

ПРЕДИКТОРЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ: РОЛЬ АНАНДАМИДА, ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ CNR1 RS1049353, MC4R RS17782313, LEPR RS1137101 И ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Разакова Ш.Т., Холова Д.Ш.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова, г. Ташкент

XULOSA

Dolzarbligi. Bariatrik jarrohlikdan so'ng semizlik bilan og'rigan ayollarning ko'pchiligida metabolik va reproduktiv ko'rsatkichlar yaxshilanadi, biroq fertillikning tiklanishi bir xil kechmaydi.

Tadqiqot maqsadi. Bariatrik davolashdan keyin bepustlik saqlanib qolishini belgilashi mumkin bo'lgan omillarning konseptual modelini shakllantirish.

Materiallar va usullar. PubMed/MEDLINE bazasida ayollar fertilligi, bariatrik jarrohlik, endokannabinoid tizim, anandamid (AEA), CNR1 rs1049353, MC4R rs17782313, LEPR rs1137101, polikistoz tuxumdon sindromi hamda gormonal-metabolik profilga bag'ishlangan ishlar tematik tahlil qilindi.

Natijalar. Noqulay postbariatrik fenotipning ehtimoliy tarkibiy qismlari vaznning qayta ortishi, qoldiq insulinrezistentlik, giperandrojeniya va AEA fiziologik dinamikasining buzilishidir. Genetik variantlar bepustlikning mustaqil sababi sifatida emas, metabolik va neyroendokrin javob modifikatorlari sifatida baholanishi maqsadga muvofiq.

Xulosa. Tana vazni dinamikasi, HOMA-IR, AEA, gormonal profil va genetik variantlarni birlashtiruvchi ko'pomill modelni O'zbekiston ayollari populyatsiyasida tekshirish istiqbolli yo'nalish hisoblanadi.

Kalit so'zlar: ayollar bepustligi, bariatrik jarrohlik, semizlik, anandamid, endokannabinoid tizim, genetik polimorfizm, reproduktiv endokrinologiya.

Ожирение связано с нарушением овуляции, изменением овариального стероидогенеза, снижением SHBG и повышением биодоступности андрогенов; особенно выражены эти механизмы при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ). Бариатрическая хирургия способна существенно изменить метаболический фон и улучшить менструальную функцию, овуляцию и вероятность спонтанного зачатия [1,10]. Вместе с тем репродуктивный ответ после операции неоднороден. Даже значительное снижение массы тела не гарантирует восстановления фертильности, а интенсивное предгравидарное снижение веса перед ЭКО само по себе не продемонстрировало устойчивого увеличения частоты живорождения [5].

SUMMARY

Background. Bariatric surgery improves metabolic and reproductive parameters in many women with obesity, but recovery of fertility remains heterogeneous.

Objective. To construct a conceptual model of factors that may determine persistent infertility after bariatric therapy.

Materials and methods. A thematic PubMed/MEDLINE search was conducted for studies on female fertility after bariatric surgery, the endocannabinoid system, anandamide (AEA), CNR1 rs1049353, MC4R rs17782313, LEPR rs1137101, polycystic ovary syndrome and hormonal-metabolic parameters.

Results. The most plausible components of an adverse post-bariatric phenotype are weight regain, residual insulin resistance, hyperandrogenism and disturbed physiological AEA dynamics. The selected genetic variants are more appropriately considered modifiers of metabolic and neuroendocrine responses than independent causes of infertility.

Conclusion. A multivariable model integrating weight trajectory, HOMA-IR, AEA, reproductive hormones and genetic variants appears promising and should be validated in women of reproductive age in Uzbekistan.

Keywords: female infertility, bariatric surgery, obesity, anandamide.

Это позволяет предположить, что послеоперационный репродуктивный исход определяется не только величиной снижения ИМТ. Научный интерес представляет сочетание устойчивости достигнутого снижения массы, инсулиновой чувствительности, гормонального профиля, эндоканнабиноидной регуляции и генетической предрасположенности.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

На основании опубликованных данных сформировать концептуальную модель потенциальных предикторов сохранения женского бесплодия после бариатрической терапии и определить гипотезы для последующего исследования типа «случай–контроль» в Узбекистане.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен тематический поиск публикаций в PubMed/MEDLINE, доступных к августу 2026 г. Использовались комбинации терминов: bariatric surgery, female infertility, fertility, obesity, polycystic ovary syndrome, anandamide, endocannabinoid system, CNR1, rs1049353, MC4R, rs17782313, LEPR, rs1137101, reproductive hormones, insulin resistance. Дополнительно анализировались библиографические списки релевантных обзоров и оригинальных исследований. Приоритет отдавался работам о репродуктивных исходах после бариатрической хирургии, физиологии АЕА и выбранных генетических вариантах. Работа имеет характер тематического обзора и научной концепции; количественное объединение результатов не проводилось.

Для будущей клинической части предлагается дизайн «случай–контроль»: случаи – женщины после бариатрического вмешательства с сохраняющимся бесплодием после завершения активного снижения массы; контроль – женщины после сопоставимого лечения со спонтанной беременностью. Следует учитывать возраст, тип операции, СПКЯ и установленные причины бесплодия. Основные показатели: динамика ИМТ и повторный набор массы, НОМА-IR, овуляция, тестостерон, SHBG, АМГ, ТТГ, плазменный АЕА и генотипы CNR1 rs1049353, MC4R rs17782313, LEPR rs1137101.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Снижение массы после бариатрической хирургии обычно сопровождается улучшением репродуктивных показателей, однако клинически значимым может быть не только достигнутый минимум массы, но и устойчивость результата. Повторный набор веса способен сопровождаться возвратом гиперинсулинемии и неблагоприятного андрогенного профиля. Поэтому в будущей модели величина повторного набора массы должна анализироваться наряду с НОМА-IR и СПКЯ, а не подменяться текущим ИМТ.

Эндоканнабиноидная система представляет возможное связующее звено между энергетическим обменом и репродуктивной функцией. Анандамид участвует в регуляции процессов на уровне яичника, маточной трубы, эндометрия и гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [11]. Его концентрация физиологически изменяется в течение менструального цикла и связана с гонадотропинами и половыми стероидами [3]. Поэтому АЕА нельзя интерпретировать по линейному принципу «выше – хуже»: сравнение возможно только при стандартизации фазы цикла. После gastric bypass описаны изменения эндоканнабиноидных медиаторов на фоне выраженной метаболической перестройки [9], что дополнительно обосновывает изучение АЕА в постбариатрическом периоде.

CNR1 кодирует каннабиноидный рецептор CB1. Для rs1049353 опубликованные данные о связи с ожирением неоднородны; в отдельных работах эффекты

отдельных вариантов CNR1 зависели от конкретного метаболического фенотипа [8]. У женщин с СПКЯ некоторые полиморфизмы CNR1 связывались с гиперандрогенией [6]. Поэтому rs1049353 целесообразно оценивать прежде всего как возможный модификатор связи между АЕА, метаболическим состоянием и репродуктивным исходом, а не как самостоятельный «ген бесплодия».

MC4R участвует в центральной регуляции аппетита и энергетического баланса. В исследовании женщин с СПКЯ rs17782313 ассоциировался с более высоким ИМТ, но не с наличием СПКЯ как такового [2]. Для постбариатрической популяции это поддерживает гипотезу опосредованного действия: генетический вариант может влиять на репродуктивный исход через устойчивость снижения массы и повторный набор веса. LEPR rs1137101 также представляет интерес как потенциальный модификатор лептиновой сигнализации. Исследования при СПКЯ дают противоречивые результаты: от отсутствия связи с самим синдромом [4] до ассоциаций с метаболическими параметрами и бесплодием [7]. Следовательно, направление эффекта LEPR в популяции Узбекистана нельзя задавать заранее.

Гормонально-метаболический профиль следует рассматривать как промежуточный фенотип между генетической предрасположенностью и клиническим исходом. Наиболее информативными представляются НОМА-IR, тестостерон и SHBG в сочетании с подтвержденной овуляцией. АМГ, ЛГ/ФСГ и отдельные гормоны не должны использоваться изолированно. В итоговой гипотезе неблагоприятный репродуктивный исход формируется при сочетании повторного набора массы, остаточной инсулинорезистентности, гиперандрогении и нарушения физиологической регуляции АЕА; CNR1, MC4R и LEPR способны изменять выраженность этих связей.

Собственная клиническая база пока не сформирована, поэтому искусственные средние значения, OR, p-value и частоты генотипов не приводятся. В последующем независимые ассоциации целесообразно оценивать многофакторной логистической регрессией с поправкой на возраст, СПКЯ, тип операции и массу тела. Для SNP необходимо проверить равновесие Харди–Вайнберга и основные модели наследования; отдельно – взаимодействия CNR1×АЕА, MC4R×повторный набор массы и LEPR×НОМА-IR. Расширенную модель следует сравнить с клинической по ROC/AUC.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бариатрическая хирургия способна улучшать репродуктивную функцию у женщин с ожирением, однако величина снижения массы не объясняет всю вариабельность восстановления фертильности. Наиболее обоснованной является многофакторная модель, объединяющая траекторию массы тела, инсулинорезистентность, андрогенный профиль, физиологическую динамику АЕА и генетические ва-

рианты CNR1 rs1049353, MC4R rs17782313 и LEPR rs1137101. До получения собственных данных эти SNP и AEA не могут рассматриваться как диагностические тесты бесплодия. Их клиническая ценность должна оцениваться по тому, улучшают ли они прогноз по сравнению со стандартными клинικο-метаболическими параметрами. Проверка модели среди женщин Узбекистана позволит определить локальные особенности и обосновать более персонализированное репродуктивное наблюдение после бариатрической терапии.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят сотрудников Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии им. акад. Ё.Х. Туракулова за организационную поддержку. Работа выполнена без внешнего финансирования; конфликт интересов не заявлен. Публикация основана на анализе литературы и не содержит персональных данных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Almutairi H., Aldhalea M.S., Almaaz M.A., et al. The Effectiveness of Bariatric Surgery on Treating Infertility in Women—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13:5569. doi:10.3390/jcm13185569.
2. Batarfi A.A., Filimban N., Bajouh O.S., et al. MC4R variants rs12970134 and rs17782313 are associated with obese polycystic ovary syndrome patients in the Western region of Saudi Arabia. *BMC Medical Genetics*. 2019;20:144.
3. Cui N., Wang L., Wang W., Zhang J., Xu Y., Jiang L., Hao G. The correlation of anandamide with gonadotrophin and sex steroid hormones during the menstrual cycle. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2017;20(11):1268–1274. doi:10.22038/IJBMS.2017.9488.
4. Daghestani M.H., Daghestani M.H., Daghistani M.H., et al. The influence of the rs1137101 genotypes of leptin receptor gene on the demographic and metabolic profile of normal Saudi females and those suffering from polycystic ovarian syndrome. *BMC Women's Health*. 2019;19:10. doi:10.1186/s12905-018-0706-x.
5. Jeong H.G., Cho S., Ryu K.J., Kim T., Park H. Effect of weight loss before in vitro fertilization in women with obesity or overweight and infertility: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2024;14:6153. doi:10.1038/s41598-024-56818-4.
6. Jędrzejuk D., Łaczmański Ł., Kuliczowska-Płaksej J., et al. Selected CNR1 polymorphisms and hyperandrogenemia as well as fat mass and fat distribution in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2015;31(1):36–39. doi:10.3109/09513590.2014.946899.
7. Kargasheh F.B., Ansaripour S., Borumandnia N., Moradi N., Zandieh Z., et al. Association of leptin G2548A and leptin receptor Q223R polymorphisms and their serum levels with infertility and recurrent pregnancy loss in Iranian women with polycystic ovary syndrome. *PLOS ONE*. 2021;16(8):e0255920. doi:10.1371/journal.pone.0255920.
8. Milewicz A., Tworowska-Bardzińska U., Jędrzejuk D., et al. Are endocannabinoid type 1 receptor gene (CNR1) polymorphisms associated with obesity and metabolic syndrome in postmenopausal Polish women? *International Journal of Obesity*. 2011;35(3):373–377. doi:10.1038/ijo.2010.145.
9. Montecucco F., Lenglet S., Quercioli A., et al. Gastric bypass in morbid obese patients is associated with reduction in adipose tissue inflammation via N-oleoylethanolamide (OEA)-mediated pathways. *Thrombosis and Haemostasis*. 2015;113(4):838–850.
10. Voros C., Varthaliti A., Bananis K., et al. The Relationship Between Obesity, Bariatric Surgery, and Infertility: A Systematic Review. *Life*. 2025;15(5):758. doi:10.3390/life15050758.
11. Walker O.L.S., Holloway A.C., Raha S. The role of the endocannabinoid system in female reproductive tissues. *Journal of Ovarian Research*. 2019;12(1):3. doi:10.1186/s13048-018-0478-9.