

Влияние ожирения на развитие нарушения репродуктивной функции у женщин

Горбатенко Н.В.*, Беженарь В.Ф., Фишман М.Б.

ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ожирение оказывает неблагоприятное влияние на репродуктивное здоровье женщин. В обзоре представлены данные литературы о современных представлениях об этиологии, патогенезе ожирения и его влиянии на репродуктивное здоровье женщины. Особое внимание уделено проблемам, возникающим у женщин, страдающих ожирением, репродуктивного возраста. *Ключевые слова: ожирение, нарушение репродуктивной функции, бесплодие, невынашивание.*

Obesity and reproductive health of women

Gorbatenko N.V.*, Bezhenar V.F., Fishman M.B.

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; St. Petersburg, Russia

Obesity has a negative impact on female reproductive health. The review presents literature data on current views on the etiology, pathogenesis of obesity and its impact on the reproductive health of women. Particular attention is paid to problems arising in women of reproductive age who are obese.

Keywords: obesity, reproductive disorders, infertility, miscarriage.

*Автор для переписки/Correspondence author – nalyok1@rambler.ru

DOI: 10.14341/OMET201713-8

Введение

В настоящее время ожирение является серьезной проблемой здравоохранения во всех странах из-за его распространения и развития существенных последствий для здоровья, связанных с высокой заболеваемостью и смертностью. Некоторые специалисты говорят о существовании эпидемии ожирения [1]. По данным ВОЗ, избыточным весом в современном мире страдают примерно 1,5 млрд взрослого населения. Согласно данным отечественных исследований, около 50% населения России имеют избыточную массу тела, а 30% – ожирение [2].

Увеличение доли людей с избыточной массой тела и ожирением наблюдается повсеместно и затрагивает, в том числе, женщин репродуктивного возраста. Около 30% женщин детородного возраста страдают ожирением и еще около 25% женщин данной группы имеют избыточную массу тела [1]. По данным ВОЗ, к 2025 г. ожидается увеличение частоты ожирения среди женского населения до 50% [3].

В настоящее время убедительно показано, что увеличение индекса массы тела и ожирение ассоциированы с развитием нарушений репродуктивного здоровья, которые включают нарушения менструального цикла, бесплодие, развитие гиперпластических процессов эндометрия и препятствия к использованию вспомогательных репродуктивных технологий [4, 5]. Преобладающим типом нарушения менструальной

функции является олигоменорея – у 60%, аменорея встречается в 29% случаев [6]. А при наступлении беременности пациенткам угрожают труднокорректируемый сахарный диабет, преэклампсия, задержка внутриутробного развития плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, высокая вероятность кесарева сечения, родовой травматизм матери и новорожденного, мертворождение, повышенная материнская смертность, риск развития метаболических расстройств у ребенка в будущем [6, 7, 8]. У женщин с ожирением чаще наблюдаются такие осложнения родов, как слабость родовой деятельности, преждевременное или запоздалое излитие околоплодных вод [6].

Особую значимость приобретает проблема ожирения в периоды пери- и постменопаузы [9]. Поскольку жировая ткань является местом конверсии биоактивных эстрогенов из андрогеновых предшественников, казалось бы, у женщин с ожирением реже должны развиваться такие проявления климактерических расстройств, как вегетососудистые нарушения, остеопороз. Однако результаты ряда исследований показали, что у женщин с ожирением повышение уровня фолликулостимулирующего гормона и снижение концентрации эстрогенов наступает в среднем на 4 года раньше, поэтому у женщин 40–44 лет, страдающих ожирением, приливы отмечаются чаще по сравнению с женщинами, имеющими нормальную массу тела, и лишь к 50–55 годам эти различия стираются [9].

Метаболические нарушения, индуцированные ожирением, приводят к формированию инсулинорезистентности, лежащей в основе таких эндокринно-обусловленных патологических состояний, как синдром поликистозных яичников [10], сопровождающийся олигоменореей и гиперандрогенией [11]. Ожирение, очевидно, является дополнительным фактором, негативно влияющим на фертильность. Однако точные молекулярные и патофизиологические механизмы, определяющие связь между ожирением и нарушением репродуктивной функции, по-прежнему неизвестны [12]. Однако данные, полученные в экспериментах на животных, подтверждают влияние ожирения на все звенья гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [13].

Гормональные изменения, возникающие вследствие ожирения, и их влияние на репродуктивную функцию

В жировой ткани вырабатывается большое количество разнообразных пептидных продуктов [14]. Некоторые из них синтезируются в адипоцитах, тогда как другие — в стромальных клетках жировой ткани или в макрофагах, которые мигрируют в жировую ткань при ожирении. В совокупности эти продукты называют адипокинами или адипоцитокинами, несмотря на то, что не все они являются классическими цитокинами. Некоторые адипокины, например, лептин, попадают в системный кровоток (и оказывают системные эффекты), в то время как другие, такие как фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6 и ингибитор активатора плазминогена, локализуются в жировой ткани и функционируют как паракринные или аутокринные регуляторы [14]. Особую роль в осуществлении регуляции репродуктивной функции играют лептин, адипонектин, резистин и фактор некроза опухоли- α [14].

Лептин (от греческого «leptos» — мясо) является 16 кДа, негликозилированным пептидом из 146 аминокислот. Он кодируется геном *ob*, который экспрессируется в жировой ткани, а также, в меньшей степени, в гипоталамусе, гипофизе, плаценте, эпителии желудка, молочных и половых желез. Секретция гормона лептина зависит от массы жировой ткани в организме и играет ключевую роль в регуляции аппетита, массы тела и энергетического метаболизма [15]. Действуя по механизму отрицательной обратной связи, лептин передает в гипоталамус информацию о количестве энергетических запасов на периферии, что необходимо для регуляции расхода энергии и потребления пищи [16, 17]. Однако, вне зависимости от указанных механизмов, лептин может напрямую влиять на репродуктивную функцию у женщин. Гормон выступает в качестве индикатора нутриционного статуса, необходимого для зачатия и успешного протекания беременности, и необходим для активации оси гипоталамус-гипофиз-яичники [18]. Так, эффекты лептина на репродуктивную ось были впервые изучены на моделях мышей с нокаутом соответствующего гена. В исследовании, проведенном J.J. Donato и R.M. Cravo (2011), было продемонстрировано, что экзогенное введение лептина индуцирует половое созревание, развитие гонад,

нормализует секрецию гонадотропинов и восстанавливает фертильность [4]. У женщин с дефицитом лептина его экзогенное введение также приводит к увеличению концентраций гонадотропинов и эстрадиола. Авторами показано, что секреция лютеинизирующего гормона зависит от уровня лептина и снижается при длительном голодании [19]. В периферических тканях лептин экспрессируется в клетках теки, гранулезы, маточной трубы и эндометрия. Также было показано, что лептин усиливает эффекты гонадотропинов, инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 на стероидогенез в тканях яичника и созревание ооцитов [14].

Ожирение характеризуется гиперлептинемией [20]. Однако, несмотря на высокий уровень гормона, ожирение является состоянием, «способствующим развитию клеточных процессов, нарушающих пути сигнальной трансдукции лептина» [20] и приводящим к лептинорезистентности, ведущей, в свою очередь, к риску деактивации системы гипоталамус-гипофиз-яичники, нарушению менструального цикла и ановуляции [21]. Гиперлептинемия, в свою очередь, нарушает процессы стероидогенеза в гранулезных и тека-клетках яичников. Кроме того, высокая концентрация лептина может нарушать фолликулогенез и созревание ооцита в яичнике [21].

Адипонектин является белком, состоящим из 244 аминокислот, и синтезируется исключительно в адипоцитах жировой ткани [22].

В отличие от других адипокинов, секреция которых увеличивается пропорционально увеличению массы жировой ткани, его уровень при ожирении ниже, чем у людей с нормальной массой тела [19]. Выявлено, что низкий уровень адипонектина в плазме крови предшествует возникновению инсулинорезистентности. Адипонектин регулирует выработку гормонов и экспрессию генов в соматотрофах и гонадотрофах гипофиза, ингибируя секрецию ЛГ, но не оказывает влияния на концентрации фолликулостимулирующего гормона [19].

Фактор некроза опухоли- α продуцируется многими типами клеток, включая макрофаги, лимфоциты и адипоциты [14]. Макрофаги, число которых увеличивается при ожирении, являются основным источником фактора некроза опухоли- α [14]. Кроме того, показано, что половые стероиды могут влиять на синтез фактора некроза опухоли- α . В исследовании С.А. Blum и В. Muller (2009) выявлено, что уровень фактора некроза опухоли- α значительно увеличивается в период ранней постменопаузы по сравнению с более молодыми женщинами и снижается в ответ на лечение эстрогенами [23].

Резистин представляет собой полипептид, который секретируется преимущественно преадипоцитами и в меньшей степени зрелыми адипоцитами абдоминальной локализации [24]. Экспрессия мРНК резистина была выявлена в гипофизе и гипоталамусе, его концентрации в гипофизе очень низки при рождении и увеличиваются в период полового созревания, тогда как экспрессия клетками гипоталамуса практически постоянна в течение жизни. Несмотря на большое количество проведенных исследований, статистически

DOI: 10.14341/OMET201713-8

значимых изменений концентрации резистина у женщин с ожирением и нарушением репродуктивной функции к настоящему времени выявлено не было [24]. В последние годы активно изучается влияние грелина на репродуктивную функцию женщин. Этот гормон представляет собой пептид из 28 аминокислот, секретируемый в желудке и в значительной степени контролирующий пищевое поведение и энергетический гомеостаз. Грелин оказывает орексигенный эффект с помощью прямого воздействия на центры, регулирующие аппетит, в головном мозге после прохождения через гематоэнцефалический барьер [25]. В нескольких исследованиях также была продемонстрирована роль грелина в регуляции функций женской репродуктивной системы и его влияние на синтез и секрецию половых гормонов гипоталамуса и гипофиза [26, 27].

Полученные к настоящему времени данные о влиянии грелина на секрецию гормонов гипоталамуса и гипофиза весьма противоречивы. Несмотря на то что в большинстве исследований было показано, что грелин уменьшает секрецию гонадотропин-рилизинг и лютеинизирующего гормонов, есть исследования, которые продемонстрировали стимулирующий эффект грелина на продукцию фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона [28]. Однако доминирует теория, согласно которой грелин уменьшает секрецию лютеинизирующего гормона косвенно, посредством ингибирования гонадотропин-рилизинг-гормона и подавления экспрессии гена *Kiss1*, ответственного за синтез кисспептина, играющего важную роль в регуляции полового созревания [28, 29]. Новые данные убедительно показывают, что грелин и его рецепторы (GHS-R1a и GHS-R1b) присутствуют в тканях яичников млекопитающих. У человека грелин был выявлен в интерстициальных клетках, ооцитах и клетках желтого тела [28]. В связи с этим считается, что грелин играет роль системного и паракринного регулятора развития и созревания фолликулов. В исследованиях *in vitro* показана способность грелина ингибировать стероидогенез в человеческой культуре клеток гранулезы независимо от присутствия хорионического гонадотропина человека путем воздействия на рецепторы гонадотропин-рилизинг-гормона [30]. Кроме того, в экспериментах на животных также продемонстрировано ингибирующее влияние грелина на секрецию инсулиноподобного фактора роста-1 и простагландина F клетками гранулезы. С физиологической точки зрения это может быть обусловлено целесообразностью подавления репродуктивной функции в условиях алиментарной недостаточности и голодания [31]. Установлено также антиапоптотическое и пролиферативное действие грелина на ткани яичника [11, 18].

Важно отметить, что грелин и его рецепторы были обнаружены в тканях эндометрия, а также клетках морулы и на более поздних стадиях развития эмбриона [28]. Выявлено, что грелин негативно регулирует жизнеспособность и пролиферацию клеток эмбриона [32]. Эти данные свидетельствуют о том, что высокие уровни грелина могут ингибировать предимплантационное развитие эмбрионов через свои рецепторы.

Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6, синтезируются макрофагами жировой ткани, а «увеличение концентрации этих синтезируемых макрофагами циркулирующих факторов приводит к развитию хронического низкоинтенсивного воспалительного процесса, приводящего к развитию инсулинорезистентности» [17]. Инсулинорезистентность и ассоциированная с ней гиперинсулинемия являются еще одной особенностью ожирения, в особенности центрального типа. Механизмы влияния указанных факторов на репродуктивную функцию изучены недостаточно, однако предполагается, что ведущая роль также принадлежит адипоцитам и нарушению их функционального состояния. В исследовании было показано, что гормон жировой ткани адипонектин увеличивает чувствительность тканей к инсулину, однако его концентрация отрицательно коррелирует с массой жировой ткани [18]. Протеины, синтезируемые адипоцитами, ретинолсвязывающий протеин-4, принимают участие в развитии инсулинорезистентности, а их концентрация положительно коррелирует с количеством жира в организме [17]. Помимо прямого и опосредованного действия гормонов жировой ткани на репродуктивную функцию, адипоциты, сами по себе, являются местом метаболизма и взаимопревращения стероидных гормонов. Функцией фермента 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы в адипоцитах является превращение андростендиона в активный андроген тестостерон, а функцией фермента 5 α -редуктазы – превращение тестостерона в более активный андроген 5 α -дигидротестостерон, что также предрасполагает к развитию гиперандрогении при ожирении [19].

Инсулинорезистентность ассоциирована с компенсаторной гиперинсулинемией, которая, в свою очередь, может приводить к недостаточности репродуктивной функции [21]. Одним из основных последствий является гиперандрогения, возникающая в результате нарушения функции яичников или других органов [21]. На уровне яичников гиперинсулинемия приводит к увеличению синтеза андрогенов как напрямую, так и опосредованно: во-первых, происходит стимуляция стероидогенеза в гранулезных и тека-клетках, во-вторых, увеличивается чувствительность клеток-гонадотрофов гипофиза к гонадотропин-рилизинг-гормону гипоталамуса, что опосредованно активизирует стероидогенез в яичниках [16]. Помимо гиперандрогении, берущей свое начало в яичниках, гиперинсулинемия способна подавлять синтез глобулина, связывающего половые гормоны в печени, что приводит к увеличению уровня свободных андрогенов [16], что, в свою очередь, способно активизировать синтез андрогенов в надпочечниках [21]. Результатом этих процессов является гиперандрогения, оказывающая негативные эффекты на процессы фолликулогенеза [21]. На уровне яичников гиперандрогения способствует активации апоптоза клеток гранулезы. С другой стороны, периферическая конверсия избытка андрогенов в эстрогены в жировой ткани обуславливает развитие гиперэстрогении, что приводит к ингибированию нормальной секреции гонадотропинов и, как следствие, нарушению регуляции овulatoryной функции яичников [21].

При ожирении соотношение эстрон/эстрадиол меняется в сторону эстрогена, что предрасполагает к нарушению нормального функционирования механизма обратной связи [6]. Гиперэстрогемия сенсibiliзирует гонадотрофы гипофиза к гонадотропин-рилизинг-гормону и снижает пороговый уровень овариального эстрадиола, необходимый для начала овуляторного подъема лютеинизирующего гормона. Гиперстимуляция незрелых фолликулов, вероятно, лежит в основе их кистозного перерождения [6].

Однако не всегда отсутствие овуляции на фоне ожирения происходит по этому патогенетическому сценарию. Как уже обсуждалось выше, адипокины оказывают множественные эффекты на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, что приводит к подавлению овуляции и, таким образом, представляет собой еще один возможный механизм, посредством которого ожирение может увеличить риск возникновения нарушения менструального цикла и отсутствия овуляции [33].

В многонациональном когортном исследовании, проведенном N. Santoro и B. Lasley (2004), показано, что у женщин с избыточным весом статистически значимо чаще наблюдаются нерегулярные менструальные циклы, в связи с чем авторы сделали вывод, что ожирение негативно влияет на функцию желтого тела. В другом перекрестном исследовании из 266 женщин с ожирением и нормальной фертильностью у 64,3% отмечался регулярный менструальный цикл, у 21,4% – олигоменорея и у 14,3% – гиперменорея и/или полименорея. Выявлено, что пациентки с олигоменореей имели наибольшую окружность талии, индекс массы тела и концентрации инсулина в крови по сравнению с женщинами с нормальным менструальным циклом [34].

Отсутствие овуляции при ожирении может быть причиной развития гиперпластических процессов эндометрия, метроррагии и дисфункциональных маточных кровотечений [35]. Длительное воздействие низких концентраций эстрогенов в отсутствие адекватного воздействия прогестерона приводит к стимуляции эндометрия и развитию гиперплазии, а в дальнейшем – кровотечений [35]. Низкие концентрации эстрогенов также являются причиной асинхронной пролиферации эндометрия и наличия в нем одновременно очагов отторжения и пролиферации. У женщин с ожирением наблюдается снижение амплитуды пульсовой секреции лютеинизирующего гормона, а также пониженная экскреция метаболитов прогестерона [13]. Помимо ановуляции, изменение паттерна секреции лютеинизирующего гормона ведет к нарушению стероидогенеза в яичниках, что способствует задержке созревания ооцитов, снижению качества половых клеток и/или нарушению перестройки эндометрия. Кроме того, указанные процессы влияют на функционирование желтого тела в секреторную фазу менструального цикла [36].

Таким образом, ожирение влияет на овуляцию, созревание ооцитов, на процессы в эндометрии и его рецептивность, процесс имплантации, а также частоту невынашивания. Кроме того, выявлено, что ожирение

связано с более низкими концентрациями антимюллерова гормона [37]. Антимюллеров гормон секретируется клетками гранулезы яичника и в настоящее время используется в качестве основного индикатора снижения овариального резерва [37]. У женщин с ожирением наблюдается увеличение концентрации С-реактивного белка в фолликулярной жидкости, что указывает на то, что метаболическая среда организма имеет прямое воздействие на процессы фолликулогенеза [18]. Увеличение этого маркера воспаления и оксидативного стресса в фолликулярной жидкости статистически достоверно связано со снижением потенциала развития ооцитов [12, 38]. В свою очередь, нарушение метаболизма у женщины и снижение качества ооцитов может привести к развитию аномалий эмбрионального развития. Плохое качество эмбрионов может быть обусловлено плохим качеством ооцита, однако считается, что состояние эндометрия также может влиять на качество эмбрионов. В исследовании *in vitro* было продемонстрировано, что предимплантационная обработка эмбрионов избыточными количествами пальмитиновой кислоты – жирной кислоты, которая определяется в матке и маточных трубах при ожирении, приводит к аномальной эмбриональной экспрессии рецептора IGF-1, который отвечает за сигнализацию инсулина в тканях эмбриона. При развитии беременности такими плодами отмечалась высокая частота задержки роста плода, а также метаболического синдрома у потомства [36].

Ожирение нарушает репродуктивную функцию не только через механизмы нарушения овуляции: снижение фертильности отмечается и у пациенток с овуляторными регулярными циклами. К другим механизмам относятся [5, 6, 16] следующие:

- комплексное воздействие психосоциальных факторов: и ожирение, и бесплодие сопровождаются депрессивным синдромом, что способствует стрессорной гиперпролактинемии и отражается на нормальном росте и созревании преовуляторного фолликула, на овуляции и процессе созревания желтого тела, преимплантационной подготовке эндометрия;
- секретируемые жировой тканью провоспалительные цитокины, уровень которых повышается при ожирении, дают не только прямой эмбриотоксический эффект, но также ограничивают инвазию трофобласта, нарушая его нормальное формирование. Избыточное количество провоспалительных цитокинов приводит к локальной активации протромбиназы и как результат – к тромбозу, инфаркту трофобласта, его отслойке и, в конечном итоге, раннему выкидышу [6].

Следует отметить, что при любой форме ожирения имеет место патология гипоталамо-гипофизарной системы, которая приводит к овариальной недостаточности [36].

Заключение

Взаимосвязь между ожирением и нарушением репродуктивной функции давно доказана. В то же время известно, что снижение массы тела улучшает эту функцию у женщин с избыточной массой тела и ожире-

DOI: 10.14341/ОМЕТ201713-8

нием [39]. Особенно важно, чтобы женщины с данной патологией, посещающие профильных специалистов, получали необходимые рекомендации и поддержку, направленные на снижение массы тела [16]. Снижение веса чаще всего достигается путем изменения диеты и увеличения уровня физической активности. В последние десятилетия стали шире использоваться

лекарственные препараты для снижения веса и бариатрическая хирургия [1]. Принимая во внимание то, что модификация образа жизни и лекарственная терапия имеют ограничения с точки зрения долгосрочной эффективности, все больше женщин репродуктивного возраста, страдающих ожирением, отдают предпочтение хирургическим методам лечения [1].

Литература

- Aricha-Tamir B, Weintraub AY, Levi I, Sheiner E. Downsizing pregnancy complications: a study of paired pregnancy outcomes before and after bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2012;8(4):434-439. doi: 10.1016/j.soard.2011.12.009.
- Косыгина А.В., Васюкова О.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины – гормоны жировой ткани // *Проблемы эндокринологии*. – 2009. – Т. 55. – №. 1. – С. 44-50. [Kosygina AV, Vasyukova O.V. Novoe v patogeneze ozhireniya: adipokiny – gormony zhirovoy tkani. *Problemy endokrinologii*. 2009; 55 (1):44-50. (In Russ.)]
- Jungheim ES, Travieso JL, Carson KR, Moley KH. Obesity and Reproductive Function. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2012;39(4):479-493. doi: 10.1016/j.ogc.2012.09.002.
- Donato JJ, 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.
- Norman JE. The adverse effects of obesity on reproduction. *Reproduction*. 2010;140(3):343-345. doi: 10.1530/rep-10-0297.
- Ковалева Ю.В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функции // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2014. – Т. 14. – №. 2. – С. 43-51. [Kovaleva UV. Rol' ozhireniya v razvii narushenii menstrual'noi i reproduktivnoi funktsii. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2014;14(2):43-51. (In Russ.)]
- Негруша Н.А. *Метаболический синдром у беременных: особенности течения, диагностики, лечения и профилактики*. Дис. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург; 2014. [Negrusha NA. *Metabolicheskii sindrom u beremennykh: osobennosti techeniya, diagnostiki, lecheniya i profilaktiki*. [dissertation] Saint-Petersburg; 2014. (In Russ.)]. Доступно по: <http://vmeda.mil.ru/vmeda/science/dissertation/view.htm?id=68@morfDissertation>. Ссылка активна на 12.02.2017.
- Thompson J, Regnault T. In Utero Origins of Adult Insulin Resistance and Vascular Dysfunction. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2011;29(03):211-224. doi: 10.1055/s-0031-1275522.
- Rachoń D, Teede H. Ovarian function and obesity—Interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010;316(2):172-179. doi: 10.1016/j.mce.2009.09.026.
- Горбатенко Н.В., Безженарь В.Ф., Фишман М.Б. Влияние бариатрической хирургии на репродуктивное здоровье женщины с ожирением. / VIII межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь от рождения до старости. Возможности профилактики»; Декабрь 2-3, 2016; Санкт-Петербург. [Gorbatenko NV, Bezhenar VF, Fishman MB. Vliyanie bariatricheskoi hirurгии na reproduktivnoe zdorov'e zhenshchy s ozhireniem. (Conference proceedings) VIII mezhregional'naya nauchno-practicheskaya konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem «Ambulatornaya akushersko-ginecologicheskaya pomoshch' ot rozhdeniya do starosti. Vozmozhnosti profilaktiki». 2016 dec 2-3; Saint-Petersburg (In Russ.)]
- Rak-Mardyla A. Ghrelin role in hypothalamus-pituitary-ovarian axis. *J Physiol Pharmacol*. 2013;64(6):695-704.
- Crujeiras AB, Casanueva FF. Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge. *Human Reproduction Update*. 2014;21(2):249-261. doi: 10.1093/humupd/dmu060.
- Milone M, De Placido G, Musella M, et al. Incidence of Successful Pregnancy After Weight Loss Interventions in Infertile Women: a Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *Obesity Surgery*. 2015;26(2):443-451. doi: 10.1007/s11695-015-1998-7.
- Michalakis K, Mintziori G, Kaprara A, et al. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: A narrative review. *Metabolism*. 2013;62(4):457-478. doi: 10.1016/j.metabol.2012.08.012.
- Könnér AC, Brüning JC. Mapping leptin's link to reproduction. *Molecular Metabolism*. 2012;1(1-2):5-7. doi: 10.1016/j.molmet.2012.08.001.
- Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*. 2010;140(3):347-364. doi: 10.1530/rep-09-0568.
- Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010;316(2):129-139. doi: 10.1016/j.mce.2009.08.018.
- Galliano D, Bellver J. Female obesity: short- and long-term consequences on the offspring. *Gynecological Endocrinology*. 2013;29(7):626-631. doi: 10.3109/09513590.2013.777420.
- Santos ED, Pecquery R, Mazancourt Pd, Dieudonné M-N. Adiponectin and Reproduction. *Vitam Horm* 2012;90:187-209. doi: 10.1016/b978-0-12-398313-8.00008-7.
- Myers MG, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2010;21(11):643-651. doi: 10.1016/j.tem.2010.08.002.
- Sharma A, Bahadursingh S, Ramsewak S, Teelucksingh S. Medical and surgical interventions to improve outcomes in obese women planning for pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2015;29(4):565-576. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.12.003.
- Pisto P, Ukkola O, Santaniemi M, Kesäniemi YA. Plasma adiponectin—an independent indicator of liver fat accumulation. *Metabolism*. 2011;60(11):1515-1520. doi: 10.1016/j.metabol.2011.03.009.
- Blum CA, Müller B, Huber P, et al. Low-Grade Inflammation and Estimates of Insulin Resistance during the Menstrual Cycle in Lean and Overweight Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(6):3230-3235. doi: 10.1210/jc.2005-0231.
- Zhang J, Zhou L, Tang L, Xu L. The plasma level and gene expression of resistin in polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2011;27(12):982-987. doi: 10.3109/09513590.2011.569794.
- Stengel A, Taché Y. Ghrelin – A Pleiotropic Hormone Secreted from Endocrine X/A-Like Cells of the Stomach. *Frontiers in Neuroscience*. 2012;6. doi: 10.3389/fnins.2012.00024.
- Sirotkin AV, Pavlova S, Tena-Sempere M, et al. Food restriction, ghrelin, its antagonist and obestatin control expression of ghrelin and its receptor in chicken hypothalamus and ovary. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. 2013;164(1):141-153. doi: 10.1016/j.cbpa.2012.07.010.
- Tena-Sempere M. Ghrelin, the Gonadal Axis and the Onset of Puberty. *Endocr Dev* 2013;25:69-82. doi: 10.1159/000346055.
- Repaci A, Gambineri A, Pagotto U, Pasquali R. Ghrelin and reproductive disorders. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2011;340(1):70-79. doi: 10.1016/j.mce.2011.02.022.
- Szczepankiewicz D, Skrzypski M, Pruszyńska-Oszmalek E, et al. Importance of ghrelin in hypothalamus-pituitary axis on growth hormone release during normal pregnancy in the rat. *J Physiol Pharmacol*. 2010;61(4):443-449.
- Comminos AN, Jayasena CN, Dhillo WS. The relationship between gut and adipose hormones, and reproduction. *Human Reproduction Update*. 2013;20(2):153-174. doi: 10.1093/humupd/dmt033.
- Angelidis G, Dafopoulos K, Messini CI, et al. Ghrelin: New Insights into Female Reproductive System-Associated Disorders and Pregnancy. *Reproductive Sciences*. 2012;19(9):903-910. doi: 10.1177/1933719112443880.
- Roa J, Tena-Sempere M. Connecting metabolism and reproduction: Roles of central energy sensors and key molecular mediators. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2014;397(1-2):4-14. doi: 10.1016/j.mce.2014.09.027.
- Taylor PD, Samuelsson AM, Poston L. Maternal obesity and the developmental programming of hypertension: a role for leptin. *Acta Physiologica*. 2014;210(3):508-523. doi: 10.1111/apha.12223.
- De Pergola G, Tartagni M, d'Angelo F, et al. Abdominal fat accumulation, and not insulin resistance, is associated to oligomenorrhea in non-hyperandrogenic overweight/obese women. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2014;32(2):98-101. doi: 10.1007/bf03345694.
- Beatriz Motta A. The Role of Obesity in the Development of Polycystic Ovary Syndrome. *Current Pharmaceutical Design*. 2012;18(17):2482-2491. doi: 10.2174/13816128112092482.

36. Jungheim ES, Travieso JL, Hopeman MM. Weighing the impact of obesity on female reproductive function and fertility. *Nutrition Reviews*. 2013;71:S3-S8. doi: 10.1111/nure.12056.
37. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2007;63(1):78-86. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602904.
38. Purcell SH, Moley KH. The impact of obesity on egg quality. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2011;28(6):517-524. doi: 10.1007/s10815-011-9592-y.
39. Tang T. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Human Reproduction*. 2005;21(1):80-89. doi: 10.1093/humrep/dei311.

Информация об авторах [Authors Info]

Горбатенко Наталья Валерьевна, аспирант [Natal'ya V. Gorbatenko, postgraduate student]. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8 [Address: 6/9, Lva Tolstogo street, St. Petersburg, 197022, Russian Federation]. Email: nalyok1@rambler.ru

Беженар Виталий Федорович, д.м.н., проф. [Vitaliy F. Bezhenar, Sc.D., prof.] eLibrary SPIN: 8626-7555. Фишман Михаил Борисович, д.м.н., проф. [Mikhail B. Fishman, Sc.D., prof.]

Цитировать:

Горбатенко Н.В., Беженар В.Ф., Фишман М.Б. Влияние ожирения на развитие нарушения репродуктивной функции у женщин (аналитический обзор литературы) // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т.14. — №. 1 — С.3-8. doi: 10.14341/ОМЕТ201713-8

To cite this article:

Gorbatenko NV, Bezhenar VF, Fishman MB. Obesity and reproductive health of women. *Obesity and metabolism*. 2017;14(1):3-8. doi: 10.14341/ОМЕТ201713-8
