

Гіпоандрогенізм як вияв коморбідної патології в порушенні природної фертильності жінок репродуктивного віку



Л. М. Семенюк¹, Т. Ю. Юзвенко¹,
І. Б. Венцківська², Л. С. Чернуха¹

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Репродуктивне здоров'я нації напряму пов'язане із демографічною безпекою країни, адже природний приріст населення України залишається негативним [1]. Збереження репродуктивного потенціалу є важливою складовою національної безпеки України [2]. Нині, коли нація втрачає велику кількість чоловіків і жінок активного фертильного віку, а перенесений стрес негативно впливає на гормональну складову репродуктивного здоров'я жінок, збереження кожної вагітності є актуальним завданням. Занепокоєння викликає прогресуюче та неухильне погіршення репродуктивного здоров'я фертильної частини населення. Ранні втрати вагітності у жінок репродуктивного віку часто виникають внаслідок порушення метаболізму стероїдних гормонів, клінічним маркером якого на догравідарному етапі є порушення менструального циклу [3].

Завчасне визначення особливостей формування дисметаболических процесів в організмі жінок на етапі планування вагітності та їх повноцінна корекція допоможуть знизити ризик самовільного абортів, адже майже 80 % випадків втрати вагітності відбуваються саме на ранніх етапах гестаційного процесу (I триместр) [4].

Коли йдеться про порушення менструального циклу на тлі зростання рівня андрогенів у жінок, доведеним фактом є наявність метаболічних розладів.

Вони супроводжуються інсулінорезистентністю, яка створює ґрунт для виникнення такого ендокринно-обмінного синдрому, як склерополікістоз яєчників (СПКЯ). При цьому хибне коло обмінно-метаболічних розладів у жінок нерідко супроводжується ожирінням. Із пептидних продуктів жирової тканини, які впливають на репродуктивну функцію жінки при СПКЯ, виділяють лептин, адипокін, резистин та фактор некрозу пухлин-α (ФНП-α) [5].

Рівень лептину в організмі залежить від маси жирової тканини. Він впливає на енергетичний метаболізм [6]. Будучи показником нутрієнтного статусу, лептин необхідний для активації гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничової осі та статевого дозрівання. За даними авторів, дотація лептину жінкам із його дефіцитом поліпшує рівень гонадотропінів та естрадіолу, відновлює здатність до вагітності (за рахунок підсилення ефектів гонадотропінів, інсуліну, інсуліноподібного фактора росту-1) [7, 8]. Периферійна секреція цього гормону відбувається в гранульозних, текальних клітинах, яйцєводах і ендометрії [9]. Гіперлептинемія порушує процеси стероїдогенезу в гранулярних клітинах, призводить до ановуляції та безпліддя [10].

Адипонектин — білок, рівень якого при ожирінні знижується, що призводить до інсулінорезистентності. Він впливає на рівень гонадотропних гормонів.

Семенюк Людмила Миколаївна, д. мед. н., проф., зав. відділу репродуктивної медицини та хірургії. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7354-7061>. E-mail: semeniukliudmyla1@gmail.com; Юзвенко Тетяна Юріївна, д. мед. н., проф., заст. директора з наукової роботи. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4229-2075>; Венцківська Ірина Борисівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри акушерства і гінекології №1; Чернуха Людмила Сергіївна, лікар акушер-гінеколог, мол. наук. співр. відділу репродуктивної медицини та хірургії

нів гіпофіза шляхом інгібування лютеїнізуючого гормону (ЛГ) без дії на концентрацію фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) [11].

Зростання концентрації ФНП- α при ожирінні пов'язане зі збільшенням рівня макрофагів, лімфоцитів і адипоцитів. Яєчникова овуляторна дисфункція і асоційоване із нею порушення стероїдного метаболізму призводять до підвищення рівня ФНП- α та відповідно до активації прозапальної цитокінової складової імунної системи жінки [12].

Резистин — це поліпептид, місцем синтезу якого є преадипоцити і адипоцити. У період статевого дозрівання зростає його експресія клітинами гіпофіза, а експресія клітинами гіпоталамуса не залежить від віку [13].

Грелін — пептидний гормон, який секретується в шлунку, впливає на нутрієнтну поведінку та енергетичний гомеостаз. Є повідомлення про його вплив на секрецію гормонів гіпоталамуса та гіпофіза: пригнічення секреції гонадотропін-рилізінг гормону та ЛГ, стимуляція ФСГ [14]. Однак немає єдиної думки з цього питання. Дослідники вважають, що грелін відіграє роль системного та паракринного регулятора з огляду на те, що він виявлений в інтерстиціальних клітинах, ооцитах і клітинах жовтого тіла. Саме цей гормон відіграє провідну роль у пригніченні репродуктивної функції при аліментарному голоданні (порушення гравідарної перебудови ендометрію, розвитку морули, здатності до проліферації клітин ембріона) [15].

Таким чином, прослідковується тісний зв'язок між дисметаболічними, дисгормональними розладами та порушеннями центральних механізмів регуляції репродуктивної системи жіночого організму, що клінічно супроводжується аномальними матковими кровотечами, гіперпластичним синдромом, втратою вагітності у ранні терміни, безпліддям.

Якщо гіперандрогенні стани вивчено досить повно, то стани, за яких стероїдогенез організму жінок супроводжується гіпоандрогенізмом, практично не досліджені не лише в Україні, а й у світі.

З огляду на російсько-українську війну, що триває, та пов'язані із цим негативні нутрієнтні аспекти, вважаємо за доцільне проведення дослідження з оптимізації прегравідарної підготовки жінок із гіпоандрогенізмом і ранніми втратами вагітності в анамнезі.

Мета роботи — оптимізувати прегравідарну підготовку жінок із гіпоандрогенізмом та ранніми втратами вагітності в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На прегравідарному етапі обстежено 69 жінок із ранніми втратами вагітності в анамнезі та гіпоандрогенізмом. Контрольну групу утворили 30 здорових жінок. Гормональне дослідження виконане у першу фазу менструального циклу (5—7-й день) за допомогою автоматизованої системи Vitros (Jonson & Jonson, США), а біохімічне — на аналізаторі Hitachi 912 (Японія) з використанням стандартних наборів фірми Roche (Швейцарія).

Статистичну обробку даних проведено із використанням статистичної програми Statistica 8.0 для Windows 7.0 та методів варіаційної статистики для непараметричних показників. Результати наведено у вигляді медіани (Me) і міжквартильного розмаху [Q25; Q75]. Кореляційний аналіз виконано методом Спірмена. Визначення достовірності у незалежних групах проведено за допомогою U-тесту Манна—Уїтні. Відмінності між групами отриманих даних вважали статистично значущими у разі $p \leq 0,05$ і високозначущими — у разі $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Для жінок основної групи порівняно з контрольною групою було характерним зниження рівня естрадіолу (35,03 [29,69; 40,36] та 106,87 [95,4; 118,83] пг/мл, $p < 0,001$), вільного тестостерону (1,08 і 3,38 пкг/мл, $p < 0,05$), дигідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С) (47,67 [31,1; 67,4] та 351,92 [281,27; 432,14] мкг/дл, $p < 0,001$).

Концентрація статевих стероїдів статистично значущо прямо пропорційно корелювала з показниками гонадотропних гормонів: ЛГ та естрадіол ($r = 0,67$), ФСГ і естрадіол ($r = 0,64$), ЛГ та ДГЕА-С ($r = 0,33$; $p = 0,02$), ФСГ і ДГЕА-С ($r = 0,27$; $p = 0,03$). Виявлені закономірності вказують на наявність фізіологічного гіпогонадизму у жінок із гіпоандрогенізмом.

Дослідження ліпідного профілю продемонструвало статистично значуще зростання показника холестерину у жінок основної групи порівняно із контрольною групою (5,43 [5,04; 5,82] та 4,04 [3,87; 4,21] ммоль/л відповідно, $p < 0,05$).

Показник тригліцеридів становив 1,41 [1,04; 1,9] та 0,89 [0,72; 1,06] ммоль/л відповідно ($p < 0,05$).

Відзначено тенденцію до зростання рівня ліпопротеїнів низької густини (3,24 ммоль/л [2,9; 3,59] і 2,12 [1,93; 2,32] ммоль/л, $p = 0,15$) та деяке зниження вмісту ліпопротеїнів високої густини (1,42 [1,12; 1,71] і 2,30 [1,70; 2,89] ммоль/л, $p = 0,58$). Таким чином, частота дисліпідемій у жінок із гіпоандрогенізмом була дещо вищою.

Кореляційний аналіз виявив наявність статистично значущих обернено пропорційних зв'язків середньої сили між концентраціями естрадіолу та холестерину ($r = -0,46$; $p < 0,001$), естрадіолу і тригліцеридів ($r = -0,55$; $p < 0,0001$), тестостерону та холестерину ($r = -0,44$; $p < 0,006$).

Проблема ожиріння та інших компонентів метаболічного синдрому у жіночого населення України з огляду на сучасні тенденції до збільшення віку реалізації репродуктивної функції є актуальною [16, 17]. Поширеність метаболічного синдрому серед жінок репродуктивного віку становить 6—35 %, порушення репродуктивної функції діагностують у 30—35 % жінок.

Отже, гіпоандрогенізм і гіпоестрогенія є чинниками ризику формування дисліпідемій у жінок із гіпоандрогенною дисфункцією та ранніми втратами вагітності.

ВИСНОВКИ

У жінок репродуктивного віку із гіпоандрогенізмом та репродуктивними втратами в анамнезі відзначається функціональний гіпогонадізм та схильність до дисліпідемії, що зумовлює багатофакторність проблеми.

Стандартна схема прегравідарної підготовки таких пацієнток має передбачати консультацію гастроентеролога та персоналізовану терапію виявлених розладів для запобігання дисметаболічним захворюванням при настанні вагітності.

Перспективи подальших досліджень: вважаємо за доцільне визначення кореляційних зв'язків між гіпофізарною дисфункцією жіночого організму, метаболічним і стероїдним профілем та ранніми втратами вагітності в анамнезі на тлі гіпоандрогенізму.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Т. Ю. Юзвенко; обстеження і лікування хворих — Л. С. Чернуха, аналіз даних, написання тексту — Л. М. Семенюк; редагування тексту — І. Б. Венцківська.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Phelan N, Behan LA, Owens L. The impact of the COVID-19 pandemic on women's reproductive health. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:642755. doi: 10.3389/fendo.2021.642755. PMID: 33841334; PMCID: PMC8030584.
- Zhilka NY, Mironyuk IS, Slabkiy GO. Characteristics of the reproductive health of female population in Ukraine. *Wiad Lek*. 2018;71(9):1803-8 (in Ukrainian). PMID: 30737944.
- Aguilar-Aguilar E. Menstrual disorders: what we know about dietary-nutritional therapy. *Nutr Hosp*. 2021;37(Spec No2):52-6 (in Spanish). doi: 10.20960/nh.03358. PMID: 32993311.
- Annual Capri Workshop Group. Early pregnancy loss: the default outcome for fertilized human oocytes. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(5):1057-63. doi: 10.1007/s10815-020-01749-y.
- Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):270-84. doi: 10.1038/nrendo.2018.24.
- Akhmedova ShU, Sadikova DSh. The pathogenetic aspects of menstrual disorders in women with obesity (review of literature). *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2016; 8(80):73-9. DOI: 10.22141/2224-0721.8.80.2016.89543 (in Russian).
- Childs GV, Odle AK, MacNicol MC, MacNicol AM. The importance of leptin to reproduction. *Endocrinology*. 2021;162(2):bqaa204. doi: 10.1210/endo/bqaa204. PMID: 33165520; PMCID: PMC7749705.
- Pérez-Pérez A, Sánchez-Jiménez F, Maymó J, Dueñas JL, Varone C, Sánchez-Margalet V. Role of leptin in female reproduction. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(1):15-28. doi: 10.1515/cclm-2014-0387. PMID: 25014521.
- Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. Leptin and obesity: role and clinical implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887. PMID: 34084149; PMCID: PMC8167040.
- Bouillon-Minois JB, Trousselard M, Thivel D, et al. Leptin as a biomarker of stress: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2021;13(10):3350. doi: 10.3390/nu13103350. PMID: 34684349; PMCID: PMC8541372.
- Fang H, Judd RL. Adiponectin regulation and function. *Compr Physiol*. 2018;8(3):1031-63. doi: 10.1002/cphy.c170046. PMID: 29978896.
- Szabo CE, Man OI, Istrate A, et al. Role of adiponectin and tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis and evolution of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(11):945. doi: 10.3390/diagnostics10110945.
- Tripathi D, Kant S, Pandey S, Ehtesham NZ. Resistin in metabolism, inflammation, and disease. *FEBS J*. 2020;287(15):3141-9. doi: 10.1111/febs.15322.
- Angelidis G, Dafopoulos K, Messini CI, Valotassiou V, Georgoulas P, Messinis IE. Ghrelin: new insights into female reproductive system-associated disorders and pregnancy. *Reprod Sci*. 2012;19(9):903-10. doi: 10.1177/1933719112443880.
- Alves MG, Jesus TT, Sousa M, Goldberg E, Silva BM, Oliveira PF. Male fertility and obesity: are ghrelin, leptin and glucagon-like peptide-1 pharmacologically relevant? *Curr Pharm Des*. 2016;22(7):783-91. doi: 10.2174/1381612822666151209151550. PMID: 26648473.
- Urbanovych AM, Suslyk HI. Correlative relationships between adipokines and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and obesity. *Current Issues of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2018;(2):87-93. https://doi.org/10.11603/24116-4944.2018.2.9541 (in Ukrainian).
- Payenok O. Influence of overweight and obesity on the development of reproductive disorders in women. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021;17(7):575-80. doi:10.22141/2224-0721.17.7.2021.244974.

РЕЗЮМЕ

Мета роботи — оптимізувати прегравідарну підготовку жінок із гіпоандрогенізмом та ранніми втратами вагітності в анамнезі.

Матеріали та методи. На прегравідарному етапі обстежено 69 жінок із ранніми втратами вагітності в анамнезі та гіпоандрогенізмом (основна група). Контрольну групу утворили 30 здорових жінок. Гормональне дослідження виконане у першу фазу менструального циклу (5—7-й день) за допомогою автоматизованої системи Vitros (Jonson & Jonson), біохімічне — на алізаторі Hitachi 912 з використанням стандартних наборів фірми Roche (Швейцарія).

Результати. Для жінок основної групи були характерними ознаки функціонального гіпогонадізму та порушення яєчникового стероїдогенезу, про що свідчило зниження концентрації статевих стероїдів, які статистично значущо прямо пропорційно корелювали з показниками гонадотропних гормонів: лютеїнізувальний гормон та естрадіол ($r = 0,67$), фолікулостимулювальний гормон і естрадіол ($r = 0,64$), лютеїнізувальний гормон та дигідроепіандростерону сульфат ($r = 0,33$; $p = 0,02$), фолікулостимулювальний гормон і дигідроепіандростерону сульфат ($r = 0,27$; $p = 0,03$). У цієї групи жінок відзначено ознаки дисліпідемії — зростання показника холестерину порівняно із контрольною групою (5,43 [5,04; 5,82] і 4,04 [3,87; 4,21] ммоль/л, $p < 0,05$), тенденцію до збільшення рівня ліпопротеїнів низької густини (3,24 [2,9; 3,59] та 2,12 [1,93; 2,32] ммоль/л, $p = 0,15$), зменшення вмісту ліпопротеїнів високої густини (1,42 [1,12; 1,71] і 2,30 [1,70; 2,89] ммоль/л, $p = 0,58$). Виявлено наявність статистично значущих обернено пропорційних зв'язків середньої сили між концентраціями естрадіолу та холестерину ($r = -0,46$; $p < 0,001$), естрадіолу і тригліцеридів ($r = -0,55$; $p < 0,0001$), тестостерону та холестерину ($r = -0,44$; $p < 0,006$).

Висновки. У жінок репродуктивного віку із гіпоандрогенізмом та репродуктивними втратами в анамнезі має місце функціональний гіпогонадізм та схильність до дисліпідемії. Стандартна схема прегравідарної підготовки таких пацієнток має передбачати консультацію гастроентеролога та персоніфіковану терапію виявлених розладів для запобігання дисметаболічним захворюванням при настанні вагітності.

Ключові слова: гіпоандрогенізм, ранні втрати вагітності, дисліпідемія.

ABSTRACT

Hypoandrogenism as a manifestation of comorbid pathology in the violation of natural fertility of women of reproductive age

**L. M. Semeniuk¹, T. Y. Yuzvenko¹,
I. B. Ventskivska², L. S. Chernukha¹**

¹ Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery,
Transplantation of Endocrine Organs and Tissues
of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

² Bogomolets National Medical University, Kyiv

Objective — optimization of pre-gravid preparation of patients with hypoandrogenism and history of early pregnancy losses.

Materials and methods. Examinations at the pre-pregnant stage involved 69 women with a history of early pregnancy loss and hypoandrogenism (group I). The control group consisted of 30 healthy women (group II). Hormonal examination was performed in the first phase of the menstrual cycle (5—7 days) using the Vitros automated system of the Jonson & Jonson company, and biochemical examination was performed on a Hitachi 912 analyzer using standard Roche (Switzerland) kits.

Results. For the women of the main group, the signs of functional hypogonadism and violation of ovarian steroidogenesis were characteristic with the following manifestations: decrease in the sex steroids' level, which directly and significantly correlated with the indicators of gonadotropic hormones: luteinizing hormone (LH) and estradiol $r = 0.67$; follicle-stimulating hormone (FSH) and estradiol $r = 0.64$; LH and dihydroepiandrosterone sulfate (DGEA-C) $r = 0.33$ ($p = 0.02$), FSH and DGEA-C $r = 0.27$ ($p = 0.03$). This group of women showed signs of dyslipidemia — an increase in the cholesterol index compared to the control: 5.43 [5.04; 5.82] versus 4.04 [3.87; 4.21] mmol/l in the control ($p < 0.05$), a tendency towards an increase in the level of low-density lipoproteins 3.24 mmol/l [2.9; 3.59] and, respectively, 2.12 mmol/l [1.93; 2.32] in the control group ($p = 0.15$). There was a decrease in high-density lipoproteins of 1.42 mmol/l [1.12; 1.71] in women of the 1st group in comparison with the indicator of the control group of 2.30 mmol/l [1.70; 2.89] ($p = 0.58$). The presence of inverse significant relationships of average strength between the concentrations of estradiol and cholesterol ($r = -0.46$; $p < 0.001$), estradiol and triglycerides ($r = -0.55$; $p < 0.0001$), testosterone and cholesterol ($r = -0.44$; $p < 0.006$) has been revealed.

Conclusions. Women of reproductive age with a history of hypoandrogynism and reproductive losses have functional hypogonadism and a tendency to dyslipidemia. The standard scheme of pre-gravid preparation of such patients should include

gastroenterologist's consultation and personalized therapy of identified disorders for early prevention of dysmetabolic diseases at the onset of pregnancy.

Keywords: hypoandrogenism, early pregnancy loss, dyslipidemia.

Дата надходження до редакції 04.07.2022 р.

Дата рецензування 09.08.2022 р.

Дата підписання статті до друку 15.08.2022 р.