

Вплив надмірної маси тіла та ожиріння на розвиток порушень репродуктивної функції в жінок

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(7):575-580. doi: 10.22141/2224-0721.17.7.2021.244974

Резюме. На сьогодні ожиріння залишається серйозною проблемою охорони здоров'я у всіх країнах через його поширеність та розвиток істотних наслідків для здоров'я, пов'язаних із високою захворюваністю та смертністю. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, від надмірної маси тіла в сучасному світі страждає приблизно 1,5 млрд дорослого населення. За даними вітчизняних досліджень, близько 40 % населення України має надмірну масу тіла, а 25 % — ожиріння. В огляді літератури акцентується увага на проблемі ожиріння в періоди пери- і постменопаузи. Оскільки жирова тканина є місцем конверсії біоактивних естрогенів з андрогенних попередників, можна було б вважати, що у жінок з ожирінням повинні рідше розвиватися такі прояви клімактеричних розладів, як вегетосудинні порушення, остеопороз. Ожиріння впливає на овуляцію, дозрівання ооцитів, на процеси в ендометрії, процес імплантації. Ожиріння порушує репродуктивну функцію не тільки через механізми порушення овуляції: зниження фертильності відзначається і в пацієнток із регулярними овуляторними циклами. До інших механізмів належать такі: комплексний вплив психосоціальних факторів; секретовані жиром тканиною прозапальні цитокіни, рівень яких підвищується при ожирінні, не тільки справляють прямий ембріотоксичний ефект, але також обмежують інвазію трофобласту, порушуючи його нормальне формування. Надмірна кількість прозапальних цитокінів призводить до локальної активації протромбінази і як результат — до тромбозу, інфаркту трофобласту, його відшарування та, зрештою, раннього викидня. Взаємозв'язок між ожирінням та порушенням репродуктивної функції давно доведений. У той же час відомо, що зниження маси тіла покращує дану функцію в жінок із надмірною масою тіла та ожирінням. Особливо важливо, щоб жінки з даною патологією, які відвідують профільних фахівців, отримували необхідні рекомендації та підтримку, спрямовані на зниження маси тіла.

Ключові слова: ожиріння; жінки; репродуктивна функція; лептин; грелін; адипонектин

На сьогодні ожиріння залишається серйозною проблемою охорони здоров'я у всіх країнах через його поширеність та розвиток істотних наслідків для здоров'я, пов'язаних із високою захворюваністю та смертністю. Можна стверджувати про існування епідемії ожиріння [1]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, від надмірної маси тіла в сучасному світі страждає приблизно 1,5 млрд дорослого населення. За даними вітчизняних досліджень, близько 40 % населення України має надмірну масу тіла, а 25 % — ожиріння [2].

Збільшення частки осіб із надмірною масою тіла та ожирінням спостерігається у всіх країнах і стосується в тому числі жінок репродуктивного віку. Близько 30 % жінок зазначеного віку страждають від ожиріння, і ще близько 25 % жінок даної групи мають надмірну масу тіла [1]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 2025 року очікується збільшення частоти ожиріння серед жіночого населення до 50 % [3].

Сьогодні переконливо показано, що збільшення індексу маси тіла (ІМТ) та ожиріння асоційоване з розвитком порушень репродуктивного здоров'я, які



© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Паєнок Олександр Станіславович, д.м.н., професор, кафедра акушерства та гінекології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: alex.payenok@gmail.com

For correspondence: Oleksandr Payenok, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: alex.payenok@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article.

включають порушення менструального циклу, безплідність, розвиток гіперпластичних процесів ендометрію та перешкоди до використання допоміжних репродуктивних технологій [4, 5]. Переважним типом порушення менструальної функції є олігоменорея (у 60 %), аменорея відзначається в 29 % випадків [6]. А при настанні вагітності в пацієнок можуть спостерігатися цукровий діабет, прееклампсія, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, висока ймовірність кесарева розтину, мертвородження, підвищена материнська смертність [7, 8]. У жінок з ожирінням частіше спостерігаються такі ускладнення пологів, як слабкість пологової діяльності, передчасний чи запізнілий вилив навколоплідних вод [6].

Особливої значимості набуває проблема ожиріння в періоди пери- і постменопаузи [9]. Оскільки жирова тканина є місцем конверсії біоактивних естрогенів з андрогенних попередників, можна було б вважати, що в жінок з ожирінням повинні рідше розвиватися такі прояви клімактеричних розладів, як вегетосудинні порушення, остеопороз. Однак результати низки досліджень показали, що в жінок з ожирінням підвищення рівня фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та зниження концентрації естрогенів настають у середньому на 4 роки раніше. Тому в жінок віком 40–44 роки, які страждають від ожиріння, припливи відзначаються частіше порівняно з жінками, які мають нормальну масу тіла. Лише до 50–55 років дані відмінності зменшуються [9].

Індуковані ожирінням метаболічні порушення призводять до формування інсулінорезистентності (ІР), що лежить в основі таких патологічних станів, як синдром полікістозних яєчників [10], що супроводжується олігоменореєю та гіперандрогенією [11]. Тому ожиріння слід розглядати додатковим чинником, що негативно впливає на фертильність. Однак точні молекулярні та патофізіологічні механізми, що визначають зв'язок між ожирінням та порушенням репродуктивної функції, не з'ясовані [12]. У той же час отримані в експериментах на тваринах дані підтверджують вплив ожиріння на всі ланки гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи [13].

У жировій тканині продукується велика кількість різноманітних пептидних речовин [14]. Деякі з них синтезуються в адипоцитах, інші — у стромальних клітинах жирової тканини або макрофагах, які мігрують у жирову тканину при ожирінні. У сукупності дані продукти називають адипокінами або адипоцитокінами, незважаючи на те, що не всі вони є класичними цитокінами. Деякі адипокіни, наприклад лептин, потрапляють у системний кровоток (і справляють системні ефекти), тоді як фактор некрозу пухлини α , інтерлейкін-6 та інгібітор активатора плазміногену локалізуються в жировій тканині та функціонують як паракринні або аутокринні регулятори [14]. Особливу роль у регуляції репродуктивної функції відіграють лептин, адипонектин, резистин і фактор некрозу пухлини α [14].

Лептин — негликований пептид із 146 амінокислот. Він кодується геном *ob*, що експресується в жировій тканині, а також у гіпоталамусі, гіпофізі, плаценті, епітелії шлунка, молочних і статевих залоз. Секреція даного гормону залежить від маси жирової тканини в організмі та відіграє ключову роль у регуляції апетиту, маси тіла та енергетичного метаболізму [15]. Діючи за механізмом негативного оберненого зв'язку, лептин передає до гіпоталамуса інформацію про енергетичні запаси на периферії, що необхідно для регуляції витрати енергії та споживання їжі [16, 17]. Незалежно від зазначених механізмів, лептин може впливати на репродуктивну функцію в жінок. Гормон виступає як індикатор нутриційного статусу, необхідного для зачаття та успішного перебігу вагітності, і необхідний для активації осі «гіпоталамус — гіпофіз — яєчники» [18]. Ефекти лептину на репродуктивну вісь були вперше вивчені на моделях мишей із нокаутом відповідного гена. Продемонстровано, що екзогенне введення лептину індукує статеве дозрівання, розвиток гонад, нормалізує секрецію гонадотропінів та відновлює фертильність [4]. У жінок із дефіцитом лептину його екзогенне введення також призводить до збільшення концентрації гонадотропінів та естрадіолу. Установлено, що секреція лютеїнізуючого гормону (ЛГ) залежить від рівня лептину та знижується при тривалому голодуванні [19]. У периферичних тканинах лептин експресується в клітинах теки та ендометрію. Також було показано, що лептин посилює ефекти гонадотропінів, інсуліну та інсуліноподібного фактора росту 1 на стероїдогенез у тканинах яєчників та дозрівання ооцитів [14].

Ожиріння характеризується гіперлептинемією [20]. Однак, незважаючи на високий рівень гормону, ожиріння є станом, що сприяє розвитку клітинних процесів із порушенням шляхів сигнальної трансдукції лептину. Це призводить до лептинорезистентності, що призводить, зі свого боку, до ризику деактивації системи «гіпоталамус — гіпофіз — яєчники», порушення менструального циклу та ановуляції [21]. Гіперлептинемія, зі свого боку, порушує процеси стероїдогенезу в гранульозних клітинах і тека-клітинах яєчників. Крім того, висока концентрація лептину може порушувати фолікулогенез та дозрівання ооциту в яєчнику [21].

Адипонектин — білок, що складається з 244 амінокислот і синтезується виключно в адипоцитах жирової тканини [22]. На відміну від інших адипокінів, секреція яких збільшується пропорційно до збільшення маси жирової тканини, його рівень при ожирінні нижчий, ніж в осіб із нормальною масою тіла [19]. Виявлено, що низький рівень адипонектину в плазмі передують виникненню ІР. Адипонектин регулює вироблення гормонів та експресію генів у соматотрофах та гонадотрофах гіпофіза, інгібуючи секрецію ЛГ, але не впливає на концентрацію ФСГ [19].

Фактор некрозу пухлини α продукується багатьма типами клітин, включаючи макрофаги, лімфоцити та адипоцити [14]. Макрофаги, кількість яких збільшується при ожирінні, є основним джерелом некрозу фактора пухлини α [14]. Крім того, показано, що статеві стероїди можуть впливати на синтез фактора не-

крозу пухлини α . Установлено, що рівень фактора некрозу пухлини α значно збільшується в період ранньої постменопаузи порівняно з молодшими жінками та знижується у відповідь на лікування естрогенами [23].

Резистин — поліпептид, що секретується переважно преадипоцитами та зрілими адипоцитами абдомінальної локалізації [24]. Експресія мРНК резистину була виявлена в гіпофізі та гіпоталамусі, його концентрації в гіпофізі дуже низькі при народженні та збільшуються в період статевого дозрівання, тоді як експресія клітинами гіпоталамуса практично постійна протягом життя. Незважаючи на велику кількість проведених досліджень, статистично значущі зміни концентрації резистину в жінок з ожирінням та порушенням репродуктивної функції на сьогодні не були виявлені [24].

Останнім часом активно вивчається вплив греліну на репродуктивну функцію жінок. Даний гормон є пептидом із 28 амінокислот, що секретується в шлунку і контролює харчову поведінку та енергетичний гомеостаз. Греліну притаманний орексигенний ефект внаслідок прямого впливу на центри, що регулюють апетит, у головному мозку після проходження через гематоенцефалічний бар'єр [25]. У декількох дослідженнях також були продемонстровані роль греліну в регуляції функцій жіночої репродуктивної системи та його вплив на синтез і секрецію статевих гормонів гіпоталамуса і гіпофіза [26, 27].

Дані про вплив греліну на секрецію гормонів гіпоталамуса та гіпофіза вкрай суперечливі. Незважаючи на те, що в більшості досліджень показано, що грелін зменшує секрецію гонадотропін-рилізинг-гормона та ЛГ, є дані про стимулюючий ефект греліну на продукцію ФСГ та ЛГ [28]. При цьому домінує теорія, згідно з якою грелін зменшує секрецію ЛГ опосередковано, за допомогою інгібування гонадотропін-рилізинг-гормона та пригнічення експресії гена *Kiss1*, відповідального за регуляцію статевого дозрівання [28, 29]. У людини грелін був виявлений в інтерстиціальних клітинах, ооцитах та клітинах жовтого тіла [28]. У зв'язку з цим вважається, що грелін відіграє роль системного та паракринного регулятора розвитку та дозрівання фолікулів. У дослідженнях *in vitro* показано здатність греліну інгібувати стероїдогенез у людській культурі клітин гранулози незалежно від наявності хоріонічного гонадотропіну людини шляхом впливу на рецептори гонадотропін-рилізинг-гормона [30]. Крім того, в експериментах на тваринах також продемонстрований інгібуючий вплив греліну на секрецію інсуліноподібного фактора росту 1 і простагландину F клітинами гранулози. Із фізіологічної точки зору це може бути обумовлене доцільністю пригнічення репродуктивної функції за умов аліментарної недостатності та голодування [31].

Відомо, що IP та асоційована з нею гіперінсулінемія є ще однією особливістю ожиріння, особливо центрального типу. Механізми впливу зазначених факторів на репродуктивну функцію вивчені недостатньо, проте передбачається, що провідна роль належить адипоцитам і порушенню їх функціонального стану. Установлено, що гормон жирової тканини адипонек-

тин збільшує чутливість тканин до інсуліну, проте його концентрація негативно корелює з масою жирової тканини [18]. Протеїни, що синтезуються адипоцитами, беруть участь у розвитку IP, а їх концентрація позитивно корелює з кількістю жиру в організмі [17]. Крім прямої та опосередкованої дії гормонів жирової тканини на репродуктивну функцію, адипоцити є місцем метаболізму та взаємоперетворення стероїдних гормонів. Функцією ферменту 17β -гідроксистероїддегідрогенази в адипоцитах є перетворення андростендіону на активний андроген тестостерон, а функцією ферменту 5α -редуктази — перетворення тестостерону на більш активний андроген 5α -дигідротестостерон, що також сприяє розвитку гіперандрогенії при ожирінні [19].

Компенсаторна гіперінсулінемія, зі свого боку, може призводити до недостатності репродуктивної функції [21]. Одним з основних наслідків є гіперандрогенія, що виникає внаслідок порушення функції яєчників [21]. На рівні яєчників гіперінсулінемія призводить до збільшення синтезу андрогенів як безпосередньо, так і опосередковано: по-перше, відбувається стимуляція стероїдогенезу в гранульозних клітинах і тека-клітинах, по-друге, збільшується чутливість клітин-гонадотрофів гіпофіза до гонадотропін-рилізинг-гормона; активізує стероїдогенез у яєчниках [16]. Крім гіперандрогенії, гіперінсулінемія здатна пригнічувати синтез глобуліну, що зв'язує статеві гормони, в печінці і призводить до збільшення рівня вільних андрогенів [16]. Це, зі свого боку, здатне активізувати синтез андрогенів у надниркових залозах [21]. Результатом даних процесів є гіперандрогенія, що негативно впливає на процеси фолікулогенезу [21]. На рівні яєчників гіперандрогенія сприяє активації апоптозу клітин гранулози. З іншого боку, периферична конверсія надлишку андрогенів в естрогени в жировій тканині зумовлює розвиток гіперестрогенії, що призводить до пригнічення нормальної секреції гонадотропінів і, як наслідок, порушення регуляції овуляторної функції яєчників [21].

При ожирінні співвідношення естрону/естрадіолу змінюється у бік естрону, що спричиняє порушення нормального функціонування механізму зворотного зв'язку [6]. Гіперестрогенемія сенсibiliзує гонадотрофи гіпофіза до гонадотропін-рилізинг-гормона та знижує пороговий рівень оваріального естрадіолу, необхідного для початку овуляторного підйому ЛГ. Гіперстимуляція незрілих фолікулів, найімовірніше, є основою їх кістозного переродження [6].

Однак не завжди відсутність овуляції на тлі ожиріння відбувається за даним патогенетичним сценарієм. Адипокіни мають множинні ефекти на гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову вісь, що призводить до пригнічення овуляції і, таким чином, є ще одним можливим механізмом, за допомогою якого ожиріння може збільшити ризик виникнення порушення менструального циклу та відсутності овуляції [33].

У багатонаціональному когортному дослідженні, проведеному N. Santoro і B. Lasley, показано, що у жінок із надмірною масою тіла статистично значно частіше спостерігаються нерегулярні менструальні цикли. У зв'язку з цим автори зробили висновок, що ожиріння

негативно впливає на функцію жовтого тіла. В іншому перехресному дослідженні з 266 жінок з ожирінням та нормальною фертильністю у 64,3 % відзначався регулярний менструальний цикл, у 21,4 % — олігоменорея та у 14,3 % — гіперменорея та/або поліменорея. Виявлено, що пацієнтки з олігоменореєю мали більші окружність талії, ІМТ та концентрації інсуліну в крові порівняно з жінками з нормальним менструальним циклом [34].

Відсутність овуляції при ожирінні може бути причиною розвитку гіперпластичних процесів ендометрію, метрорагії та дисфункціональних маткових кровотеч [35]. Тривалий вплив низьких концентрацій естрогенів без адекватного впливу прогестерону призводить до стимуляції ендометрію та розвитку гіперплазії, а надалі — до кровотеч [35]. У жінок з ожирінням спостерігається зниження амплітуди пульсової секреції ЛГ, а також зменшення екскреції метаболітів прогестерону [13]. Крім того, зазначені процеси впливають на функціонування жовтого тіла, секреторну фазу менструального циклу [36].

Таким чином, ожиріння впливає на овуляцію, дозрівання ооцитів, на процеси в ендометрії, процес імплантації. Ожиріння порушує репродуктивну функцію не тільки через механізми порушення овуляції: зниження фертильності відзначається і в пацієнток із регулярними овуляторними циклами. До інших механізмів належать [5, 6, 16]: комплексний вплив психосоціальних факторів (ожиріння і безплідність супроводжуються депресивним синдромом, що сприяє стресорній гіперпролактинемії та відбивається на нормальному рості та дозріванні преовуляторного фолікула, на овуляції та процесі дозрівання жовтого тіла, преімплантаційній підготовці ендометрію); секретовані жировою тканиною прозапальні цитокіни, рівень яких підвищується при ожирінні, не тільки справляють прямий ембріотоксичний ефект, але також обмежують інвазію трофобласту, порушуючи його нормальне формування. Надмірна кількість прозапальних цитокінів призводить до локальної активації протромбінази і як результат — до тромбозу, інфаркту трофобласту, його відшарування та, зрештою, раннього викидня [6].

Взаємозв'язок між ожирінням та порушенням репродуктивної функції давно доведений. У той же час відомо, що зниження маси тіла покращує дану функцію в жінок із надмірною масою тіла та ожирінням. Особливо важливо, щоб жінки з даною патологією, які відвідують профільних фахівців, отримували необхідні рекомендації та підтримку, спрямовані на зниження маси тіла.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Wang Y, Beydoun MA, Min J, Xue H, Kaminsky LA, Cheskin LJ. Has the prevalence of overweight, obesity and central obesity levelled off in the United States? Trends, disparities, and future projections for the obesity epidemic. *Int J Epidemiol*. 2020 Jun 1;49(3):810-823. doi:10.1093/ije/dyz273.

2. Dereń K, Wyszzyńska J, Nyankovskyy S, et al. Secular Trends of Underweight, Overweight, and Obesity in Children and Adolescents from Ukraine. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Mar 23;18(6):3302. doi:10.3390/ijerph18063302.

3. Tauqeer Z, Gomez G, Stanford FC. Obesity in women: insights for the clinician. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018 Apr;27(4):444-457. doi:10.1089/jwh.2016.6196.

4. Kanguru L, McCaw-Binns A, Bell J, Yonger-Coleman N, Wilks R, Hussein J. The burden of obesity in women of reproductive age and in pregnancy in a middle-income setting: a population based study from Jamaica. *PLoS One*. 2017 Dec 13;12(12):e0188677. doi:10.1371/journal.pone.0188677.

5. Pantasri T, Norman RJ. The effects of being overweight and obese on female reproduction: a review. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Feb;30(2):90-94. doi:10.3109/09513590.2013.850660.

6. Zhou X, Yang X. Association between obesity and oligomenorrhea or irregular menstruation in Chinese women of child-bearing age: a cross-sectional study. *Gynecol Endocrinol*. 2020 Dec;36(12):1101-1105. doi:10.1080/09513590.2020.1803823.

7. Seif MW, Diamond K, Nickkho-Amiry M. Obesity and menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015 May;29(4):516-527. doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.10.010.

8. Xu H, Li PH, Barrow TM, et al. Obesity as an effect modifier of the association between menstrual abnormalities and hypertension in young adult women: Results from Project ELEGANT. *PLoS One*. 2018 Nov 28;13(11):e0207929. doi:10.1371/journal.pone.0207929.

9. Ko KM, Han K, Chung YJ, Yoon KH, Park YG, Lee SH. Association between Body Weight Changes and Menstrual Irregularity: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010 to 2012. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017 Jun;32(2):248-256. doi:10.3803/EnM.2017.32.2.248.

10. Lee SS, Kim DH, Nam GE, et al. Association between metabolic syndrome and menstrual irregularity in middle-aged Korean women. *Korean J Fam Med*. 2016 Jan;37(1):31-36. doi:10.4082/kjfm.2016.37.1.31.

11. Straccioli A, Quinn BJ, Geminiani E, et al. Body mass index and menstrual patterns in dancers. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017 Jan;56(1):49-54. doi:10.1177/0009922816642202.

12. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018 Mar 9;16(1):22. doi:10.1186/s12958-018-0336-z.

13. Catalano PM. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction*. 2010 Sep;140(3):365-371. doi:10.1530/REP-10-0088.

14. Kazemi M, Jarrett BY, Vanden Brink H, et al. Obesity, insulin resistance, and hyperandrogenism mediate the link between poor diet quality and ovarian dysmorphology in reproductive-aged women. *Nutrients*. 2020 Jun 30;12(7):1953. doi:10.3390/nu12071953.

15. Tong Q, Xu Y. Central Leptin Regulation of Obesity and Fertility. *Curr Obes Rep*. 2012 Dec 1;1(4):236-244. doi:10.1007/s13679-012-0025-8.

16. Atteia HH, Alzahrani S, El-Sherbeeney NA, et al. Evening primrose oil ameliorates hyperleptinemia and reproductive hormone disturbances in obese female rats: impact on estrus cyclicity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jan 30;10:942. doi:10.3389/fendo.2019.00942.

17. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017

Apr;107(4):840-847. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.01.017.

18. Hausman GJ, Barb CR, Lents CA. *Leptin and reproductive function*. *Biochimie*. 2012 Oct;94(10):2075-2081. doi:10.1016/j.biochi.2012.02.022.

19. Donato J Jr, Cravo RM, Frazão R, Elias CF. *Hypothalamic sites of leptin action linking metabolism and reproduction*. *Neuroendocrinology*. 2011;93(1):9-18. doi:10.1159/000322472.

20. Garcia-Galiano D, Allen SJ, Elias CF. *Role of the adipocyte-derived hormone leptin in reproductive control*. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2014 Sep;19(3):141-149. doi:10.1515/hmbci-2014-0017.

21. Bellefontaine N, Chachlaki K, Parkash J, et al. *Leptin-dependent neuronal NO signaling in the preoptic hypothalamus facilitates reproduction*. *J Clin Invest*. 2014 Jun;124(6):2550-2559. doi:10.1172/JCI65928.

22. Dobrzyn K, Smolinska N, Kiezun M, et al. *Adiponectin: a new regulator of female reproductive system*. *Int J Endocrinol*. 2018 Apr 29;2018:7965071. doi:10.1155/2018/7965071.

23. Kruszyńska A, Słowińska-Srzednicka J, Jeske W, Zgliczyński W. *Proinsulin, adiponectin and hsCRP in reproductive age women with polycystic ovary syndrome (PCOS) - the effect of metformin treatment*. *Endokrynol Pol*. 2014;65(1):2-10. doi:10.5603/EP.2014.0001.

24. Cheng L, Shi H, Jin Y, et al. *Adiponectin deficiency leads to female subfertility and ovarian dysfunctions in mice*. *Endocrinology*. 2016 Dec;157(12):4875-4887. doi:10.1210/en.2015-2080.

25. Sominsky L, Hodgson DM, McLaughlin EA, Smith R, Wall HM, Spencer SJ. *Linking stress and infertility: a novel role for ghrelin*. *endocr rev*. 2017 Oct 1;38(5):432-467. doi:10.1210/er.2016-1133.

26. Tena-Sempere M. *Interaction between energy homeostasis and reproduction: central effects of leptin and ghrelin on the reproductive axis*. *Horm Metab Res*. 2013 Dec;45(13):919-927. doi:10.1055/s-0033-1355399.

27. Dupont J, Maillard V, Coyral-Castel S, RamÉC, Froment P. *Ghrelin in female and male reproduction*. *Int J Pept*. 2010;2010:158102. doi:10.1155/2010/158102.

28. Zhang W, Lei Z, Su J, Chen S. *Expression of ghrelin in the porcine hypothalamo-pituitary-ovary axis during the estrous cycle*. *Anim Reprod Sci*. 2008 Dec;109(1-4):356-367. doi:10.1016/j.anireprosci.2007.12.020.

29. Zhang D, Yang X, Li J, Yu J, Wu X. *Effect of hyperinsulinaemia and insulin resistance on endocrine, metabolic and fertility outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing ovulation induction*. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Sep;91(3):440-448. doi:10.1111/cen.14050.

30. De Wilde MA, Goverde AJ, Veltman-Verhulst SM, et al. *Insulin action in women with polycystic ovary syndrome and its relation to gestational diabetes*. *Hum Reprod*. 2015 Jun;30(6):1447-1453. doi:10.1093/humrep/dev072.

31. Sim KA, Partridge SR, Sainsbury A. *Does weight loss in overweight or obese women improve fertility treatment outcomes? A systematic review*. *Obes Rev*. 2014 Oct;15(10):839-850.

doi:10.1111/obr.12217.

32. Tremellen K, Wilkinson D, Savulescu J. *Should obese women's access to assisted fertility treatment be limited? A scientific and ethical analysis*. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2017 Oct;57(5):569-574. doi:10.1111/ajo.12600.

33. DaŹŹŹ Dilbaz B. *Impact of obesity on infertility in women*. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2015 Jun 1;16(2):111-117. doi:10.5152/jtgga.2015.15232.

34. Santoro N, Lasley B, McConnell D, 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*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2622-2631. doi:10.1210/jc.2003-031578.

35. Gorbatenko NV, Bezhenar VF, Fishman MB. *Obesity and reproductive health of women*. *Obesity and metabolism*. 2017;14(1):3-8. doi:10.14341/omet201713-8. (in Russian).

36. Best D, Avenell A, Bhattacharya S. *How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence*. *Hum Reprod Update*. 2017 Nov 1;23(6):681-705. doi:10.1093/humupd/dmx027.

37. Paulson M, Sahlin L, Hirschberg AL. *progesterone receptors and proliferation of the endometrium in obese women with polycystic ovary syndrome - a lifestyle intervention study*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Apr 1;102(4):1244-1253. doi:10.1210/jc.2016-3155.

38. Pashkovska NV, Pankiv VI, Pashkovska OV. *Obesity and Alzheimer's disease*. *MiŹnarodnij endokrinologiĉnij Źurnal*. 2020;16(1):3-9. doi:10.22141/2224-0721.16.1.2020.199121. (in Ukrainian).

39. Payenok OS, Payenok AV, Pankiv IV, Kostiv MO. *Changes in lipid peroxidation and antioxidant activity in pregnant women and women in labour with diffuse toxic goiter*. *World of Medicine and Biology*. 2019;2(68):85-91. doi:10.26724/2079-8334-2019-2-68-85-91. (in Ukrainian).

40. Semenyna GB, Pankiv VI, Pashkovska NV, Korytko OO, Pankiv IV. *Ovarial factors in the pathogenesis of chronic anovulation in polycystic ovary syndrome*. *Problems of Endocrine Pathology*. 2020;71(1):65-71. doi:10.21856/j-PEP.2020.1.09. (in Ukrainian).

Отримано/Received 15.09.2021

Рецензовано/Revised 11.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.11.2021 ■

Information about author

Oleksandr Payenok, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: alex.payenok@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-8517-7424.

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

O.S. Payenok

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Influence of overweight and obesity on the development of reproductive disorders in women

Abstract. Obesity remains a serious health problem in all countries due to its prevalence and the development of significant health consequences associated with high morbidity and mortality. According to the World Health Organization, over 1.5 billion adults in the modern world are overweight. According to domestic studies, about 40 % of the population of Ukraine is overweight and 25 % is obese. The literature review focuses on the problem of obesity in the peri- and postmenopausal periods. Because adipose tissue is the site of conversion of bioactive estrogens from androgenic precursors, it could be assumed that obese women should be less likely to develop symptoms of menopausal disorders such as vascular disorders, osteoporosis. Obesity affects ovulation, oocyte maturation, processes in the endometrium, and the process of implantation. Obesity impairs reproductive function not only through the mechanisms of ovulation disorders: reduced fertility is observed in patients with re-

gular ovulatory cycles. Other mechanisms (the complex influence of psychosocial factors; the level of proinflammatory cytokines secreted by adipose tissue is increased in obesity) have not only a direct embryotoxic effect, but also limit the invasion of the trophoblast, disrupting its normal formation. Excessive amounts of pro-inflammatory cytokines lead to local activation of prothrombinase and as a result to thrombosis, trophoblast infarction, its detachment and, ultimately, early miscarriage. The relationship between obesity and reproductive dysfunction has long been proven. At the same time, weight loss is known to improve this function in overweight and obese women. It is especially important that women with this pathology, who visit specialist physicians, receive the necessary recommendations and support aimed at weight loss.

Keywords: obesity; women; reproductive function; leptin; ghrelin; adiponectin