

УДК 577.171.4

DOI: 10.24959/ubphj.17.90

А. Л. ЗАГАЙКО, Д. В. ЛИТКІН

Національний фармацевтичний університет

ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ ПРИ ОЖИРІННІ

Актуальність. Сучасна епідеміологічна ситуація стосовно захворюваності на ожиріння є досить несприятливою: розповсюдженість цієї хвороби досягла критичних значень та продовжує експоненціальне зростання серед населення багатьох країн світу незалежно від індексу рівня життя та економічного розвитку. Збільшення жирової маси тіла корелює з розвитком інсулінорезистентності, метаболічного синдрому, кардіоваскулярних патологій та розладами ендокринної системи, при яких у крові і тканинах пацієнта порушується співвідношення гормонів, у тому числі й статевих.

Мета роботи. Огляд присвячений аналізу літературних даних щодо зв'язку між розвитком ожиріння та порушенням гомеостазу статевих гормонів.

Результати та їх обговорення. Згідно з сучасними уявленнями одним з головних факторів, що впливає на загальну продукцію стероїдних гормонів та на їх співвідношення в організмі при ожирінні, є активація метаболізму стероїдів в адипоцитах та стромальних жирових клітинах. Ще одним фактором виступає зміна концентрації статевого гормон-зв'язуючого глобуліну при зростанні індексу маси тіла, який в нормі підтримує баланс між вільними та зв'язаними фракціями естрогенів та андрогенів.

Висновки. У пацієнтів з ожирінням принципово змінюється естрогенний та андрогенний гормональний статус відносно вікових та статевих норм метаболізму відповідних гормонів.

Ключові слова: андрогени; естрогени; ожиріння

A. L. Zagayko, D. V. Lytkin

Disorders of the sex hormones metabolism in obesity

Topicality. Modern epidemiological situation related to the incidence of obesity, is rather unfavorable: the prevalence of the disease has reached critical values and continues the exponential growth in the population of many countries around the world, regardless of their index of living standards and economic advancement. Increased body fat mass is correlated with the development of insulin resistance, metabolic syndrome, cardiovascular pathologies and disorders of the endocrine system, it is violated the patient's blood and tissues hormones ratio (including sex hormones).

Aim. To analyzed the published data on the correlation between obesity and the abnormality of sex hormones homeostasis.

Results and discussion. According to modern concepts, one of the main factors influencing the total steroid hormones production and their ratio in the organism in obesity is the activation of steroid metabolism in adipocytes and stromal fat cells. The concentration change of sex hormone-binding globulin bonds sex hormones with body mass index, which normally maintains a balance between free and bound fractions of estrogens and androgens.

Conclusions. Estrogen and androgen hormonal status change fundamentally according to age and gender norms of hormones metabolism in the patients with obesity.

Key words: androgens; estrogens; obesity

А. Л. Загайко, Д. В. Лыткин

Нарушение обмена половых гормонов при ожирении

Актуальность. Современная эпидемиологическая ситуация относительно заболеваемости ожирением является довольно неблагоприятной: распространенность этой болезни достигла критических значений и продолжает экспоненциальный рост среди населения многих стран мира независимо от индекса уровня жизни и экономического развития. Увеличение жировой массы тела коррелирует с развитием инсулинорезистентности, метаболіческого синдрома, кардиоваскулярных патологий и нарушений эндокринной системы, при которых в крови и тканях пациента нарушается соотношение гормонов, в том числе и половых.

Цель работы. Обзор посвящен анализу литературных данных о взаимосвязи между развитием ожирения и нарушением гомеостаза половых гормонов.

Результаты и их обсуждение. Согласно современным представлениям, одним из главных факторов, влияющих на общую продукцию стероидных гормонов и на их соотношение в организме при ожирении, является активация метаболізма стероидов в адипоцитах и стромальных жировых клетках. Еще одним фактором выступает изменение концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, при росте индекса массы тела, который в норме поддерживает баланс между свободными и связанными фракциями эстрогенов и андрогенов.

Выводы. У пациентов с ожирением принципиально изменяется эстрогенный и андрогенный гормональный статус относительно возрастных и половых норм метаболізма соответствующих гормонов.

Ключевые слова: андрогены; эстрогены; ожирение

Статистичний аналіз бази даних Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо епідеміологічних досліджень зайвої ваги у населення у всьому світі свідчить, що надмірний індекс маси тіла істотно збільшує ризик смертності від ішемічної хвороби серця, ішемічного інсульту, раку молочної залози, товстої кишки, передміхурової залози, ендометрію, нирок і жовчного міхура [1, 2]. Показники смертності та ризику супутніх захворювань зростають зі збільшенням ступеня надлишкової маси тіла (ІМТ). При значенні індексу маси тіла 30 кг/м² або більше здоров'ю та життєдіяльності пацієнта починає загрозувати справжня небезпека, яка потребує негайної лікарської допомоги [2, 3]. Дані найкрупнішого мета-аналізу показали, що за останні 4 десятиліття кількість пацієнтів з надмірним індексом маси тіла значно зросла, і на останній момент дослідження підраховувалося, що серед 39 % чоловік та 40 % жінок старше 18 років мають надлишкову вагу (ІМТ \geq 25 кг/м²), а на ожиріння (ІМТ \geq 30 кг/м²) страждають 11 % та 15 % повнолітніх чоловіків та жінок відповідно [2]. Таким чином, більше 2 мільярдів дорослих людей в усьому світі мають надлишкову вагу, з яких більше половини мільярда страждають на ожиріння. За даними локальних епідеміологічних досліджень ожиріння продовжує й подальше розповсюджуватися серед населення багатьох країн [1, 2, 3].

Ожиріння є самостійним хронічним патологічним процесом порушення обміну речовин з відкладенням жиру в підшкірній клітковині, сальнику та інших тканинах організму. З іншого боку, ожиріння є фактором ризику розвитку таких захворювань, як цукровий діабет 2 типу, гіпертонічна хвороба, інсульт, атеросклероз, неалкогольний стеатоз печінки, деякі злоякісні новоутворення тощо. Ожиріння характеризується над-нормально високими показниками індексу маси тіла (ІМТ) і відношенням об'єму талії до об'єму стегон та супроводжується рядом патологічних проявів, таких як інсулінорезистентність, гіпертриацилгліцеролемія, підвищений кров'яний тиск, порушення водно-сольового обміну та, насамперед, порушеннями в діяльності ендокринної системи, оскільки жирова тканина є ендокринно активним органом [1, 3].

У більшості випадків ендокринні розлади при ожирінні, в першу чергу, пов'язані з порушенням гомеостазу андрогенів, естрогенів та статевих гормонів зв'язуючого глобуліну, глюкокортикостероїдів, глюкози та інсуліну, гонадотропінів і пролактину. Саме на тлі розладів регуляції статевих гормонів у пацієнтів з ожирінням часто виникають коморбідні патологічні стани, пов'язані з дисфункцією статевих систем. Слід зазначити, що гормональні порушення при ожирінні можуть бути вторинними, які приходять у норму при зниженні ваги шляхом дієти та фізичних тренувань, або первинними, які є саме фактором розвитку ожиріння та потребують серйозних терапевтичних заходів [4, 5, 6].

Важливим критерієм при оцінці характеру тяжкості патологічних процесів, які корелюють з ожи-

рінням, та подальшого прогнозу є розподіл жирової тканини. Абдомінально-вісцеральне є типом ожиріння з найменш сприятливим прогнозом та одним із складових компонентів таких мультифакторних захворювань, як цукровий діабет 2-го типу, метаболічний синдром, генералізований атеросклероз судин [3]. Статеві гормони – естрогени та андрогени відіграють регуляторну роль у локалізації розподілу жиру в організмі. Для чоловіків репродуктивного віку найбільш характерний андройдний (абдомінальний) тип відкладення зайвої жирової маси в організмі – особливістю цього типу є накопичення жиру в верхній області тіла. Абдомінальний тип ожиріння проявляється при високому показнику співвідношення андрогенів до естрогенів. У жінок у пременопаузному віці найчастіше зустрічається гіноїдний тип ожиріння, при якому жир накопичується у нижній ділянці тіла: на стегнах, сідницях і в нижній частині живота. Цей тип ожиріння характеризується низьким рівнем співвідношення андрогенів до естрогенів та асоціюється із захворюваннями хребта, суглобів та вен нижніх кінцівок. У пацієнтів обох статей з ожирінням термінальних стадій часто спостерігається змішаний розподіл жиру в організмі, що пов'язано зі значними розладами гормональної регуляції ліполізу та ліпогенезу. Крім того, значна частина жиру у представників цієї групи пацієнтів локалізується навколо внутрішніх органів (вісцеральне ожиріння), що також є фактором, асоційованим з інсулінорезистентністю, цукровим діабетом 2-го типу та метаболічним синдромом [1, 6, 7].

Крім того, має значення характер росту жирової тканини. У дорослої здорової людини адипоцити майже не проліферують, а маса жирової тканини збільшується шляхом їх гіпертрофії. Але на тлі термінальних стадій ожиріння, коли жирові клітини досягають порогу збільшення свого обсягу та втрачають здатність до подальшого запасання поживних речовин, на фоні гіпертрофії клітин жирової тканини розвивається ще й гіперплазія [8].

Є дані щодо кореляції активності периферичної ароматази зі збільшенням кількості адипоцитів та стромальних клітин жирової тканини [9]. Важливу роль у поясненні цього явища відіграє конверсія андрогенів в естрогени в жировій тканині шляхом ароматизації. Естрогени не є пасивними побічними продуктами ожиріння, вони можуть сприяти ростовій стимуляції жирової тканини: естрадіол, навіть у порогових фізіологічних концентраціях, здатен індукувати реплікацію і проліферацію попередників адипоцитів [8, 9].

Зі збільшенням віку відзначається підвищення здатності позагонадних тканин синтезувати естрогени. Ожиріння асоційоване зі збільшенням продукції естрогену як у жінок, так і в чоловіків різного віку. Джерелом синтезу естрогенів виступає екстрагонадний андростендіон, продукція якого збільшується в декілька разів пропорційно до стадії ожиріння. При важкому ступені ожиріння саме андростендіон є ос-

новним субстратом для синтезу естрогенів жировою тканиною. Важливо, що підвищення ступеня конверсії андростендіону в естрон при ожирінні відбувається через збільшення кількості жирових клітин, а не через зміну специфічної активності ферменту [6, 10].

Крім того, при ожирінні виникає порушення в периферійному метаболізмі естрогенів: з одного боку, посилюється активність 16- α -гідроксилази – це призводить до збільшення частки естріолу серед метаболітів естрогенів, який і сам має високу естрогенну активність, а з іншого боку, пригнічується екскреція катехол-естрогенів (продуктів гідроксилювання естрогенів за С-2 положенням), які є низькоактивними метаболітами, але все одно здатні стимулювати естрогенові рецептори [11]. Вищезазначений патологічний механізм також має значення в розвитку функціональної гіперестрогенії, яка часто спостерігається у пацієнтів з ожирінням.

Ще одним важливим показником у характеристиці гормонального статусу пацієнтів з ожирінням є вміст статевих гормон-зв'язуючого глобуліну (СГЗГ). Цей глікопротеїн зв'язує та транспортує статеві стероїди по кров'яному руслу в неактивній формі, завдяки чому в нормі фракція вільних функціонально активних андрогенів та естрогенів у плазмі не перевищує 2 % від загального пулу. Плазмова концентрація СГЗГ і його продукція в печінці корелюють з індексом маси тіла та з відношенням естрогенів до андрогенів. Зниження рівня СГЗГ призводить до підвищення рівня вільних фракцій статевих гормонів, разом з цим змінюється й швидкість метаболізму стероїдів [12].

СГЗГ має різну афінність до різних стероїдів, тому зміна його концентрації нерівномірно впливає на різні фракції статевих гормонів. Спорідненість СГЗГ більш виражена у відношенні тестостерону, ніж естрадіолу, тому при зниженні рівня цього транспортера, в першу чергу, зростає концентрація вільного естрадіолу, що призводить до посилення гормонального впливу на таргетні до естрогенів тканини [13, 14].

Статеві гормони здатні зворотно регулювати рівень СГЗГ в плазмі крові. Андрогени спроможні знижувати рівні циркулюючого СГЗГ, естрогени, навпаки, збільшують продукцію СГЗГ та ряду інших транспортних білків у печінці. Однак, ендogenous дози естрогенів, які можуть привести до значного та швидкого збільшення вмісту СГЗГ, мають бути досить високими, наприклад, при вагітності або овуляції. Вживання екзогенних естрогенів при замісній гормональній терапії або в складі комбінованих оральних контрацептивів також здатне значно збільшити плазмовий рівень СГЗГ. Таким чином, у здорових жінок репродуктивного віку в нормі концентрація СГЗГ істотно більша, ніж у чоловіків [14]. Проте вміст цього глобуліну чутливий до відношення рівнів циркулюючих статевих стероїдів протягом всього життя, а його концентрація в крові може змінюватися на різних етапах онтогенезу. У дітей в препубертатному періоді немає статевих відмінностей в плазмовому рівні СГЗГ. В пубертаті у чоловіків у зв'язку з підвищенням продукції андро-

генів починає сильно знижуватися концентрація СГЗГ, у жінок в пубертаті цей показник теж знижується, але не так помітно. Після 50-55 років у чоловіків відбувається зниження рівня загального тестостерону, а це в свою чергу призводить до деякого підвищення рівня СГЗГ в плазмі. У жінок в постменопаузному періоді в більшості випадків не спостерігається значних змін концентрації цього транспортера [12, 14].

При ожирінні кількість циркулюючих у крові молекул СГЗГ та його печінкова продукція сильно зменшуються у всіх пацієнтів незалежно від статі та віку. Зниження рівня циркулюючого СГЗГ призводить до збільшення вільних фракцій естрадіолу, тестостерону та інших статевих стероїдів. Оскільки андрогени зв'язуються з СГЗГ з більшою афінністю, ніж естрогени, то по мірі зниження кількості цього білка посилюється вплив вільного естрадіолу на чутливі тканини, в тому числі і на печінку. Однак, як вже зазначалося, кількість естрадіолу, яка може кардинально збільшити продукцію СГЗГ в печінці, має бути надфізіологічною. До того ж за умов гіперандрогенемії і гіперестрогенемії, викликаних ожирінням, тестостерон спричиняє більш виражений ефект пригнічення продукції СГЗГ, ніж естрадіол стимулює його синтез. Зворотна регуляція полягає в тому, що за умов зниження рівня статевих гормон-зв'язуючого глобуліну зростає швидкість метаболізму естрадіолу та тестостерону, а також збільшується швидкість конверсії тестостерону в андростендіон та дигідротестостерон [13, 14].

Клінічні дослідження показують, що рівень СГЗГ в плазмі крові пацієнтів з ожирінням відновлюється після втрати ваги, а ступінь збільшення рівня цього білка пропорційно корелює з кількістю втрачених кілограмів. Також при втраті ваги та відновленні рівня СГЗГ помічалася часткова нормалізація співвідношення різних фракцій андрогенів та естрогенів [4, 13].

В більшості випадків синтез тестостерону на тлі ожиріння залишається незмінним. Проте кліренс андрогенів безпосередньо залежить від частки незв'язаних циркулюючих стероїдів, тобто зниження рівня СГЗГ призводить до прискорення екскреції тестостерону і, як наслідок, до зниження у деяких випадках рівня циркулюючого тестостерону в крові хворих на ожиріння [5].

Незважаючи на деякі загальні риси змін метаболізму гормонів у хворих на ожиріння, нюанси перебігу цього патологічного процесу залежать від статі і вікової категорії пацієнта.

У більшості випадків у чоловіків, у яких не було діагностовано захворювань гіпофізу, ожиріння характеризується низьким рівнем циркулюючого тестостерону та дещо зниженим рівнем лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) [15]. Зниження рівня СГЗГ у пацієнтів чоловічої статі, хворих на ожиріння, корелює зі зростанням ІМТ та інсулінорезистентністю, як і у пацієнтів з метаболічним синдромом та цукровим діабетом 2 типу [16, 17]. Внаслідок надлишку жирової тканини у чоловіків з

ожирінням збільшена продукція естрогенів та лептину, які, в свою чергу, негативно впливають на амплітуду та частоту секреції гонадотропін-рилізінг фактора та гонадотропних гормонів (ЛГ та ФСГ). До того ж, у пацієнтів з ожирінням реєструється зниження рівня адипонектину (вміст якого зворотно корелює з інсулінорезистентністю), який також бере участь у регуляції секреції гонадотропних гормонів [18].

Зменшення гонадотропної стимуляції клітин Лейдіга призводить до пригнічення продукції в них тестостерону. Навіть при збереженні нормального функціонування клітин Лейдіга плазмова концентрація тестостерону у чоловіків з ожирінням нижча за норму, оскільки значна частина андрогенів депонується в жировій тканині. Крім цього, зменшення рівня тестостерону та СГЗГ у чоловіків також пов'язане з надмірно високим рівнем ендogenous лептину, що є маркером резистентності рецепторів лептину до їх ліганду [19, 20], що характерно й для метаболічного синдрому.

Такі зміни гормонального профілю у чоловіків з ожирінням у більшості випадків призводять до коморбідизації еректильної дисфункції, вторинного гіпогонадізму, зменшення лібідо та інших патологій статевих системи, які впливають на сексуальну функцію [17].

Було досліджено, що у чоловіків репродуктивного віку (20-49 років), які страждають на ожиріння, ІМТ прямо корелює зі зниженням сироваткового рівня загального тестостерону. До того ж у чоловіків вікової категорії ≥ 40 років було відмічене помітне зниження лютеїнізуючого гормону та СГЗГ на відміну від чоловіків того ж віку з нормальним ІМТ. У тому ж дослідженні було показано, що зниження рівня тестостерону при надмірному ІМТ є головним фактором, асоційованим з виникненням сексуальної дисфункції у чоловіків репродуктивного віку з ожирінням [21].

Клінічні дослідження показали, що у літніх чоловіків віком від 65 років, які страждають на ожиріння, рівень загального тестостерону та СГЗГ був вірогідно знижений у порівнянні з контрольної групою чоловіків того ж віку, але без ожиріння. За цих умов вміст вільного тестостерону знижується більш істотно, ніж загальний рівень гормону. Окрім того, значення загального тестостерону та СГЗГ у чоловіків цієї вікової групи зворотно корелювали з їх індексом маси тіла [22].

Інші дослідження продемонстрували, що проведення операції з бариатричної хірургії у чоловіків з ожирінням та вторинним гіпогонадізмом приводить до підвищення рівня загального тестостерону та СГЗГ через 1 місяць після операції, а також до підвищення вмісту вільного тестостерону через 6 місяців після операції, які до хірургічного втручання знаходилися на аномально низькому рівні. До того ж у цих пацієнтів після операції істотно знижувався рівень лептину та підвищувався рівень адипонектину [23]. Крім того, у пацієнтів чоловічої статі з ожирінням відмічався підвищений вміст естрогенів за рахунок їх позагонадного синтезу в жировій тканині. Але в

більшості клінічних досліджень не було зареєстровано значущого зниження вмісту естрогенів у чоловіків з ожирінням після бариатричної операції. Частково це можна пояснити тим, що навіть після хірургічного лікування ожиріння ІМТ пацієнтів все одно залишався вищим за значення фізіологічної норми. Можливо, комбінація бариатричної хірургії, дієти та фармакологічних препаратів, здатних зменшити синтез естрогенів у жировій тканині (наприклад, інгібіторів ароматази), більш ефективно вплинуть на нормалізацію гормонального балансу при лікуванні пацієнтів чоловічої статі з ожирінням [23, 24, 25].

У жінок з ожирінням разом з порушенням метаболізму статевих гормонів має місце розлад гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової регуляції, що в сумі може стати причиною таких патологічних станів, як овуляторна дисфункція, гормонзалежні злоякісні новоутворення (зокрема естрогензалежний рак молочної залози та рак ендометрія) та синдром полікістозних яєчників. Для характеристики гормонального статусу пацієток з ожирінням дуже важливим фактором є її менопаузний статус, оскільки у жінок вікові зміни гормонального фону носять кардинальний характер [26].

На тлі ожиріння у жінок молодого та середнього віку з нормальною менструальною функцією загальний рівень андрогенів у крові, в т. ч. й тестостерону не збільшується, більше того, він може бути дещо зниженим. На відміну від рівня вільного тестостерону, який значно збільшується та може сягати аномальних для жінок показників (особливо при абдомінально-вісцеральному типі ожиріння у жінок). Така особливість гормонального фону крові пояснюється зниженням концентрації СГЗГ пропорційно збільшенню ІМТ. Жирова тканина здатна депонувати стероїди за рахунок їх високої розчинності в ліпідах, тому загальний пул статевих гормонів в організмі, зокрема андрогенів, у пацієток з ожирінням значно вищий, ніж у людей з нормальною вагою. Крім того, в жировій тканині активно перебігає конверсія андростендіону на естрон та тестостерон ароматазою та 17-бета-гідроксистероїд-дегідрогеназою відповідно, що частково пов'язано зі станами функціональної гіперестрогенії та гіперандрогенії у пацієток з ожирінням [26, 27, 28].

Незважаючи на практичну відсутність змін показника концентрації загальних андрогенів у кров'яному руслі, значно змінюється швидкість їх продукції та екскреції. Зокрема аномально посилюється синтез тестостерону, андростендіону та інших андрогенів в яєчниках та надниркових залозах, разом з цим прискорюється процес їх печінкової кон'югації та екскреції. В першу чергу, збільшення кліренсу цих сполук корелює зі зниженням рівня СГЗГ та вільних для метаболізації андрогенів. Хоча явища гіперпродукції та прискореної екскреції цих гормонів взаємокомпенсуються, все одно вищезазначені процеси спричиняють абдомінальний тип відкладення жиру у жінок. Також збільшення продукції андрогенів у жінок з ожирінням корелює зі зменшенням чутливості тканин тіла до інсуліну [13, 27].

У жінок в пременопаузі з ожирінням також підвищена продукція естрогенів. Особливо збільшується кількість естрогену, утвореного за рахунок ароматизації циркулюючих андрогенів стромальними клітинами жирової тканини, де основним субстратом виступає андростендіон. В меншій кількості відбувається конверсія тестостерону в естрадіол, який, проте, є функціонально активнішим за естрон. Незважаючи на інтенсифікацію периферичної ароматизації при ожирінні, у жінок в пременопаузі не спостерігається значних порушень плазмової концентрації естрогену та естрадіолу. По-перше, за рахунок того, що у жінок пременопаузного віку продукція периферійними тканинами естрогенів маскується в рази більшою яєчникомовою секрецією. А по-друге, більшість естрогенів, що продукуються в жировій тканині, депонуються в ній. Разом з тим концентрація вільного естрадіолу в крові жінок пременопаузного віку підвищується при ожирінні, що корелює зі зниженням вмісту сироваткового СГЗГ [29].

Рівні ЛГ та ФСГ у жінок в пременопаузі з ожирінням та з нормальною вагою майже не відрізняються, але вікові зміни секреції гонадотропних гормонів перед менопаузою раніше починаються у жінок з надмірним ІМТ. Гіперандрогенія, асоційована з ожирінням, може призводити до порушень циркадної секреції пролактину та її гіпоталамічної регуляції [30].

З віком, особливо при втраті менструальної функції, у жінок прогресивно знижується продукція естрогенів та їх попередників, зокрема тестостерону та андростендіону, а периферійна ароматизація поступово починає збільшувати свій імпульс в загальну продукцію естрогенів. Відмічено, що у жінок, які страждають на ожиріння, ці гормональні зміни починають відбуватися на декілька років раніше, ніж у жінок того ж віку з нормальним ІМТ [31, 32].

У жінок з ожирінням у постменопаузному віці рівень загального сироваткового естрогену та естрадіолу позитивно корелює зі ступенем ожиріння та ІМТ. Крім того, при збільшенні ІМТ у літніх жінок помітно знижується концентрація СЗСГ та збільшується фракція вільного естрадіолу. До того ж, активність периферійної ароматази в стромальних клітинах жирової тканини у жінок в постменопаузі позитивно корелює з календарним віком та майже не залежить від рівня гонадотропнів [13, 31].

При частковій корекції ваги у пацієнок постменопаузного віку з ожирінням за допомогою дієти від-

мічалось помірне підвищення сироваткового рівня ФСГ та ЛГ, їх екскреція з сечею також збільшувалась [32, 33].

На відміну від чоловіків та жінок репродуктивного віку ожиріння у дітей більш корелює з низьким рівнем СГЗГ, ніж з рівнем та співвідношенням статевих гормонів безпосередньо [34]. Однак, як і у дорослих, у дітей ожиріння також може призводити до порушень статевої системи. У хлопчиків ожиріння частіше за все асоційоване з гіпоганадізмом та пізнім статевим дозріванням, у дівчаток – з пізнім менархе та розладами менструального циклу.

Слід також враховувати, що у хлопчиків пубертатного віку рівень тестостерону значно вищий за рівень тестостерону хлопчиків препубертатного віку і дівчаток препубертатного та пубертатного віку. Тому у хлопчиків пубертатного віку відбувається помітне зниження рівня тестостерону при ожирінні [35]. У дівчаток препубертатного та раннього пубертатного віку з ожирінням було помічене зниження секреції лютеїнізуючого гормону та базального рівня пролактину, а у дівчат пубертатного віку було підвищене співвідношення рівня лютеїнізуючого гормону до фолікуло-стимулюючого гормону [36]. У хлопчиків з ожирінням відбувається пропорційне зменшення ЛГ та ФСГ. Значущої зміни рівня естрадіолу у дітей обох статей на тлі ожиріння не помічалось.

Клінічні дослідження показують, що всі вищезазначені зміни у дітей з ожирінням корелюють з розвитком інсулінорезистентності та надмірним ІМТ, а зменшення зайвої ваги шляхом дієти та тренування приводило до часткової нормалізації показників вмісту гормонів у сироватці крові [4].

ВИСНОВКИ

Проведений аналіз літературних даних вказує на наявність тісного зв'язку між розвитком ожиріння та порушеннями секреції та функціонування статевих гормонів. Одним з факторів, що спричиняє ці зміни, є активація метаболізму стероїдів у жировій тканині, що спостерігається за її надмірного розростання. Іншим фактором може виступати зміна вмісту СГЗГ, що значної міри визначає співвідношення між рівнем загальних та метаболічно активних статевих стероїдів. Дані зміни залежать як від статі, так і від віку пацієнтів і потребують подальших досліджень як з метою розуміння їх метаболічних проявів і наслідків, так і для розробки ефективних терапевтичних стратегій.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Aronne, L. J. Classification of obesity and assessment of obesity-related health risks / L. J. Aronne // *Obes. Res.* – 2002. – Vol. 10, Issue S12. – P. 105–115. doi: 10.1038/oby.2002.203
2. Overweight and obesity [Internet] // Global Health Observatory (GHO) data. – 2014. – Available at : http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_text/en/.
3. Pi-Sunyer, X. The Medical Risks of Obesity / Xavier Pi-Sunyer // *Postgrad. Med.* – 2009 – Vol. 121 (6). – P. 21–33.
4. Effect of weight reduction on insulin sensitivity, sex hormone-binding globulin, sex hormones and gonadotrophins in obese children / N. H. Birkebeck, A. Lange, P. Holland-Fischer et al. // *Eur. J. of Endocrinol.* – 2010. – Vol. 163, Issue 6. – P. 895–900. doi: 10.1530/eje-10-0538
5. Kirschner, M. A. Obesity, hormones, and cancer / M. A. Kirschner, N. Ertel, G. Schneider // *Cancer Res.* – 1981. – Vol. 41, Issue,9, Pt. 2. – P. 3711–3717.
6. Kokkoris, P. Obesity and endocrine disease / P. Kokkoris, Xavier Pi-Sunyer // *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America.* – 2004. – Vol. 32, Issue 4. – P. 895–914.

7. Abdominal and gynoid fat mass are associated with cardiovascular risk factors in men and women / P. Wiklund, F. Toss, L. Weinehall et al. // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, Issue 11. – P. 4360–4366. doi: 10.1210/jc.2008-0804
8. The biology of white adipocyte proliferation / D. B. Hausman, M. DiGirolamo, T. J. Bartness et al. // *Obes. Rev.* – 2001. – Vol. 2, Issue 4. – P. 239–254. doi: 10.1046/j.1467-789x.2001.00042.x
9. Gender differences in the regulation of P450 aromatase expression and activity in human adipose tissue / P. G. McTernan, A. Anwar, M. C. Eggo et al. // *Intern. J. of Obesity.* – 2000. – Vol. 24, Issue 7. – P. 875–881. doi: 10.1038/sj.ijo.0801254
10. Zahid, H. Inflammation, dysregulated metabolism and aromatase in obesity and breast cancer / H. Zahid, E. R. Simpson, K. A. Brown // *Curr Opin Pharmacol.* – 2016. – Vol. 31. – P. 90–96. doi: 10.1016/j.coph.2016.11.003
11. Schneider, J. Effects of obesity on estradiol metabolism: decreased formation of nonuterotropic metabolites / J. Schneider, H. L. Bradlow, G. Strain // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1983. – Vol. 56, Issue 5. – P. 973–978. doi: 10.1210/jcem-56-5-973
12. The relationship between sex steroids and sex-hormone-binding globulin in plasma in physiological and pathological conditions / S. K. Cunningham, T. Loughlin, M. Culliton, T. J. McKenna // *Annals of Clinical Biochemistry: An International Journal of Biochemistry and Laboratory Medicine.* – 1985. – Vol. 22, Issue 5. – P. 489–497. doi: 10.1177/000456328502200504
13. Modulation of SHBG binding to testosterone and estradiol by sex and morbid obesity / M. Grasa, J. Gulfo, N. Camps et al. // *Eur. J. of Endocrinol.* – 2017. doi: 10.1530/eje-16-0834
14. Selby, C. Sex hormone binding globulin: origin, function and clinical significance / C. Selby // *Annals of Clinical Biochemistry: An International Journal of Biochemistry and Laboratory Medicine.* – 1990. – Vol. 27, Issue 6. – P. 532–541. doi: 10.1177/000456329002700603
15. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men / S. Dhindsa, M. G. Miller, C. L. McWhirter et al. // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 33, Issue 6. – P. 1186–1192. doi: 10.2337/dc09-1649
16. Giagulli, V. A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men / V. A. Giagulli, J. M. Kaufman, A. Vermeulen // *The J. of Clin. Endocrinol. and Metabolism.* – 1994. – Vol. 79, Issue 4. – P. 997–1000. doi: 10.1210/jc.79.4.997
17. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes / C. Wang, G. Jackson, T. H. Jones et al. // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol. 34, Issue 7. – P. 1669–1675. doi: 10.2337/dc10-2339
18. Regulation of pituitary cell function by adiponectin / F. Rodriguez-Pacheco, A. J. Martinez-Fuentes, S. Tovar et al. // *Endocrinol.* – 2007. – Vol. 148, Issue 1. – P. 401–410.
19. Obesity and male reproductive potential / A. O. Hammoud, M. Gibson, C. M. Peterson et al. // *J. of Androl.* – 2006. – Vol. 27, Issue 5. – P. 619–626. doi: 10.2164/jandrol.106.000125
20. Relationship between BMI, total testosterone, sex hormone-binding-globulin, leptin, insulin and insulin resistance in obese men / J. A. Osuna, C. R. Gómez-Pérez, G. Arata-Bellabarba, V. Villaruel // *Archives of Androl.* – 2006. – Vol. 52, Issue 5. – P. 355–361. doi: 10.1080/01485010600692017
21. Relationship between sexual function, body mass index and levels of sex steroid hormones in young men / S. Jastrzębska, R. Walczak-Jędrzejowska, E. Kramek et al. // *Endokrynol. Pol.* – 2014. – Vol. 65, Issue 3. – P. 203–209.
22. Correlation between sex hormone levels and obesity in the elderly male / J. Cao, T. M. Chen, W. J. Hao et al. // *Aging Male.* – 2012. – Vol. 15, Issue 2. – P. 85–89. doi: 10.3109/13685538.2012.666585
23. Clinical study changes in testosterone levels and sex hormone-binding globulin levels in extremely obese men after bariatric surgery [Internet] / P. Boonchaya-anant, N. Laichuthai, P. Suwannasrisuk et al. // *Intern. J. of Endocrinol.* – 2016. doi: 10.1155/2016/1416503
24. Age as a predictive factor of testosterone improvement in male patients after bariatric surgery: preliminary results of a monocentric prospective study / E. Facchiano, S. Scaringi, M. Veltri et al. // *Obesity Surgery.* – 2013. – Vol. 23, Issue 2. – P. 167–172. doi: 10.1007/s11695-012-0753-6
25. Erectile dysfunction and hormonal imbalance in morbidly obese male is reversed after gastric bypass surgery: a prospective randomized controlled trial / L. O. Reis, W. J. Favaro, G. C. Barreiro et al. // *Intern. J. of Androl.* – 2010. – Vol. 33, Issue 5. – P. 736–744. doi: 10.1111/j.1365-2605.2009.01017.x
26. Obesity and reproductive disorders in women / R. Pasquali, C. Pelusi, S. Genghini et al. // *Human Reproduction Update.* – 2003. – Vol. 9, Issue 4. – P. 359–372. doi: 10.1093/humupd/dmg024
27. Central obesity in women and its association with serum level of testosterone and estradiol / M. Maddah, A. Jazayeri, R. Mirdamadi, M. R. Eshraghiyan // *J. Reprod. Infertil.* – 2002. – Vol. 3, Issue 4. – P. 14–20.
28. Pasquali, R. Obesity and androgens: facts and perspectives / R. Pasquali // *Fertil. Steril.* – 2006. – Vol. 85, Issue 5. – P. 1319–1340. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.10.054
29. Age, insulin, SHBG and sex steroids exert secondary influence on plasma leptin level in women / T. Milewicz, J. Krzysiek, A. Janczak-Saif et al. // *Endokrynol. Pol.* – 2005. – Vol. 56, Issue 6. – P. 883–890.
30. Inhibitory effect of obesity on gonadotropin, estradiol and inhibin b levels in fertile women / G. De Pergola, S. Maldera, M. Tartagni et al. // *Obesity.* – 2006. – Vol. 14, Issue 11. – P. 1954–1960. doi: 10.1038/oby.2006.228
31. Baglietto, L. Circulating steroid hormone concentrations in postmenopausal women in relation to body size and composition / L. Baglietto, D. R. English, J. L. Hopper // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2009. – Vol. 115, Issue 1. – P. 171–179. doi: 10.1007/s10549-008-0069-3
32. Obesity and reproductive hormone levels in the transition to menopause / E. W. Freeman, M. D. Sammel, H. Lin, C. R. Gracia // *Menopause.* – 2010. – Vol. 17, Issue 4. – P. 718–726. doi: 10.1097/gme.0b013e3181cec85d
33. Relationship of obesity-related disturbances with LH/FSH ratio among post-menopausal women in the United States / H. Beydoun, M. Beydoun, N. Wiggins, L. Stadtmauer // *Maturitas.* – 2012. – Vol. 71, Issue 1. – P. 55–61. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.10.010
34. Mah, P. M. Obesity and testicular function / P. M. Mah, G. A. Wittert // *Molecular and Cellular Endocrinol.* – 2009. – Vol. 316. – P. 180–186.
35. Androgens before and after weight loss in obese children / T. Reinehr, G. de Sousa, C. L. Roth, W. Andler // *J. of Clin. Endocrinol. and Metabolism.* – 2005. – Vol. 90. – P. 5588–5595.
36. Maturation of luteinizing hormone secretion across puberty: evidence for altered regulation in obese peripubertal girls / C. R. McCartney, K. A. Prendergast, S. K. Blank et al. // *J. of Clin. Endocrinol. and Metabolism.* – 2009. – Vol. 94, Issue 1. – P. 56–66. doi: 10.1210/jc.2008-1252

REFERENCES

1. Aronne, L. J. (2002). Classification of obesity and assessment of obesity-related health risks. *Obesity Research*, 10 (S12), 105S–115S. doi: 10.1038/oby.2002.203
2. Global Health Observatory (GHO) data. (2014). Overweight and obesity. Available at: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_text/en/.
3. Pi-Sunyer, X. (2009). The Medical Risks of Obesity. *Postgrad. Med.*, 121 (6), 21–33.
4. Birkebaek, N. H., Lange, A., Holland-Fischer, P., Kristensen, K., Rittig, S., Vilstrup, H. et al. (2010). Effect of weight reduction on insulin sensitivity, sex hormone-binding globulin, sex hormones and gonadotrophins in obese children. *European Journal of Endocrinology*, 163 (6), 895–900. doi: 10.1530/eje-10-0538
5. Kirschner, M. A., Ertel, N., Schneider, G. (1981). Obesity, hormones, and cancer. *Cancer Res.*, 41 (9 (2)), 3711–3717.
6. Kokkoris, P., Pi-Sunyer, X. (2004). Obesity and endocrine disease. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America*, 32 (4), 895–914.
7. Wiklund, P., Toss, F., Weinehall, L., Hallmans, G., Franks, P. W., Nordström, A., Nordström, P. (2008). Abdominal and gynoid fat mass are associated with cardiovascular risk factors in men and women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93 (11), 4360–4366. doi: 10.1210/jc.2008-0804
8. Hausman, D. B., DiGirolamo, M., Bartness, T. J., Hausman, G. J., Martin, R. J. (2001). The biology of white adipocyte proliferation. *Obesity Reviews*, 2 (4), 239–254. doi: 10.1046/j.1467-789x.2001.00042.x

9. McTernan, P. G., Anwar, A., Eggo, M. C., Barnett, A. H., Stewart, P. M., Kumar, S. (2000). Gender differences in the regulation of P450 aromatase expression and activity in human adipose tissue. *International Journal of Obesity*, 24 (7), 875–881. doi: 10.1038/sj.ijo.0801254
10. Zahid, H., Simpson, E. R., Brown, K. A. (2016). Inflammation, dysregulated metabolism and aromatase in obesity and breast cancer. *Current Opinion in Pharmacology*, 31, 90–96. doi: 10.1016/j.coph.2016.11.003
11. Schneider, J., Bradlow, H. L., Strain, G., Levin, J., Anderson, K., Fishman, J. (1983). Effects of obesity on estradiol metabolism: decreased formation of nonaromatized metabolites. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 56 (5), 973–978. doi: 10.1210/jcem-56-5-973
12. Cunningham, S. K., Loughlin, T., Culliton, M., McKenna, T. J. (1985). The Relationship between Sex Steroids and Sex-Hormone-Binding Globulin in Plasma in Physiological and Pathological Conditions. *Annals of Clinical Biochemistry: An International Journal of Biochemistry and Laboratory Medicine*, 22 (5), 489–497. doi: 10.1177/000456328502200504
13. Grasa, M., Gulfo, J., Camps, N., Alcalá, R., Monserrat, L., Moreno-Navarrete, J. M. et al. (2017). Modulation of SHBG binding to testosterone and estradiol by sex and morbid obesity. *European Journal of Endocrinology*, EJE-16-0834. doi: 10.1530/eje-16-0834
14. Selby, C. (1990). Sex hormone binding globulin: origin, function and clinical significance. *Annals of Clinical Biochemistry: An International Journal of Biochemistry and Laboratory Medicine*, 27 (6), 532–541. doi:10.1177/000456329002700603
15. Dhindsa, S., Miller, M. G., McWhirter, C. L., Mager, D. E., Ghanim, H., Chaudhuri, A., Dandona, P. (2010). Testosterone Concentrations in Diabetic and Nondiabetic Obese Men. *Diabetes Care*, 33 (6), 1186–1192. doi: 10.2337/dc09-1649
16. Giagulli, V. A. (1994). Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 79 (4), 997–1000. doi: 10.1210/jc.79.4.997
17. Wang, C., Jackson, G., Jones, T. H., Matsumoto, A. M., Nehra, A., Perelman, M. A. et al. (2011). Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 34 (7), 1669–1675. doi:10.2337/dc10-2339
18. Rodriguez-Pacheco, F., Martinez-Fuentes, A. J., Tovar, S. et al. (2007). Regulation of pituitary cell function by adiponectin. *Endocrinology*, 148 (1), 401–410.
19. Hammoud, A. O., Gibson, M., Peterson, C. M. et al. (2006). Obesity and male reproductive potential. *Journal of Andrology*, 27 (5), 619–626. doi: 10.2164/jandrol.106.000125
20. Osuna, C. J. A., Gómez-Pérez, R., Arata-Bellabarba, G., Villaroel, V. (2006). Relationship between bmi, total testosterone, sex hormone-binding-globulin, leptin, insulin and insulin resistance in obese men. *Archives of Andrology*, 52 (5), 355–361. doi: 10.1080/01485010600692017
21. Jastrzębska, S., Walczak-Jędrzejowska, R., Kramek, E. et al. (2014). Relationship between sexual function, body mass index and levels of sex steroid hormones in young men. *Endokrynol Pol.*, 65 (3), 203–209.
22. Cao, J., Chen, T., Hao, W., Li, J., Liu, L., Zhu, B., Li, X. (2012). Correlation between sex hormone levels and obesity in the elderly male. *The Aging Male*, 15 (2), 85–89. doi: 10.3109/13685538.2012.666585
23. Boonchaya-anant, P., Laichuthai, N., Suwannasrisuk, P., Hounngam, N., Udomsawaengsup, S., Snaboon T. (2016). Clinical study changes in testosterone levels and sex hormone-binding globulin levels in extremely obese men after bariatric surgery [Internet]. *International Journal of Endocrinology*. doi: 10.1155/2016/1416503
24. Facchiano, E., Scaringi, S., Veltri, M., Samavat, J., Maggi, M., Forti, G. et al. (2012). Age as a predictive factor of testosterone improvement in male patients after bariatric surgery: preliminary results of a monocentric prospective study. *Obesity Surgery*, 23 (2), 167–172. doi: 10.1007/s11695-012-0753-6
25. Reis, L. O., Favaro, W. J., Barreiro, G. C., De Oliveira, L. C., Chaim, E. A., Fregonesi, A., Ferreira, U. (2010). Erectile dysfunction and hormonal imbalance in morbidly obese male is reversed after gastric bypass surgery: a prospective randomized controlled trial. *International Journal of Andrology*, 33 (5), 736–744. doi: 10.1111/j.1365-2605.2009.01017.x
26. Pasquali, R. (2003). Obesity and reproductive disorders in women. *Human Reproduction Update*, 9 (4), 359–372. doi: 10.1093/humupd/dmg024
27. Maddah, M., Jazayeri, A., Mirdamadi, R., Eshraghiyan, M. R. (2002). Central obesity in women and its association with serum level of testosterone and estradiol. *J. Reprod. Infertil.*, 3 (4), 14–20.
28. Pasquali, R. (2006). Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertility and Sterility*, 85 (5), 1319–1340. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.10.054
29. Milewicz, T., Krzysiek, J., Janczak-Saif, A. et al. (2005). Age, insulin, SHBG and sex steroids exert secondary influence on plasma leptin level in women. *Endokrynol. Pol.*, 56 (6), 883–90.
30. De Pergola, G., Maldera, S., Tartagni, M., Pannacciulli, N., Loverro, G., Giorgino, R. (2006). Inhibitory effect of obesity on gonadotropin, estradiol, and inhibin b levels in fertile women. *Obesity*, 14 (11), 1954–1960. doi: 10.1038/oby.2006.228
31. Baglietto, L., English, D. R., Hopper, J. L., MacInnis, R. J., Morris, H. A., Tilley, W. D. et al. (2009). Circulating steroid hormone concentrations in postmenopausal women in relation to body size and composition. *Breast Cancer Research and Treatment*, 115 (1), 171–179. doi: 10.1007/s10549-008-0069-3
32. Freeman, E. W., Sammel, M. D., Lin, H., Gracia, C. R. (2010). Obesity and reproductive hormone levels in the transition to menopause. *Menopause*, 17 (4), 718–726. doi: 10.1097/gme.0b013e3181cec85d
33. Beydoun, H. A., Beydoun, M. A., Wiggins, N., Stadtmauer, L. (2012). Relationship of obesity-related disturbances with LH/FSH ratio among postmenopausal women in the United States. *Maturitas*, 71 (1), 55–61. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.10.010
34. Mah, P. M., Wittert, G. A. (2009). Obesity and testicular function. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 316, 180–186.
35. Reinehr, T., de Sousa, G., Roth, C.L., Andler, W. (2005). Androgens before and after weight loss in obese children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90, 5588–5595.
36. McCartney, C. R., Prendergast, K. A., Blank, S. K., Helm, K. D., Chhabra, S., Marshall, J. C. (2009). Maturation of Luteinizing Hormone (Gonadotropin-Releasing Hormone) Secretion across Puberty: Evidence for Altered Regulation in Obese Peripubertal Girls. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94 (1), 56–66. doi: 10.1210/jc.2008-1252

Відомості про авторів:

Загайко А. Л., д-р біол. н., професор, завідувач кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет.

ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-2226-976X>

Литкін Д. В., аспірант з відривом від виробництва кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет.

ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-4173-3046>

Information about authors:

Zagayko A. L., d. biol. s., professor, head of the biological chemistry department, National University of Pharmacy.

ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-2226-976X>

Lytkin D. V., post-graduate student of the biological chemistry department, National University of Pharmacy. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-4173-3046>

Сведения об авторах:

Загайко А. Л., д-р біол. н., професор, заведуючий кафедрою біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет.

ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-2226-976X>

Лыткин Д. В., аспирант с отрывом от производства кафедры биологической химии, Национальный фармацевтический университет.

ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-4173-3046>

Рекомендовано д. біол. н., професором Л. М. Малоштан

Надійшла до редакції 16.01.2017 р.