

УДК 616-056.52:615.036.8:618.177:612.397.1
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12902

О. П. Мялюк, Р. О. Сабадишин, М. Р. Демянчук, О. В. Штримайтіс, О. В. Садовник

КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради

БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ ВІД АНОВУЛЯТОРНОГО БЕЗПЛІДДЯ В ПЕРІОД ЛІКУВАННЯ КСЕНІКАЛОМ

Біохімічні показники крові у жінок з ожирінням, які страждають від ановуляторного безпліддя в період лікування ксенікалом

О. П. Мялюк, Р. О. Сабадишин, М. Р. Демянчук,
О. В. Штримайтіс, О. В. Садовник

КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської
обласної ради

Резюме. Ожиріння є поширеною проблемою серед жінок репродуктивного віку. Відомо, що ожиріння негативно впливає на різні види обмінів, багато органів і систем, зокрема на фертильність жінки. Так, жінки репродуктивного віку, які мають ожиріння, можуть зіткнутися з порушенням менструального циклу, патологією ендометрія і безпліддям.

Мета дослідження – визначити зміни біохімічних показників сироватки крові в жінок з ановуляторним безпліддям, які провокує ксенікал.

Матеріали і методи. Обстежено 82 жінки з ожирінням, які звернулися зі скаргами на відсутність вагітності протягом 2 років і більше при наявності регулярного статевого життя без використання методів контрацепції. Пацієнток поділили на дві рівноцінні групи: до першої увійшли 42 жінки, до другої – 40 жінок. Комплексне лікування ожиріння пацієнток першої групи доповнили препаратом «Ксенікал». Проведено лабораторне дослідження на початку експерименту, через 3 і 6 місяців: ліпідного спектра крові, рівня АЛТ, АСТ, СРБ, ТТГ, адипонектину, інсуліну й орального глюкозотолерантного тесту.

Результати. Спостереження за пацієнтками на першому етапі дослідження проводили протягом 6-ти місяців. Через півроку маса тіла у жінок першої групи знизилася в середньому до $(80,5 \pm 0,9)$ кг, у пацієнток другої – до $(94,4 \pm 1,1)$ кг. У першій групі завагітніло 36 пацієнток, у другій – 19. На етапі скринінгу в дослідній, і у контрольній групах були підвищені показники ХС, ХС ЛПНЩ, тригліцеридів та знижені показники ХС ЛПВЩ і адипонектину. Через 6 місяців зафіксовано відмінності в динаміці показників ліпідного обміну. Так, ХС у основній групі знизився на $-0,35 [-0,75; 0,05]$ моль/л, а контрольної – лише на $-0,05 [-0,15; 0,25]$ моль/л ($p=0,027$). Була виявлена статистично значуща відмінність між групами у зниженні атерогенних ЛПНЩ. За півроку дослідження у всіх жінок, які приймали ксенікал, відзначалася нормалізація рівня ХС, зниження вмісту СРБ і підвищення концентрації адипонектину.

Biochemical indices of blood in women suffering from anovulatory infertility during xenical treatment

O. P. Mialiuk, R. O. Sabadyshyn, M. R. Demianchuk,
O. V. Shtrimaitis, O. V. Sadovnyk

Rivne Medical Academy

e-mail: oksankampo@ukr.net

Summary. Obesity is a common problem among women of childbearing age. It is known that obesity negatively affects various types of metabolism, many organs and organ systems, and in particular, a woman's fertility. Thus, obese women of childbearing age may experience menstrual irregularities, endometrial pathology, and infertility.

The aim of the study – to determine changes in serum biochemical parameters in women with Xenical-induced anovulatory infertility.

Materials and Methods. We surveyed 82 obese women who complained of no pregnancy for 2 years or more in the presence of regular sex without the use of contraceptives. Patients were divided into two equal groups: group 1 included 42 women, group 2 – 40 women. Comprehensive treatment of obesity in patients of group 1 was supplemented with the drug Xenical. A laboratory study was performed at the beginning of the experiment, after 3 and 6 months: blood lipid spectrum, ALT, AST, CRP, TSH, adiponectin, insulin, and OGTT.

Results. Follow-up of patients in the first stage of the study was carried out for 6 months. Six months later, body weight in patients of group 1 decreased on average to (80.5 ± 0.9) kg, in patients of group 2 – to (94.4 ± 1.1) kg. In group 1, 36 patients became pregnant, in group 2 – 19. During the screening phase of the laboratory study in the experimental and control groups, elevated levels of cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, and decreased levels of HDL cholesterol and adiponectin. After 6 months, differences in the dynamics of lipid metabolism were recorded. Thus, cholesterol in the main group decreased by $-0.35 [-0.75; 0.05]$ mol/l, and the control only $-0.05 [-0.15; 0.25]$ mol/l ($p = 0.027$). There was a statistically significant difference between the groups in the reduction of atherogenic LDL. In six months of the study, all women who took Xenical showed normalization of cholesterol levels, decreased CRP, and increased adiponectin levels.

Висновки. Ксенікал є ефективним у боротьбі з ожирінням, покращує лабораторні показники крові, особливо позитивно впливає на ліпідний обмін, що в результаті дало можливість завагітніти більшій частині пацієнток, які приймали даний препарат.

Ключові слова: ксенікал; ожиріння; ановуляторне безпліддя.

ВСТУП

Ожиріння є поширеною проблемою серед жінок репродуктивного віку. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, в Сполучених Штатах і в більшості європейських країн 60 % жінок мають надмірну масу тіла (ІМТ дорівнює або перевищує 25 кг/м²), 30 % страждають від ожиріння (ІМТ вище 30 кг/м²). Проблема ожиріння зачіпає більше 20 % жінок репродуктивного віку [1].

Відомо, що ожиріння негативно впливає на різні види обмінів, багато органів і системи, зокрема на фертильність жінки. Так, жінки репродуктивного віку, які мають ожиріння, можуть зіткнутися з порушенням менструального циклу, патологією ендометрія і безпліддям [2].

Жировий обмін у вагітних зазнає суттєвих змін. Посилюються окисні процеси, підвищується витрата холестерину в надниркових залозах і плаценті, що пов'язано з синтезом стероїдних гормонів і продукцією кальцитріолу в нирках. Це призводить до компенсаторної транзитornoї гіперхолестеринемії. У крові збільшується кількість загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Рівень холестерину високої щільності (ЛПВЩ) практично не змінюється [3]. Жирова тканина прирівнюється до ендокринних органів, що відіграє важливу роль у регуляції багатьох фізіологічних процесів, таких, як репродукція, імунна відповідь, метаболізм глюкози і ліпідів, шляхом секреції різних біоактивних цитокінів, званих адипокінами. Нормальний рівень адипокінів має вирішальне значення для підтримки цілості осі гіпоталамус-гіпофіз-гонади, а також для регулювання овуляторних процесів, успішної імплантації ембріонів і в цілому фізіологічним перебігом вагітності [4].

Збільшення маси тіла тягне за собою зміну рівня статевих гормонів. Відомо, що жирова тканина здатна накопичувати статеві стероїдні гормони, що призводить до збільшення стероїдного пулу в жінок з ожирінням [5]. У цілому це призводить до стану «відносного функціонального гіперандрогенізму», яке може впливати на функцію яєчників, сприяючи розвитку безпліддя при ожирінні.

Ожиріння впливає на функцію яєчників за допомогою гіперінсулінемії, гіперандрогенії і гіпосоматотропізму [3, 4]. Дослідження на людях і тваринах

Conclusions. Xenical is effective in the fight against obesity, improves laboratory blood tests, has a particularly positive effect on lipid metabolism, which resulted in the possibility of pregnancy in most patients who took this drug.

Key words: Xenical; obesity; anovulatory infertility.

показують, що ожиріння може і напряду впливає на яйцеклітину, погіршуючи її якість. Так, при порівнянні невдало запліднених ооцитів пацієнток із тяжким ожирінням і з нормальною масою, було встановлено, що у жінок з ожирінням значно вище поширеність «безладних мейотичних веретен з невірними хромосомами» [6]. Один із запропонованих механізмів, що лежать в основі зміни якості ооцитів у жінок з ожирінням, полягає в зміні активності мітохондрій, які фактично виконують численні регуляторні функції під час дозрівання ооцитів, запліднення, преімплантації і нормального розвитку ембріонів [5]. Крім того, негативний вплив на якість яйцеклітини може надавати ліпотоксичність, що виникає при надмірному надходженні вільних жирних кислот (ВЖК) з раціону. ВЖК зберігаються в адипоцитах у вигляді тригліцеридів. Однак при тривалому надходженні їх з їжею, вони накопичуються і в інших тканинах, надаючи токсичну дію, відомою як ліпотоксичність. Високий рівень ВЖК у жінок з ожирінням призводить до ушкодження й апоптозу клітин, у тому числі і ооцитів, за рахунок мітохондріального стресу і стресу ендоплазматичного ретикулуму, внаслідок збільшення кількості активних форм кисню [7]. Цей ефект тісно пов'язаний з хронічним запаленням, що підтверджується підвищеними рівнями циркулюючого С-реактивного білка, лактату і тригліцеридів у фолікулярній рідині й підвищеною експресією генів оксидативного стресу [4].

Разом з тим, зниження маси тіла у жінок з ожирінням і безпліддям є необхідним для відновлення овуляції, поліпшення частоти спонтанної вагітності й зменшення частоти викиднів. У недавньому дослідженні було встановлено, що зниження маси на 6,9 % від початкової маси тіла досить для підвищення частоти вагітності [8]. Більш ранні дані свідчать про те, що втрата маси, що дорівнює 5–10 % від маси тіла, може значно поліпшити коефіцієнт фертильності [4].

Метою дослідження було визначити зміни біохімічних показників сироватки крові в жінок з ановуляторним безпліддям, які провокує ксенікал.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проводилося у КНП «Пологовий будинок» Рівненської міської ради. Під наглядом

перебували 82 жінки, які звернулися у відділення центру планування сім'ї зі скаргами на відсутність вагітності протягом 2 років і більше при наявності регулярного статевого життя без використання методів контрацепції. Трубно-перитонеальний фактор безпліддя був виключений і встановлена фертильність статевго партнера. Жінок включили у дослідження після підтвердження ановуляторного фактора безпліддя та ожиріння. Виключенням з дослідження була наявність цукрового діабету 1 і 2 типів.

Пацієнок поділили на дві рівноцінні групи: до першої увійшли 42 жінки, середня маса тіла яких склала $(107,3 \pm 1,4)$ кг, до другої контрольної групи – 40 жінок із середньою масою тіла $(110,2 \pm 0,7)$ кг. Пацієнтки обох груп були ретельно обстежені, кожній був складений гіпокалорійний раціон харчування і підібрані оптимальні фізичні навантаження. На підставі проведеного до початку спостереження дослідження усім жінкам були роз'яснені причини відсутності вагітності (хронічна ановуляція, що виникла в результаті порушення харчової поведінки). Комплексне лікування ожиріння пацієнок першої групи було доповнено препаратом «Ксенікал» (по 120 мг з кожним основним споживання їжі).

Забір венозної крові проводили в ранкові години, натще, після 12-годинної перерви від споживання їжі. На етапі скринінгу всім жінкам проведено стандартний глюкозотолерантний тест з 75 г глюкози з визначенням рівня глюкози на 0 і 120 хв, біохімічний аналіз крові з визначенням ліпідного спектра крові (загальний холестерин, тригліцериди, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ), гормональний аналіз крові для визначення рівня ТТГ. Проводився забір крові для визначення рівня АЛТ, АСТ, СРБ, адипонектину. Визначено рівень інсуліну із замороженої сироватки крові, взятої при проведенні ОГТТ. Для оцінки безпеки й ефективності лікування через 3 місяці повторно проводилося біохімічне дослідження (АЛТ, АСТ, ліпідний спектр, глюкоза крові). Через 6 місяців після завершення фази активного лікування проведено повне обстеження пацієнок, що включало біохімічне, гормональне дослідження і проведення ОГТТ з визначенням інсуліну на 0 і 120 хв тесту. Після завершення дослідження всім пацієнткам проведено біохімічний аналіз крові (загальний холестерин, тригліцериди, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, АЛТ, АСТ, СРБ, глюкоза) і визначено рівень адипонектину.

Для статистичного аналізу був використаний пакет прикладних статистичних програм IBM SPSS Statistics (версії 18.0), SPSS Inc., Chicago, IL, USA. Всі порівняння проводилися як двосторонні, з критичним рівнем значущості відмінностей (для визнання нульової гіпотези помилковою) рівним 0,05. Для оцінки показників ефективності виконано порівняльний аналіз головної змінної між двома

групами до початку дослідження і на 3 та 6 місяці лікування, використовуючи t-тест Стюдента з підтвердженням результатів параметричного тесту ранговим критерієм Вілкоксона.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Спостереження за пацієнтками на першому етапі дослідження проводилося протягом 6-ти місяців. Через півроку маса тіла у пацієнок першої групи знизилася в середньому до $(80,5 \pm 0,9)$ кг, у пацієнок другої групи – до $(94,4 \pm 1,1)$ кг. Протягом 6-ти місяців спонтанна вагітність настала у 6 пацієнок першої та в 1 – другої групи. У першій групі після підтвердження наявності вагітності ксенікал скасовували та спостерігали за пацієнтками, коригуючи харчування та фізичні навантаження відповідно до стану. Після закінчення етапу зниження маси тіла (6 місяців спостереження) пацієнткам обох груп було запропоновано подальше спостереження на фоні малокалорійного харчування, фізичних навантажень із включенням препарату для стимуляції овуляції (кломіфену в дозі 100 мг на добу), який застосовували протягом 6 менструальних циклів з 5-го по 9-й дні циклу. Із 42 пацієнок першої групи вагітність настала у 28. Зі 40 пацієнок другої групи вагітність зафіксована у 18 жінок.

На етапі скринінгу при лабораторному дослідженні групи не розрізнялися за величиною показників (табл. 1). Проте варто зазначити, що і в дослідній, і у контрольній групах були підвищені показники загального холестерину, ХС ЛПНЩ, тригліцеридів та знижені показники ХС ЛПВЩ і адипонектину, що пояснюється наявністю у пацієнтів ожиріння.

Через 3 місяці в основній та контрольній групах відзначалося покращення лабораторних показників, але зміни були статистично незначні. Відсутність значних відмінностей при порівнянні основної та контрольної груп більшою мірою зумовлено суттєвою дисперсією показників ефективності у популяції дослідження, ніж відсутністю клінічно значимого ефекту. У зв'язку з цим, через 6 місяців дослідження була проведена оцінка динаміки показників ефективності на фоні терапії у групах дослідження. Статистично значимих відмінностей між основною та контрольною групою за динамікою показників вуглеводного обміну та печінкових трансаміназ не виявлено. Разом з тим, були відмінності в динаміці показників ліпідного обміну. Так, ХС у основній групі знизився на $-0,35 [-0,75; 0,05]$ моль/л, а контрольної – лише на $-0,05 [-0,15; 0,25]$ моль/л ($p=0,027$). Була виявлена статистично значуща відмінність між групами у зниженні атерогенних ЛПНЩ (табл. 2).

За 6 місяців терапії у всіх жінок, які приймали ксенікал, відзначалася нормалізація рівня ХС, що зумовлено не лише зниженням маси, а й властивістю препарату зменшувати всмоктування холесте-

Таблиця 1. Лабораторні показники до початку терапії

Лабораторний показник	Дослідна група (n=42)	Контрольна група (n=40)	Значимість відмінностей, p*
Інсулін 0 хв, мкОд/мл	27,04±11,22	26,22±11,02	0,959
Інсулін 120 хв, мкОд/мл	114,71±112,65	100,20±94,31	0,922
ХС, ммоль/л	5,88±1,10	5,48±0,80	0,769
ЛПНЩ, ммоль/л	3,85±0,81	3,98±0,89	0,914
ЛПВЩ, ммоль/л	0,82±0,14	0,76±0,17	0,786
Тригліцериди, ммоль/л	1,81±0,26	1,67±0,20	0,649
ТТГ, мкОд/мл	3,49±1,31	3,29±1,28	0,913
Адипонектин, мкг/мл	4,66±1,04	4,97±1,03	0,833
Глюкоза 0 хв, ммоль/л	5,19±0,57	5,13±0,41	0,932
Глюкоза 120 хв, ммоль/л	7,07±1,80	6,91±1,46	0,945
АЛТ, Од/л	26,20±5,80	22,65±6,80	0,692
АСТ, Од/л	27,70±8,27	24,85±7,81	0,803
СРБ, мг/л	7,18±2,67	7,57±1,81	0,904

Примітка. У всіх випадках групи не відрізнялися між собою (рівень значущості відмінностей, $p > 0,05$, t-критерій Стьюдента).

Таблиця 2. Динаміка лабораторних показників через 6 місяців

Лабораторний показник	Дослідна група (n=42)	Контрольна група (n=40)	Значимість відмінностей, p**
ХС, ммоль/л	-0,35 [-0,75; 0,05]	-0,05 [-0,15; 0,25]	0,027**
ЛПНЩ, ммоль/л	-0,33 [-0,75; 0,26]	0,22 [-0,19; 0,31]	0,028**
ЛПВЩ, ммоль/л	0,07 [-0,20; 0,17]	0,08 [-0,14; 0,20]	0,505
Тригліцериди, ммоль/л	-0,25 [-0,75; 0,15]	-0,30 [-0,70; 0,20]	0,961
Адипонектин, мкг/мл	1,19 [-0,52; 1,34]	0,22 [-0,54; 0,33]	0,0038**
Глюкоза 0 хв, ммоль/л	-0,20 [-0,60; 0,10]	-0,20 [-0,50; 0,20]	0,761
Глюкоза 120 хв, ммоль/л	-0,80 [-1,70; 1,10]	-0,85 [-2,60; 0,70]	0,410
АЛТ, Од/л	-3,30 [-7,75; 1,55]	-2,20 [-8,80; 0,90]	0,577
АСТ, Од/л	-4,55 [-7,60; -0,80]	-4,15 [-6,8; -0,60]	0,792
СРБ, мг/л	-3,19 [-1,52; 0,34]	-0,29 [-1,75; 0,26]	0,033**

Примітка. Для тестування нульової гіпотези про відсутність відмінностей між групами дослідження використано непараметричний критерій Манна – Уїтні для незалежних вибірок.

рину в просвіті кишечника. Цікавим виявилось зниження вмісту СРБ, що є статистично достовірним. Ожиріння супроводжується системним хронічним запаленням у зв'язку зі здатністю адипоцитів та макрофагів жирової тканини продукувати цілий ряд прозапальних цитокінів і зниження рівня СРБ можна пояснити лише позитивним ефектом фармакотерапії ксенікалом. Згідно з даними світових науковців, при лікуванні ожиріння – зниженні маси тіла, відбувається зростання рівня адипонектину, що простежувалось у нашому дослідженні й виявилось статистично достовірним [5].

ВИСНОВКИ

Згідно з нашим дослідженням, ксенікал є ефективним у боротьбі з ожирінням, покращує лабораторні показники крові, особливо позитивно впливає на ліпідний обмін, що в результаті дало можливість завагітніти більшій частині пацієнтів, які приймали даний препарат. Результати проведеного спостереження ще раз продемонстрували безпосередній зв'язок порушень репродуктивної функції із надмірною масою тіла та ожирінням й підтвердили дані про те, що лікування ожиріння є першим та необхідним етапом у терапії порушень репродуктивної системи.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Broughton D. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact / D. Broughton, K. Moley // *Fertil Steril.* – 2017. – No. 107 (4). – P. 840–847. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.017.
2. Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: cohort study of 1.2 million singletons / M. Persson, S. Cnattingius, E. Villamor [et al.] // *BMJ.* – 2017. – j2563. DOI: 10.1136/bmj.j2563.
3. The complex relationship between obesity and the somatotropic axis: The long and winding road / S. Savastano, C. Di Somma, L. Barrea, A. Colao // *Growth Hormone & IGF Research.* – 2014. – No. 24 (6). – P. 221–226. DOI: 10.1016/j.ghir.2014.09.002.
4. Obesity as disruptor of the female fertility / E. Silvestris, G. de Pergola, R. Rosania, G. Loverro // *Reproductive Biology and Endocrinology.* – 2018. – No. 16 (1). – P. 200–223. DOI: 10.1186/s12958-018-0336-z.

5. Female infertility: which role for obesity? / A. Gambineri, D. Laudisio, C. Marocco, S. Radellini, A. Colao, S. Savastano // *Int. J. Obes. Suppl.* – 2019. – No. 9 (1). – P. 65–72. DOI: 10.1038/s41367-019-0009-1.
6. The association between severe obesity and characteristics of failed fertilized oocytes / R. Machtinger, C. Combelles, S. Missmer, K. Correia, J. Fox, C. Racowsky // *Human Reproduction.* – 2012. – No. 27 (11). – P. 3198–3207. DOI: 10.1093/humrep/des308.
7. Broughton D. A Focused Look at Obesity and the Preimplantation Trophoblast / D. Broughton, E. Jungheim // *Semin. Reprod. Med.* – 2015. – No. 34 (01). – P. 005–010. DOI: 10.1055/s-0035-1570032.
8. Weight loss improves reproductive outcomes in obese women undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial / K. Sim, G. Dezarnaulds, G. Denyer, M. Skilton, I. Caterson // *Clin. Obes.* – 2014. – No. 4 (2). – P. 61–68. DOI: 10.1111/cob.12048.

REFERENCES

1. Broughton D, Moley K. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril.* 2017;107(4): 840-47. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.017.
2. Persson M, Cnattingius S, Villamor E et al. Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: cohort study of 1.2 million singletons. *BMJ.* 2017;j2563. DOI: 10.1136/bmj.j2563.
3. Savastano S, Di Somma C, Barrea L, Colao A. The complex relationship between obesity and the somatotropic axis: The long and winding road. *Growth Hormone & IGF Research.* 2014;24(6): 221-6. DOI: 10.1016/j.ghir.2014.09.002.
4. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2018;16(1). DOI: 10.1186/s12958-018-0336-z.

5. Gambineri A, Laudisio D, Marocco C, Radellini S, Colao A, Savastano S. Female infertility: which role for obesity?. *Int J Obes Suppl.* 2019;9(1): 65-72. DOI: 10.1038/s41367-019-0009-1.
6. Machtinger R, Combelles C, Missmer S, Correia K, Fox J, Racowsky C. The association between severe obesity and characteristics of failed fertilized oocytes. *Human Reproduction.* 2012;27(11): 3198-207. DOI: 10.1093/humrep/des308.
7. Broughton D, Jungheim E. A Focused Look at Obesity and the Preimplantation Trophoblast. *Semin Reprod Med.* 2015;34(01): 005-010. DOI: 10.1055/s-0035-1570032.
8. Sim K, Dezarnaulds G, Denyer G, Skilton M, Caterson I. Weight loss improves reproductive outcomes in obese women undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial. *Clin Obes.* 2014;4(2): 61-8. DOI: 10.1111/cob.12048.