнень вагітності, а й епігенетичним фактором, що визначає схильність нащадків до метаболічних порушень [5].

Діагностичні критерії МС продовжують змінюватись на шляху до відповідності до клінічних потреб і доповнень в розумінні патогенезу синдрому. В 2009 році в результаті зустрічі представ-

ників провідних міжнародних організацій було узгоджено, що серед критеріїв не має бути одного обов'язкового, але окружність талії залишається важливим інструментом первинного обстеження, при цьому необхідно використовувати специфічні популяційні та етнічні порогові значення. Діагностичні критерії АНА/NHBLI (2009) увійшли в літературу як «гармонізовані», HARMONIZED і включають:

збільшення окружності талії (ОТ) (≥ 88 см для жінок Європейської популяції);

підвищені тригліцериди (ТГ) або гіполіпідемічна терапія (≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л));

зниження холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) або гіполіпідемічна терапія (40 мг/дл (<50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у жінок);

підвищений артеріальний тиск (АТ) або гіпотензивна терапія артеріальної гіпертензії (систолический ≥ 130 і / або діастолічний ≥ 85 мм рт.ст);

підвищений рівень глюкози натще або гіпоглікемічна терапія ($\geq 5,6$ ммоль/л)[6].

Ця на перший погляд незначна зміна діагностичних критеріїв МС насправді є досить суттєвою, оскільки з'являється поняття МС при нормальному ІМТ.

Зміна діагностичних критеріїв МС вимагає і нових досліджень зв'язку МС з порушеннями репродуктивної функції у жінок.

Негативний вплив ожиріння на репродуктивну функцію жінок та здоров'я нащадків доведений великою кількістю досліджень. Так, ожиріння супроводжується більшою частотою аномальних маткових кровотеч, гіперплазії і раку ендометрія, субфертильності і неплідності, мимовільних абортів, ускладнень вагітності порівняно з жінками з нормальною вагою [7, 8, 9, 10]. Проте дані щодо механізмів цих порушень є досить суперечливими і неповними.

Мета-аналіз Moslehi і співавторів 2018 року продемонстрував позитивний зв'язок між наявністю ожиріння і зниженими порівняно зі здоровими жінками показниками як АМГ так і ФСГ[11].

Багато робіт присвячено розповсюдженості, особливостям, діагностиці та профілактиці метаболічних ускладнень синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). Дійсно, цей синдром є найрозповсюдженішою ендокринопатією серед жінок репродуктивного віку, яка поряд з порушенням репродуктивної функції супроводжується високою частотою ожиріння та значно підвищеними ризиками кардіометаболічних ускладнень[12]. Незважаючи на те, що МС часто розвивається з віком саме у осіб з СПКЯ, ці поняття не слід отожднювати.

В той же час, даних щодо впливу МС не на тлі СПКЯ на репродуктивне здоров'я жінок і можливих механізмів його порушень набагато менше, а їх результати є суперечливими [13].

Отже, вивчення взаємодії різних фенотипів МС зі станом гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи, фолікулогенезом та іншими ключовими процесами репродукції є актуальним.

Мета роботи: вивчити особливості функції яєчників у жінок раннього/активного репродуктивного віку з МС і ожирінням, з МС без ожиріння і жінок з ожирінням без МС в порівнянні зі здоровими жінками (за умови виключення СПКЯ у всіх досліджуваних групах).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було обстежено: 38 жінок з МС і ожирінням (група I, середній вік – 31,5 років), 30 жінок з МС без ожиріння (група II, середній вік 32,3 років), 30 жінок з ожирінням без МС (група III, середній вік – 31,6 років) і 30 жінок групи контролю (контроль, середній вік – 31,6 років). У всіх жінок був збережений менструальний цикл. Дослідження проводилось в ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН» після затвердження етичним комітетом.

В дослідження не включались жінки з СПКЯ (діагностичні критерії 2013 року)[12]. Наявність факторів, які могли вплинути на оваріальний резерв (операції на яєчниках, хіміо-та/або радіотерапія в анамнезі), прийом гормональних контрацептивів або інших гормональних препаратів також були критеріями виключення.

Діагностику МС здійснювали за наведеними вище гармонізованими діагностичними критеріями 2009 року[6].

Антропометричні вимірювання проводилися в легкому одязі, без взуття. Вагу тіла було виміряно з точністю до 0,1 кг. Зріст і окружність талії були виміряні з точністю до 0,5 см. На основі отриманих антропометричних показників обчислювали індекс маси тіла (ІМТ) – співвідношення маси тіла в кілограмах і довжини тіла в метрах, зведеної в квадрат.

Показники ІМТ оцінювали згідно класифікації ВООЗ: від 18,5 до 24,9 кг/м² - нормальна маса тіла, від 25 до 29,9 - надлишкова вага, ≥ 30 - ожиріння.

Для визначення вмісту жирової тканини (ВЖТ) використовували метод біоімпедансного аналізу. Показник відсотку вісцерального жиру 9% розглядається, як верхня границя норми. Вимірювання проводилось за допомогою вагів Tanita-TBF-543 з точністю виміру вмісту жиру 0,1%.

Дослідження рівня глюкози натще, тригліцеридів та ЛПВЩ проводили спектрофотометричним методом. Для оцінки функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової вісі визначали рівні ФСГ і АМГ в ранню фолікулярну фазу методом хемолумінесцентного і твердофазного імуноферментного аналізів відповідно.

Статистичний аналіз здійснювався з використанням ліцензійної версії Stata 12 і Open Epi за допомогою методів варіаційної статистики. По-

рівняння кількісних параметрів базувалося на попередній оцінці нормальності розподілу даних за критерієм Шапіто—Уілкі. Для порівняння показників із нормальним характером розподілу використовувався Т-критерій Стьюдента. Статистична значущість відмінностей оцінювалася на рівні не нижче 95% (ризик помилки $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з таблиці 1, обстежені жінки були порівнювані за віком, віком менархе, демографічними та соціо-економічними показниками.

Таблиця 1

Демографічні та клінічні характеристики обстежених жінок, абс.ч (%)

Демографічні та клінічні характеристики		Група I	Група II	Група III	Група контролю
Середній вік (роки)		31,5	32,3	31,6	31,6
Вік менархе (роки)		13,1±0,8	12,8±1,2	13,6±1,2	13,4±0,8
Освіта	середня/ середньотехнічна	6 (15,6)	5 (16,7)	3 (10)	6 (20)
	вища	32 (84,2)	25 (83,3)	27 (90)	24 (80)
Вид діяльності	працюють за фахом	24 (63,2)	30 (100)	25 (83,3)	20 (66,7)
	не працюють	14 (36,8)	-	5 (16,7)	10 (33,3)
Куріння	курить	2 (5,3)	-	4 (13,3)	4 (13,3)
	курила	3 (7,9)	4 (13,3)	1 (3,3)	-
	ніколи не курила	33(86,8)	26 (86,7)	25 (83,3)	26 (86,7)

Показники ІМТ в групах I і III не мали статистично значимої різниці ($31,6 \pm 3,8$ і $30,3 \pm 2,6$), а середній показник ІМТ в групі II не мав статистично значимої відмінності від такого в групі контролю ($26,1 \pm 3,2$ і $24,7 \pm 2,8$), (табл.2). Слід зазначити, що й середній показник ІМТ здорових жінок виходив за межі ідеального, що вказує на загальну тенденцію до стрімкого зростання частоти надлишкової ваги та ожиріння.

Показник відсотку вісцерального жиру в

групах I, II і III був вищий за популяційну норму для жінок (9%) і середній показник контрольної групи ($9,4 \pm 2,8\%$). В той же час відсоток вісцерального жиру у жінок групи III був статистично значимо нижчим ніж в групах I і II ($14,4 \pm 3,2\%$ проти $28,5 \pm 3,4\%$ і $24,8 \pm 2,1\%$), (табл.2). Це узгоджується з попередньо отриманими даними про переважно глютеофеморальне депонування жиру у жінок без МС і ектопічне (вісцеральне, печінкове) у жінок з МС, навіть за відсутності ожиріння[3, 4].

Таблиця 2

Результати антропометричних та гормональних досліджень обстежених жінок

	Група I	Група II	Група III	Група контролю
ІМТ	$31,6 \pm 3,8^a$	$26,1 \pm 3,2$	$30,3 \pm 2,6^a$	$21,7 \pm 2,8$
% вісцерального жиру	$28,5 \pm 3,4^{ab}$	$24,8 \pm 2,1^{ab}$	$14,4 \pm 3,2^a$	$9,4 \pm 2,8$
ФСГ (Од/л)	$3,8 \pm 1,8^{ab}$	$15,9 \pm 4,2^{ab}$	$6,2 \pm 2,8$	$9,2 \pm 4,2$
АМГ (нг/мл)	$2,4 \pm 0,8^{ab}$	$1,8 \pm 0,5^{ab}$	$4,2 \pm 1,5$	$5,6 \pm 3,2$

Примітки: а – різниця достовірна відносно групи контролю, ($p < 0,05$),

б - різниця достовірна відносно групи III, ($p < 0,05$)

У обстежених груп I і II (жінки з МС та ожирінням та без) зареєстровано статистично нижчі показники АМГ порівняно з контрольною групою та групою III (жінки з ожирінням без метаболічного синдрому): $2,4 \pm 0,8$ та $1,8 \pm 0,5$ нг/мл порівняно з

$4,2 \pm 1,5$ та $5,6 \pm 3,2$ нг/мл, відповідно (табл.2). При цьому в групі I мали місце і більш низькі порівняно з групою контролю і групою III показники ФСГ ($3,8 \pm 1,8$ Од/л проти $9,2 \pm 4,2$ та $6,2 \pm 2,8$ Од/л, відповідно), а в групі II – більш високі ($15,9 \pm 4,2$ Од/л)

(табл.2).

Зареєстровані відмінності в поєднанні наблених до нижньої межі рівнів АМГ з полярно протилежними змінами рівнів ФСГ свідчать про суттєві відмінності патогенезу оваріальної дисфункції при різних фенотипах МС (на тлі збільшеного ІМТ та на тлі нормального ІМТ і абдомінального ожиріння). Так, у жінок з МС на тлі збільшеного ІМТ мала місце гіпогонадотропна дисфункція, описана в багатьох дослідженнях присвячених впливу ожиріння на функцію гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи[7]. У жінок з МС з нормальним ІМТ все-таки мала місце надлишкова кількість вісцерального жиру, суттєво знижені показники АМГ в поєднанні з тенденцією до підвищення рівня ФСГ. Раннє виснаження оваріального резерва може бути пов'язане гонадотоксичними впливами вісцерального ожиріння. Існує і конкурентна теорія про вторинний розвиток метаболічних порушень на тлі естрогенодефіциту, яка є менш вірогідною у випадку данного дослідження, оскільки у обстежених жінок активного репродуктивного віку був збережений регулярний менструальний цикл. Можлива також наявність спільної генетичної схильності до раннього розвитку метаболічних порушень та виснаження оваріального резерва.

Як показало дослідження Моу і співавторів наявність впливу ожиріння на рівень АМГ може відрізнитись в залежності від етнічної приналежності: кореляція була присутня у жінок європеїдної раси і відсутня у азійської[14].

Відповідно до раніше проведених досліджень, ожиріння може різними непрямими шляхами впливати на центральну та інтраоваріальну регуляцію фолікулогенеза. Було продемонстроване підвищення рівнів біохімічних маркерів запалення та окисного стресу в фолікулярній рідині жінок з ожирінням порівняно з жінками з нормальним ІМТ [15] [16]. В недавньому дослідженні Merhi був показаний зв'язок між рівнем лептину та АМГ у первинних культурах лютеїнізованих клітин гранульози людських яєчників. Вплив лептину суттєво пригнічував експресію гена АМГ в клітинах гранульози специфічним незалежним від JAK2/STAT3 шляхом [17]. Останнє пояснює відсутність зв'язку ожиріння з кількістю антральних фолікулів незважаючи на зворотню кореляцію цього показника з АМГ при СПКЯ, описану в багатьох дослідженнях [18].

Отже незважаючи на певну неоднорідність результатів досліджень, яка пов'язана з етнічною

приналежністю обстежених контингентів, віком обстежених жінок та іншими факторами, можна стверджувати про наявність негативного впливу ожиріння на фолікулогенез. При цьому механізми порушення фолікулогенезу при СПКЯ і ожирінні без СПКЯ мають принципові відмінності, які потребують подальшого вивчення.

В той же час, в жодному з досліджень, окрім досліджень присвячених СПКЯ, не було проведено детальне вивчення механізмів впливу тих чи інших компонентів МС або їх комбінацій на регуляцію функції яєчників та фолікулогенез.

Перевагою нашого дослідження є порівнюваність обстежених жінок за репродуктивним віком, що зменшує діапазон показників АМГ, а також достатня чисельність жінок з МС без ожиріння (ІМТ<30, n=30) – контингента, який поки що рідко виділяють в окрему групу. Особливості порушення функції яєчників у жінок репродуктивного віку з МС на тлі ІМТ<30 потребують більш детального вивчення.

ВИСНОВОК

Проведене дослідження показало суттєві відмінності впливу різних фенотипових форм метаболічного синдрому на функцію яєчників у жінок раннього/активного репродуктивного віку. Зокрема у жінок з метаболічним синдромом і ожирінням зареєстрована гіпогонадотропна дисфункція, в той час як у жінок з метаболічним синдромом при індексі маси тіла<30 мало місце більш виражене зниження оваріального резерву, яке найбільш вірогідно призводило до зростання рівня фолікуло-стимулюючого гормону. Таким чином, необхідне більш детальне вивчення механізмів порушення функції яєчників при різних фенотипових формах метаболічного синдрому відмінних від синдрому полікістозних яєчників.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Aguilar M. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012 //Jama. – 2015. – Т. 313. – №. 19. – С. 1973-1974.
2. Moore J. X., Chaudhary N., Akinyemiju T. Peer reviewed: Metabolic syndrome prevalence by race/ethnicity and sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012 //Preventing chronic disease. – 2017. – Т. 14.
3. Grundy S. M. Metabolic syndrome update //Trends in cardiovascular medicine. – 2016. – Т. 26. – №. 4. – С.

- 364-373.
4. Tatarchuk T. et al. The role of reproductive health disorders in the development of metabolic syndrome in women. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. – 2019. – T. 25. – №. 1. C. 77–87.
 5. Bruce K. D., Cagampang F. R. Epigenetic priming of the metabolic syndrome // *Toxicology mechanisms and methods*. – 2011. – T. 21. – №. 4. – C. 353-361.
 6. Alberti K. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity // *Circulation*. – 2009. – T. 120. – №. 16. – C. 1640-1645.
 7. Pasquali R., Patton L., Gambineri A. Obesity and infertility // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. – 2007. – T. 14. – №. 6. – C. 482-487.
 8. Epplein M. et al. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history // *American journal of epidemiology*. – 2008. – T. 168. – №. 6. – C. 563-570.
 9. Broughton D. E., Moley K. H. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact // *Fertility and sterility*. – 2017. – T. 107. – №. 4. – C. 840-847.
 10. Boots C., Stephenson M. D. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review // *Seminars in reproductive medicine*. – © Thieme Medical Publishers, 2011. – T. 29. – №. 06. – C. 507-513.
 11. Moslehi N. et al. Is ovarian reserve associated with body mass index and obesity in reproductive aged women? A meta-analysis // *Menopause*. – 2018. – T. 25. – №. 9. – C. 1046-1055.
 12. Teede H. J. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome // *Human Reproduction*. – 2018. – T. 33. – №. 9. – C. 1602-1618.
 13. Cardoso R. C., Puttabyatappa M., Padmanabhan V. Steroidogenic versus metabolic programming of reproductive neuroendocrine, ovarian and metabolic dysfunctions // *Neuroendocrinology*. – 2015. – T. 102. – №. 3. – C. 226-237.
 14. Moy V. et al. Obesity adversely affects serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in Caucasian women // *Journal of assisted reproduction and genetics*. – 2015. – T. 32. – №. 9. – C. 1305-1311.
 15. Gonzalez M. B. et al. Inflammatory markers in human follicular fluid correlate with lipid levels and Body Mass Index // *Journal of reproductive immunology*. – 2018. – T. 130. – C. 25-29.
 16. Robker R. L., Wu L. L. Y., Yang X. Inflammatory pathways linking obesity and ovarian dysfunction // *Journal of reproductive immunology*. – 2011. – T. 88. – №. 2. – C. 142-148.
 17. Merhi Z. et al. Leptin suppresses anti-Müllerian hormone gene expression through the JAK2/STAT3 pathway in luteinized granulosa cells of women undergoing IVF // *Human Reproduction*. – 2013. – T. 28. – №. 6. – C. 1661-1669.
 18. Teede H. et al. Anti-Müllerian Hormone in PCOS: A Review Informing International Guidelines // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. – 2019. – V.30(7). – P.467–78.

REFERENCES

1. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the Metabolic Syndrome in the United States. *JAMA* 2015 May 19;313(19):1973-4. PubMed PMID:25988468
2. Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic Syndrome Prevalence by Race/Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey. *Prev Chronic Dis* 2017 Mar 16;14:E24. PubMed PMID:28301314
3. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med*. 2016 26(4):364–73. PubMed PMID:26654259
4. Tatarchuk TF, Kosey NV, Reheda SI, Tutchenko TM, Hlamazda MI. The role of reproductive health disorders in the development of metabolic syndrome in women. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2019;25(1):77–87
5. Bruce KD, Cagampang FR. Epigenetic priming of the metabolic syndrome. *Toxicol Mech Methods*. 2011 May 16 21(4):353–61. PubMed PMID:21495873
6. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20 Jun 23];120(16):1640–5. PubMed PMID:19805654
7. Pasquali R, Patton L, Gambineri A. Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007 Dec 14(6):482–7. PubMed PMID:17982356

8. Epplein M, Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Holt VL, Weiss NS. Risk of Complex and Atypical Endometrial Hyperplasia in Relation to Anthropometric Measures and Reproductive History. *Am J Epidemiol.* 2008 Jul 15 168(6):563–70. PubMed PMID:18682485
9. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril* 2017 Apr 1;107(4):840–7. PubMed PMID:28292619
10. Boots C, Stephenson M. Does Obesity Increase the Risk of Miscarriage in Spontaneous Conception: A Systematic Review. *Semin Reprod Med.* 2011 Nov 8 ;29(06):507–13. PubMed PMID: 22161463
11. Moslehi N, Shab-Bidar S, Ramezani Tehrani F, Mirmiran P, Azizi F. Is ovarian reserve associated with body mass index and obesity in reproductive aged women? A meta-analysis. *Menopause.* 2018 Sep;25(9):1046-1055. PubMed PMID:29738413
12. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018 Sep 1;33(9):1602–18. PubMed PMID:30052961
13. Cardoso RC, Puttabyatappa M, Padmanabhan V. Steroidogenic versus Metabolic Programming of Reproductive Neuroendocrine, Ovarian and Metabolic Dysfunctions. *Neuroendocrinology.* 2015;102(3):226–37. PubMed PMID:25832114
14. Moy V, Jindal S, Lieman H, Buyuk E. Obesity adversely affects serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in Caucasian women. *J Assist Reprod Genet.* 2015 Sep 21;32(9):1305–11. PubMed PMID:26194744
15. Gonzalez MB, Lane M, Knight EJ, Robker RL. Inflammatory markers in human follicular fluid correlate with lipid levels and Body Mass Index. *J Reprod Immunol.* 2018 Nov 1;130:25–9. PubMed PMID:30174020
16. Robker RL, Wu LL-Y, Yang X. Inflammatory pathways linking obesity and ovarian dysfunction. *J Reprod Immunol.* 2011 Mar 1;88(2):142–8. PubMed PMID:21333359
17. Merhi Z, Buyuk E, Berger DS, Zapantis A, Israel DD, Chua S, et al. Leptin suppresses anti-Müllerian hormone gene expression through the JAK2/STAT3 pathway in luteinized granulosa cells of women undergoing IVF. *Hum Reprod.* 2013 Jun 1;28(6):1661–9. PubMed PMID:23503941
18. Teede H, Misso M, Tassone EC, Dewailly D, Ng EH, Azziz R, et al. Anti-Müllerian Hormone in PCOS: A Review Informing International Guidelines. *Trends Endocrinol Metab.* 2019 Jul 1;30(7):467–78. PubMed PMID:31160167

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ПО ГАРМОНИЗИРОВАННЫМ КРИТЕРИЯМ 2009 ГОДА

ТАТАРЧУК Т.Ф., КОСЕЙ Н.В., РЕГЕДА С.И., КАЛУГИНА Л. В.2, ТУТЧЕНКО Т.Н., ГЛАМАЗДА М.И., ЗАПАДЕНКО А.И.

Распространенность метаболического синдрома (МС) продолжает расти в том числе среди женщин репродуктивного возраста. Согласно диагностическим критериям МС 2009 года (гармонизированные) увеличенная окружность талии не является обязательным критерием, появилось понятие метаболического синдрома при нормальном индексе массы тела (ИМТ). Целью работы было изучение особенностей функции яичников у женщин раннего/активного репродуктивного возраста с МС и ожирением, с МС без ожирения и женщин с ожирением без МС по сравнению со здоровыми женщинами (при условии исключения синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) во всех исследуемых группах).

Материалы и методы. *Исследования по типу случай-контроль, привлечено 38 женщин с МС и ИМТ > 30, 30 женщин с МС и ИМТ < 30, 30 женщин с ИМТ > 30 без МС и 30 сравниваемых по возрасту здоровых женщин. Определяли процент висцерального жира биоимпедансным методом, а также антимюллеров гормон (АМГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) в раннюю фолликулярную фазу.*

Результаты исследования. *У женщин с метаболическим синдромом при ожирении и без ожирения зарегистрировано статистически значимо более низкие показатели АМГ по сравнению с контрольной группой и женщинами с ожирением без МС: $2,4 \pm 0,8$ нг/мл и $1,8 \pm 0,5$ нг/мл по сравнению с $4,2 \pm 1,5$ нг/мл и $5,6 \pm 3,2$ нг/мл. При этом, при МС без ожирения снижение АМГ сопровождалось высокими уровнями ФСГ, а с ожирением - низкими.*

Выводы. *Существуют существенные отличия влияния различных фенотипических форм МС на функцию яичников у женщин раннего/активного репродуктивного возраста, побуждающие к более детальному изучению механизмов нарушения функции яичников при различных фенотипических формах МС отличных от СПКЯ.*

Ключевые слова: *метаболический синдром, абдоминальное ожирение, АМГ, фолликулогенез, овариальный резерв.*

SUMMARY

SPECIFIC FEATURES OF OVARIAN FUNCTION IN WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME DIAGNOSED ACCORDING TO 2009 HARMONIZED CRITERIA

TATARCHUK T.F., KOSEY N.V., REGEDA S.I., KALUGINA L. B., TUTCHENKO T.M., GLAMAZDA M.I., ZAPADENKO A.I.

The prevalence of metabolic syndrome (MS) continues to grow, among women of reproductive age as well. According to the 2009 MS diagnostic criteria (harmonized), increased waist circumference is not an obligatory criterion. Thus the concept of MS with a normal BMI appeared. The influence of metabolic disturbances on ovarian function is extensively studied in PCOS while in other cases this aspect remains understudied.

The aim of the work was to study the specific features of ovarian function in women of early/active reproductive age with MS and obesity, with MS without obesity and women with obesity without MS compared with healthy women (PCOS was excluded in all studied groups).

Methods. This was a case-control study that involved 38 women with BMI > 30, 30 women with MS and BMI < 30, 30 women with BMI > 30 without MS, and 30 healthy women. The percentage of visceral fat was determined by bioimpedance method. AMH and FSH were evaluated with chemiluminescent and solid

phase enzyme immunoassays respectively. The study was approved by the Ethics committee of the Centre of Innovation Medical Technologies NAMS of Ukraine. Authors claim the absence of the conflict of interest.

Results: *in women with MS with obesity and without, statistically lower levels of AMH were recorded compared with the control group and women with normal weight MS: 2.4 ± 0.8 ng/ml and 1.8 ± 0.5 ng/ml compared with 4.2 ± 1.5 ng/ml and 5.6 ± 3.2 ng/ml, respectively. At the same time, in women with MS without obesity, a decrease in AMH was accompanied by high levels of FSH, and with obesity – with low levels. The strong side of our study is the comparability of the examined women on reproductive age, which reduces the range of AMH variability, and the size of the group of women with obesity without MS (BMI < 30, n=30), a contingent that is seldom investigated as a separate group. Features of ovarian dysfunction in women of reproductive age with MS in the context of BMI < 30 require a more detailed investigation in the aspect of interaction with visceral obesity, gonadotoxic factors and genetic factors determining ovarian reserve.*

Conclusion. *The study showed significant differences in the effect of different phenotypic forms of MS on the function of the ovaries in women of early/active reproductive age. In particular, women with MS and obesity have hypogonadotropic dysfunction, whereas in women with MS with BMI < 30 there was a more pronounced decrease in ovarian reserve, which most likely resulted in an increase in FSH. Thus, a more detailed study of the mechanisms of ovarian dysfunction in different phenotypic forms of MS distinct from PCOS is required.*

Key words: *metabolic syndrome, abdominal obesity, AMH, folliculogenesis, ovarian reserve*