

Патогенез нарушения фертильности у женщин с ожирением

И.Б.Елагин¹, М.Р.Оразов², П.А.Семенов²

¹НУЗ «Дорожная клиническая больница им. Н.А.Семашко на станции Люблино
ОАО «РЖД», Москва
²РУДН, Москва

Ожирение является основной проблемой общественного здравоохранения и огромным экономическим бременем, ввиду того, что число затронутых этим недугом пациентов неуклонно увеличивается, сопровождаемое ростом сопутствующих заболеваний. Помимо этих хронических нарушений, ожирение также ассоциировано с репродуктивными и акушерскими осложнениями. Постоянная масса – результат энергетического баланса, нарушение которого может приводить к ожирению. Огромное значение на данный момент придается генетике и эпигенетике, микробиоте, гормонам желудочно-кишечного тракта и жировой ткани, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, процессам кислородного обмена, ангиогенеза и воспаления. Открытие таких веществ, как адипонектин, лептин и грелин сразу привлекло особое внимание научного мира, и их детальное изучение активно продолжается по сегодняшний день, о чем свидетельствуют многочисленные публикации. Нарушение функции данных пептидов при ожирении – доказанный факт, а рецепторы к ним экспрессируются, в том числе в тканях репродуктивных органов. Логичным кажется стремление исследователей изучить влияние адипокинов, грелина и других веществ на периферические репродуктивные ткани. К настоящему времени остается неясным, играют ли адипокины значительную роль в патогенезе неблагоприятных репродуктивных исходов у людей с ожирением и, если это так, прямо или косвенно действуют адипокины на периферические репродуктивные ткани. В медицине существует два основных способа борьбы с ожирением: консервативный и хирургический. К настоящему времени наиболее эффективным является бариатрическая хирургия, хотя неинвазивные подходы, из-за невозможности некоторых пациентов прибегнуть к оперативному лечению, незаменимы. Обзор посвящен научному анализу патогенетической связи ожирения и проблем женской фертильности. Были проанализированы полнотекстовые статьи и/или рефераты, опубликованные в период с декабря 1986 г. по январь 2020 г., найденные через национальную научную библиотеку PubMed.

Ключевые слова: ожирение; патогенез; адипокины; инфертильность; бариатрическая хирургия.

The Pathogenesis of Fertility Disorders in Obese Women

I.B.Elagin¹, M.R.Orazov², P.A.Semenov²

¹Road Clinical Hospital named after N.A.Semashko at the Lyublino station of JSC

Obesity is a major public health problem and a huge economic burden due to the fact that the number of patients affected by this disease is steadily increasing, accompanied by an increase in concomitant diseases. In addition to these chronic disorders, obesity is also associated with reproductive and obstetric complications. Stable bodyweight is the result of an energy balance, while disbalance can lead to obesity. Great importance nowadays is given to genetics and epigenetics, microbiota, hormones of the gastrointestinal tract and adipose tissue, insulin resistance and hyperinsulinemia, processes of oxygen metabolism, angiogenesis and inflammation. The discovery of substances such as adiponectin, leptin, and ghrelin immediately attracted special attention of the scientific world, and their detailed study is actively continuing up to this day, as evidenced by numerous publications. Dysfunction of these peptides in obesity is a proven fact, and their receptors are expressed, among others, in the tissues of reproductive organs. It seems to be logical to study the effect of adipokines, ghrelin, and other substances on peripheral reproductive tissues. It remains unclear today whether adipokines play a significant role in the pathogenesis of adverse reproductive outcomes in obese people and, if so, whether adipokines act on peripheral reproductive tissues directly or indirectly. There are two main ways to combat obesity in medicine: conservative and surgical. Nowadays, bariatric surgery is the most effective method, although non-invasive approaches are indispensable due to impossibility of some patients to undergo the surgical treatment. The review is dedicated to the scientific analysis of the pathogenetic relationship of obesity and problems of female fertility. The authors analyzed full-text articles and/or abstracts published between December 1986 and January 2020, found through the national scientific library PubMed.

Keywords: obesity; pathogenesis; adipokines; infertility; bariatric surgery.

Введение

Ожирение является основной проблемой общественного здравоохранения. Число пациентов, затронутых этой современной эпидемией и сопутствующими ей заболеваниями, постоянно растет, наряду с сопряженными с ней и ее осложнениями, и расходами на здравоохранение, что делает борьбу с ожирением одной из важнейших задач [1].

Согласно недавнему популяционному исследованию, примерно 39% населения в возрасте старше 20 лет страдают ожирением [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. более 1,9 млрд взрослых имели избыточную массу тела. Из этого ошеломляющего показателя 650 млн человек страдали ожирением, а меньшее, но все еще большое число этих людей имело морбидное ожирение [3]. Ранее считалось, что это сугубо проблема стран с высоким уровнем дохода, но в настоящее время число людей с избыточной массой тела и ожирением резко увеличивается также в странах с низким и средним уровнем дохода, особенно в городских условиях.

Ожирение является огромным экономическим бременем: по оценкам аналитиков к 2030 г. ожирение увеличит расходы здравоохранения на 48–66 млрд долларов [4]. Это связано с сопутствующими ожирению заболеваниями, такими как сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), дисли-

пидемия и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Помимо этих хронических нарушений, ожирение также ассоциировано с репродуктивными и акушерскими осложнениями, например, нарушением менструального цикла, бесплодием, гиперплазией эндометрия и раком, а также с неблагоприятными акушерскими и перинатальными исходами [5].

В этой связи существует острая необходимость в более глубоком понимании основных механизмов, связывающих энергетический баланс с гомеостазом глюкозы, для разработки новых методов лечения, способных противодействовать ожирению и, таким образом, уменьшить риск развития ассоциированных заболеваний [6].

Оценка степени ожирения

Для оценки и дальнейшего ведения пациентов с ожирением рекомендуется использование индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ) и наличия сопутствующих заболеваний, в том числе дислипидемии, остеоартрита, АГ, ССЗ, СД и апноэ во сне [7]. Хотя ИМТ является полезным измерением для большинства людей, он не является абсолютно точным для всех. Например, ИМТ может быть неточным в случае большой мышечной массы (в таких случаях следует опираться на ОТ), также нормы ИМТ зависят от этнического происхождения и отличаются у детей [8].

Для большинства взрослых ИМТ 18,5–24,9 кг/м² указывает на нормальную массу тела. ИМТ 25–29,9 кг/м² определяет избыточную массу, а ИМТ ≥ 30 кг/м² – ожирение [8]. Серьезное нарушение здоровья, которое характеризуется аномально высокой массой тела и ИМТ ≥ 40 кг/м², дефинируется как морбидное ожирение; оно также может быть диагностировано у людей с ИМТ ≥ 35 кг/м² при наличии серьезных осложнений, связанных с ожирением, таких как АГ или СД [9]. Риск смертности значимо увеличивается уже при ИМТ ≥ 30 кг/м², а при ИМТ ≥ 40 кг/м² наблюдается особенно выраженный негативный эффект ожирения на здоровье пациентов и риск смертности [10].

Поскольку медицинские работники и пациенты по-разному воспринимают термин «морбидное», предпочтительнее вместо «морбидного ожирения» использовать термин «ожирение III степени» или «тяжелое ожирение». Это позволяет медицинским работникам сообщать, что данный уровень избыточной массы – серьезная проблема для здоровья, не звуча осуждающе [11].

Патогенез ожирения

У большинства людей масса тела поддерживается в стабильном состоянии и может оставаться стабильным в течение многих лет. Постоянная масса – результат энергетического баланса, когда потребление энергии равно ее расходу, однако нарушение этого самого энергетического баланса может приводить к постоянным проблемам с массой, например, к ожирению. Поскольку увеличение массы тела сопряжено с ростом заболеваемости и смертности, многие исследователи пытаются определить механизмы, лежащие в основе дисбаланса между потреблением и расходом энергии [12].

Множество работ, посвященных роли массы тела, образа жизни будущей матери, питания ребенка в перинатальный период, грудного вскармливания на риск развития ожирения в будущем, указывают на способность последних оказывать значимое влияние на риск развития ожирения у ребенка за счет различных эпигеномных механизмов, участвующих, в том числе, и в процессах фетального программиро-

вания. Например, повышенный ИМТ и выраженная недостаточность питания у матерей стойко ассоциировалась с повышенным риском ожирения, развития 2 типа СД, ССЗ в будущем [13]. В ряде исследований было показано, что грудное вскармливание в течение 4–6 мес. обладает протективным потенциалом касаясь развития ожирения, в то время как искусственное и смешанное вскармливания лишены этого эффекта.

Говоря об этиопатогенезе ожирения огромное значение в мире на данный момент придается генетике и эпигенетике, метаболизму липидов, микробиоте, гормонам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), процессам, происходящим в жировой ткани – липогенезу, метаболизму и секреторной активности, процессам кислородного обмена, ангиогенеза, ремоделирования, фиброобразования и воспаления.

Роль генетики и эпигенетики в патогенезе ожирения

Глобальные исследования человеческого генома выявили, что у людей 99,9% генов одинаковы, при этом лишь 1,5% – являются функционально активными [14]. К настоящему моменту выявлено всего около 300 генов-кандидатов, способных оказывать влияние на ИМТ, при этом изменения лишь в нескольких имеют более или менее четкую, но не абсолютную, связь с риском развития ожирения – ген *FTO*, ген *MC4R*, ген *TNF-α*, ген рецептора меланокортина [15]. К сожалению, до сих пор ученые не могут предсказывать риск развития ожирения на основе лишь классического генетического анализа, главным образом, потому, что значимую роль в активности вышеупомянутых генов-кандидатов играют эпигеномные механизмы, такие как моделирование гистонов (ацетилирование, метилирование, фосфорилирование), приводящие к менее плотной упаковке молекулы ДНК и увеличивающие возможность транскрипции генов; метилирование промотора, снижающее скорость транскрипции; синтез микро-РНК, блокирующей в свою очередь матричные РНК. Доказано, что эпигеномным влиянием обладают продукты питания, физическая активность, окружающая среда, в том числе и солнечный свет, прием медикаментов и стресс. Причем последствия эпигеномных влияний могут сохраняться на протяжении нескольких поколений [16].

Роль воспаления в патогенезе ожирения

Известным является тот факт, что увеличение объема жировой ткани ассоциировано с нарастанием ее провоспалительной активности. Причины данного процесса активно обсуждаются мировым сообществом, в частности, рассматриваются особенности ангиогенеза и кислородного обмена растущей жировой ткани. У пациентов с ожирением отмечается повышение ангиогенной активности в жировой ткани, связанное с продукцией макрофагами и адипоцитами проангиогенных субстанций и стимулированием ангиогенеза гипоксией, с целью удовлетворения растущей потребности в нутриентах, кислороде, гормонах, адипокинах и др. Длительный интенсивный проангиогенез в жировой ткани выливается в свой процесс регуляции, что приводит к эндотелиальной дисфункции, привлечению иммунокомпетентных клеток и формированию провоспалительной среды в жировой ткани [17]. Иными словами, в условиях увеличивающегося объема жировой ткани происходит нарушение ее кровоснабжения. Возникающая гипоксия адипоцитов обуславливает экспрессию чувствительных к гипоксии генов, привлечение в жи-

ровую ткань иммунокомпетентных клеток и развитие асептического воспаления. Активно продуцируемые инфильтрирующими жировую ткань клетками иммунной системы различные провоспалительные интерлейкины модулируют чувствительность инсулиновых рецепторов, что приводит к развитию инсулинорезистентности [18].

Роль инсулинорезистентности в патогенезе ожирения

К настоящему времени существует множество исследований подтверждающих ключевую роль гиперинсулинемии и инсулинорезистентности.

Более прямой подход к оценке роли уровней точного инсулина и инсулина натошак в увеличении массы заключается в воздействии на секрецию инсулина. Секреция инсулина может быть частично ингибирована с помощью таких фармакологических препаратов, как активатор калиевых каналов β -клеток, диазоксид, и аналог соматостатина длительного действия, октреотид [19]. Суммарные результаты исследований влияния диазоксида и октреотида на массу тела выражались в снижении массы тела в тех случаях, когда препараты приводили к понижению уровня инсулина в крови [20]. Хотя данные препараты и имеют разные механизмы действия, они обладают общим эффектом снижения уровня инсулина в крови.

Увеличение концентрации инсулина в головном мозге, по-видимому, имеет противоположный эффект. Церебральный инсулин является гормоном с анорексическим действием, но его влияние нарушается у людей с ожирением из-за инсулинорезистентности в головном мозге [21]. Интраназальный способ доставки инсулина снижает желание приема пищи и усиливает постпрандиальный термогенез с одновременным снижением постпрандиального системного уровня инсулина [22].

В настоящее время избирательное снижение уровня циркулирующего инсулина без фармакологических эффектов в других органах может быть достигнуто только путем генетических манипуляций. Для этой цели использовались модели с мышами. Мыши несут два гена инсулина, *Ins1* и *Ins2*. В общем, гомеостаз глюкозы остается нормальным при снижении уровня инсулина натошак после удаления любого гена инсулина, а при кормлении пищей с высоким содержанием жиров мыши не страдали ожирением, не развивался стеатоз печени и увеличивался расход энергии. Не было различий в уровнях некоторых других гормонов, включая лептин, резистин, грелин, *GIP*, *GLP-1*, *IL-6* и *PYY* [23, 24]. Роль инсулина в росте жировой ткани также тестировали путем избирательного разрушения гена рецептора инсулина в клетках белой и бурой жировой ткани. Такие мыши росли нормально, и не имели никаких значимых отличий от контрольных однопометников, кроме уменьшения стимулированного инсулином поглощения глюкозы на ~90%. Мыши с такой избирательной инсулинорезистентностью жировой ткани имели низкую жировую массу и были защищены от возрастного ожирения [25].

У человека описаны мутации гена инсулина, влияющего на его секрецию, однако во всех случаях секреция нарушалась до такой степени, что приводила к повышению уровня глюкозы натошак или диабету [26].

Липогенная активность инсулина и концентрация-зависимый эффект его ингибирующего действия на липолиз хорошо изучены; т.е. через рецептор на адипоцитах инсулин вызывает одновременно и ингиби-

рование липолиза, и накопление триглицеридов. Еще в далеких 1980 годах было показано, что стимуляция поглощения глюкозы и подавление продукции глюкозы в печени требует гораздо более высоких концентраций инсулина, чем необходимо для ингибирования липолиза в адипоцитах даже у одного и того же человека [27].

Таким образом, уровень инсулина на высшей границе нормы, или слегка превышающий его, существенно ингибирует липолиз при отсутствии соответствующих влияний на выработку глюкозы в печени или на транспорт глюкозы в мышцу. Поскольку ингибирование липолиза эквивалентно стимуляции липогенеза, влияние инсулина на адипоциты, вероятно, является причиной наблюдаемой связи между гиперинсулинемией и ожирением. В эту же теорию укладывается позитивный эффект лечения ожирения с помощью диазоксида или октреотида посредством снижения уровня инсулина, а также профилактики или ремиссия ожирения у мышей с генетически подавленной выработкой инсулина или экспрессией рецептора инсулина на адипоцитах [20].

Ингибирование липолиза/активация липогенеза, глюконеогенеза в печени и поглощение глюкозы в чувствительных к инсулину клетках – все это требует разных уровней инсулина для эффективной передачи сигналов через рецепторы. Еще одна концепция заключается в селективной резистентности к инсулину. Инсулин стимулирует транспорт глюкозы по пути *PI3K-Akt*, тогда как липолиз подавляется посредством *Akt*-независимого подавления протеинкиназы *A*. Действительно, резистентность к инсулину влияет на поглощение глюкозы, но не влияет на *ChREBP*-зависимый липогенез *de novo* [28].

Обратная связь между инсулин-опосредованным липолизом и липогенезом в адипоцитах означает, что снижение роста жировой ткани сопровождается повышенным высвобождением незатерифицированных свободных жирных кислот (СЖК) из триглицеридов адипоцитов из-за усиления липолиза. У худых людей средняя концентрация СЖК натошак составляет от 300 до 600 мкмоль/л. У людей с тяжелым ожирением концентрация СЖК в крови имеет незначительно более высокие цифры (разница ~70 мкмоль/л) [29]. Это указывает на то, что жировая ткань высвобождает меньше СЖК при ожирении, что связано с подавлением регуляции ферментов, участвующих в расщеплении триглицеридов [30].

Роль микробиома в патогенезе ожирения

В настоящее время большой интерес вызывает связь ЖКТ, в частности микробиома, с метаболическими процессами организма человека. Прямое влияние пищеварительной системы на жировую ткань не вызывает сомнений. Это влияние опосредовано нутриентами, желчными кислотами, гормонами ЖКТ – глюкагоноподобным пептидом 1, гастроинтестинальным пептидом, бактериальными метаболитами, в частности, короткоцепочечными жирными кислотами и липополисахаридами.

Доказано, например, что желчные кислоты являются лигандами для рецепторов *FXR* и *TGR5*, локализованных в различных тканях и органах и регулирующих обмен глюкозы, липидов, процессы постпрандиального метаболизма, потребление энергии. В исследованиях на животных моделях было показано, что агонисты *FXR*-рецепторов способны снижать массу и позитивно влиять на метаболический профиль [31].

Также определено, что развитие дисбиоза обуславливает нарушение проницаемости кишечного барьер-

ера, что за счет возникающей эндотоксинемии, приводит к развитию и прогрессированию воспаления в жировой ткани и развитию метаболических расстройств. К настоящему моменту существует ряд работ, основанных как на человеческих моделях, так и на животных, свидетельствующих о важной роли кишечного микробиома в регуляции процессов потребления и расхода энергии, способности влиять на инсулинорезистентность [32].

Роль адипонектина в патогенезе ожирения

Жировая ткань является важной эндокринной железой, которая секретирует множество эндокринных факторов, называемых адипокинами, которые модулируют разнообразные физиологические процессы, включая аппетит, обмен веществ, сердечно-сосудистую функцию, иммунитет и репродукцию. Изменная экспрессия адипокинов у людей с ожирением была вовлечена в патогенез множества расстройств здоровья, включая диабет и сердечно-сосудистые заболевания [33]. Особое внимание мировое научное сообщество уделяет таким гормональным веществам, как адипонектин, лептин и грелин.

Адипонектин, продукт гена *APM1*, представляет собой белок, состоящий из 244 аминокислот, действие которого опосредуется рецепторами, известными как адипонектиновые рецепторы 1 и 2 (*Adipor1* и *Adipor2*) [34]. Этот белок в значительной степени секретируется в зрелых адипоцитах, в основном из белой жировой ткани, хотя также может секретироваться кардиомиоцитами, гепатоцитами и плацентой в более низких концентрациях. Производителями этого белка признаны три основных отложения жировой ткани: подкожный, висцеральный и периваскулярный. Интересно (из-за тесной связи висцерального ожирения и метаболических/ССЗ), что именно висцеральный жир в большей мере ответственен за секрецию адипонектина в сравнение с подкожными отложениями [35].

Адипонектин действует аутокринно-паракринно в жировой ткани и эндокринно в других тканях. Аутокринно-паракринные эффекты адипонектина иллюстрируют его роль в дифференцировке адипоцитов и повышении чувствительности к инсулину, а также в ингибировании секреции адипоцитами интерлейкинов 6 и 8, макрофагального воспалительного белка 1a/b и хемотаксического белка-1 моноцитов, который, в свою очередь, может подавлять накопление липидов и чувствительность к инсулину адипоцитов. Кроме того, недавние исследования предоставили доказательства существования регуляторной петли обратной связи, с помощью которой адипонектин контролирует свою собственную продукцию и экспрессию своего рецептора. Эндокринный эффект адипонектина выражается в улучшении чувствительности тканей к инсулину. На клеточном уровне адипонектин повышает биодоступность эндотелиальной окиси азота и обладает противовоспалительными, антиапоптотическими и антиатерогенными свойствами. Последние данные также предполагают, что адипонектин эффективно ингибирует фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС), который индуцируется образованием активных форм кислорода, что свидетельствует о широком антиоксидантном действии адипонектина на кровеносные сосуды [34].

Уровни адипонектина в плазме значительно снижаются у пациентов с ожирением и имеют обратную корреляцию с ИМТ. Люди с СД 2 типа имеют более низкие концентрации адипонектина в плазме по сравнению с людьми без диабета, независимо от ИМТ [34].

Ожирение является фактором риска бесплодия и неблагоприятных репродуктивных результатов. Остается неясным, играют ли адипокины значительную роль в патогенезе неблагоприятных репродуктивных исходов у людей с ожирением и, если это так, действуют ли адипокины прямо или косвенно на периферические репродуктивные ткани. Многими исследованиями было продемонстрировано, что рецепторы адипокинов, лептина и адипонектина, экспрессируются в периферических репродуктивных тканях, но непосредственное воздействие этих адипокинов на периферические репродуктивные ткани не способствует патогенезу репродуктивной дисфункции при ожирении [33].

Генетическая делеция рецепторов адипонектина (*Adipor1*, *Adipor2* или обоих) или самого адипонектина у мышей не влияла на жизнеспособность и не была связана с субфертильностью в ряде исследований, хотя отсутствие экспрессии адипонектина у матери или плода приводило к множеству метаболических изменений у потомства, что указывало на избыточную функцию этого гормона в отношении метаболизма у мышей [36].

В другом исследовании генетически сконструированные для сверхэкспрессии мутантного адипонектина самки мышей оказались бесплодными, что свидетельствует о модуляторной роли белка в отношении репродукции. Механизмы, лежащие в основе этого бесплодия, остаются в значительной степени не исследованными. Мыши со сверхэкспрессией адипонектина страдали ожирением и имели повышенные уровни пролактина; таким образом, их бесплодие могло быть результатом центральных и/или периферических эффектов адипонектина [37].

Роль лептина в патогенезе ожирения

Лептин представляет собой белок из 167 аминокислот, кодируемый геном *LEP*, и действует через рецептор лептина (*LEPR*). Данный адипокин приводит к снижению потребления пищи и увеличению расхода энергии на поддержание размеров запасов жира в организме, регулирует иммунную функцию, половое созревание и передачу сигналов инсулина. Было доказано, что врожденный дефицит лептина, обусловленный гомо-/гетерозиготной мутацией в гене *LEP*, связан с нормальной массой тела при рождении, за которой следует быстрое развитие тяжелого ожирения, связанного с гиперфагией и нарушением сытости [12].

Лептин экспрессируется главным образом в адипоцитах и, в меньшей степени, в кишечнике, скелетных мышцах, плаценте и других тканях. Периферические уровни лептина находятся в прямой корреляции с жировой массой и ИМТ. После того, как лептин высвобождается жировой тканью в кровоток, он пересекает ГЭБ и связывается с рецепторами лептина гипоталамуса, предоставляя информацию о состоянии запасов энергии в организме. Связываясь со своими рецепторами, лептин влияет на активность различных нейронов гипоталамуса и экспрессию различных нейропептидов, связанных с возникновением голода (орексигенные) или сытости (анорексигенные). Поскольку у тучных людей уровни лептина в сыворотке и адипоцитах повышены, а также при лечении лептином у них отмечается недостаточная эффективность, многие исследователи предполагают, что тучные люди являются устойчивыми к лептину. Переедание приводит к повышению уровня циркулирующего лептина. Воздействие высоких уровней данного белка на гипоталамус может оказывать на него разрушительное воздействие. В резуль-

тате гипоталамус становится менее чувствительным к лептину, что приводит к устойчивому повышению уровня адипокина в крови. Рецепторы лептина присутствуют в ЦНС в нескольких ядрах гипоталамуса, где лептин играет важную роль не только в регуляции аппетита, но и в регуляции метаболизма и секреции гонадотропинов [12].

У мышей с генетической блокировкой синтеза лептина и рецепторов лептина обнаруживаются низкие концентрации гонадотропина, незрелые половые органы и нарушение полового созревания, которое восстанавливается при применении экзогенного лептина. В исследованиях на мышах выявлено, что дефицит лептина приводит к бесплодию самок мышей [33]. Как только овуляторная дисфункция преодолевается у самок мышей без синтеза лептина с ожирением или без (т.е. посредством стимуляции ГТ+ФСГ), нормальная беременность может прогрессировать и закончиться нормальными родами в отсутствие лептина. Также ряд исследований подтверждает отсутствие необходимости периферической передачи сигналов лептина для имплантации эмбрионов [38].

Люди с дефицитом лептина или рецептора лептина демонстрируют схожую с мышами картину реализации репродуктивного потенциала [39]. Было показано, что лептин оказывает влияние на клетки тека и гранулезы яичников, а также на клетки эндометрия и развивающегося эмбриона, в частности, модулирует стероидогенез, хотя результаты исследований были в целом противоречивыми [33]. Таким образом, важность этих эффектов лептина для репродуктивной функции человека остается неопределенной, а прямые сигнальные каскады лептина в яичнике, матке и эмбрионе, по-видимому, несущественны для репродуктивной функции мышей и женщин [39].

Роль грелина в патогенезе ожирения

Грелин – пептид, состоящий из 28 аминокислот, который является эндогенным лигандом для рецепторов секреции гормона роста (GHS-R), кодируемый человеческим препрогелином, GHRL. Он секретируется главным образом эндокринными клетками дна желудка и, в меньшей степени, тела желудка, слизистой двенадцатиперстной кишки и тощей кишки, легкими, мочеполовыми органами и гипофизом. Уровень грелина увеличивается препрандиально и снижается постпрандиально. Кроме того, уровни грелина демонстрируют суточные колебания и, по-видимому, зависят от возраста, пола, ИМТ, уровня гормона роста (ГР), глюкозы и инсулина. Следует отметить, что секреция грелина, по-видимому, функционирует независимо от секреции лептина. Несмотря на то, что влияние лептина на энергетический гомеостаз противоположно эффекту грелина, грелин стимулирует аппетит, опытным путем показано, что введение лептина здоровым добровольцам не влияет на уровни грелина в течение от нескольких часов до нескольких дней [40].

Влияние грелина на энергетический баланс в значительной степени опосредовано через гипоталамус. Исследователями было предложено три различных пути развития орексигенного эффекта грелина. Во-первых, связывание грелина с соответствующими рецепторами в гипоталамусе после прохождения его через ГЭБ из кровотока. Во-вторых, достижение пептидом ядер гипоталамуса по блуждающему нерву и ядру солитарного тракта. В-третьих, грелин вырабатывается непосредственно в гипоталамусе, где он напрямую воздействует на различные его ядра [41].

Грелин ослабляет вызванное лептином снижение потребления пищи и массы тела, модулируя экспрес-

сию различных гипоталамических пептидов. Полученные результаты показывают, что лептин и грелин по-разному влияют на нейроны гипоталамуса, продуцирующие различные орексигенные и анорексигенные пептиды, что приводит к более или менее противоположным воздействиям на энергетический баланс [12]. Грелин, как было показано, регулирует секрецию гормона роста гипофизом, оказывает влияние на желудочно-кишечный тракт, активацию иммунных клеток и воспаление. Было продемонстрировано, что повышение уровня грелина в препрандиальном периоде коррелирует с показателями голода у здоровых людей, начиная прием пищи добровольно в отсутствие времени и связанных с едой сигналов. Кроме того, внутривенная инъекция или инфузия грелина также вызывает голод и потребление пищи у здоровых и страдающих ожирением людей.

Концентрация грелина в крови у людей имеет обратную корреляцию с ИМТ. Это говорит о том, что уровни грелина изменяются в ответ на диету для поддержания массы тела [42]. В исследованиях на мышах с заблокированной секрецией грелина у подопытных наблюдались нормальный размер и структура тела, плотность костей, скорость роста, опорожнение желудка, потребление пищи, фертильность, общее поведение. Данное наблюдение указывает на то, что грелин не является критически необходимым для роста, регуляции аппетита и отложения жира, и вряд ли является прямым регулятором лептина и инсулина [43].

Люди, страдающие ожирением, не теряют чувствительность к грелину и не имеют дефекта транспорта грелина через ГЭБ, поскольку периферическое введение все еще приводит к усилению аппетита у пациентов с ожирением. Возможно, пациенты с ожирением сверхчувствительны к грелину, например, из-за сверхэкспрессии GHS-R. Было показано, что инфузия грелина в низких дозах не оказывает влияния на худых людей, но увеличивает потребление энергии *ad libitum* у людей с ожирением, а в высоких дозах – к более высокому увеличению потребления пищи у пациентов с ожирением по сравнению с худыми [12].

Хотя грелин по существу стимулирует секрецию ГР и потребление пищи, некоторые исследования связывают его с репродуктивной физиологией, главным образом с модуляцией оси гипоталамус–гипофиз–яичники [44]. Эксперименты *in vitro* на человеческой модели продемонстрировали стимулирующее децидуализацию действие пептида на стромальные клетки эндометрия. Наконец, рецептор грелина был идентифицирован в ооцитах и эмбрионах млекопитающих, и его секреция была связана с развитием эмбрионов на ранних сроках [45], хотя данные исследователей о пользе влияния данного пептида на прогрессирование беременности у разных млекопитающих разнятся.

Результаты одной экспериментальной работы подтверждают гипотезу о том, что грелин модулирует некоторые гестационные процессы, включая оплодотворение, развитие эмбриона на ранних сроках и, возможно, имплантацию, оказывая вредные эффекты при высоких концентрациях, при которых этот пептид может функционировать как сигнал дефицита пищи. Более того, введение антагониста грелина тоже негативно воздействовало на перечисленные процессы. Вероятно, физиологическое увеличение концентрации грелина в плазме во время беременности необходимо для нормального/оптимального развития беременности [46].

Грелин может быть вовлечен в повышение восприимчивости эндометрия к эмбрионам, и что он может влиять на развитие предимплантационных эмбрионов, выступая в качестве паракринного/аутокринного фактора [47]. В литературе существуют данные о том, что желтое тело секретирует грелин, особенно в лютеиновой фазе, и что этот пептид значительно ингибирует активность 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы и секрецию прогестерона [48]. В соответствии с этими данными, результаты на людях, полученные в центре вспомогательной репродукции (ВРТ), продемонстрировали, что концентрации грелина в фолликулярной жидкости отрицательно коррелировали со значениями прогестерона. Что еще более важно, эти же авторы сообщили, что грелин фолликулярной жидкости имел обратную корреляцию с частотой расщепления эмбрионов и числом жизнеспособных эмбрионов на 3-й день, что объясняется изменением качества ооцитов [49]. Кроме того, несколько авторов сообщили о том, что введение грелина беременным крысам (начиная с 1-го по 11-й день беременности или за 14–15 дней до родов) увеличивает массу крысят при родах [46].

Способы коррекции ожирения

Существует два основных способа борьбы с ожирением: консервативный (например, диета, физические упражнения, изменение образа жизни и применение лекарственных средств) и хирургический подход (с помощью различных операций по снижению массы тела, широко известных как бариатрическая хирургия).

Высокий успех применения хирургического метода заключается в разнонаправленности механизмов, механических, анатомических и гуморальных, приводящих к снижению массы: нарушение всасывания (поглощения калорий кишечником), механическое ограничение (уменьшение объема желудка), а также гормональные изменения, уменьшающие чувства голода и/или преждевременной сытости после приема пищи [1].

Исследователи попытались связать потерю массы тела при бариатрической хирургии с изменениями в концентрации грелина после обходного желудочного шунтирования и особенно рукавной гастрэктомии (РГ). Во время последней процедуры, дно желудка, где в основном производится грелин, полностью удаляется. Недавний метаанализ показал, что уровень грелина значительно снижается после РГ [50]. У пациентов, перенесших шунтирование, результаты различных исследований противоречивы.

Оба указанных метода приводят к исключительно хорошим результатам в потере массы. Возможно, дополнительный механизм снижения аппетита после РГ, чисто ограничительного метода, из-за значительного падения уровня грелина может «уравновесить» отсутствие эффекта мальабсорбции, который имеет место только у пациентов с шунтированием [50]. В одном РКИ сравнивались 16 пациентов с морбидным ожирением после РГ с 16 пациентами с морбидным ожирением после шунтирования желудка. Значительное снижение уровня грелина в плазме натощак наблюдалось только в группе РГ, когда в группе шунтирования, наоборот, отмечалось его повышение. Интересно, что аппетит пациентов в группе РГ оставался ниже 50% от начального предоперационного балла, когда в группе шунтирования, напротив, к концу 12-месячного наблюдения аппетит частично восстанавливался [51].

Одним из наиболее эффективных консервативных методов лечения пациентов с морбидным ожирением

является применение препарата лираглутида в сочетании с низкокалорийной диетой и усиленной физической активностью [52]. Лираглутид – аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), полученный биотехнологическим методом рекомбинантной ДНК, и имеет аминокислотную последовательность на 97% гомологичную эндогенному человеческому ГПП-1.

В исследованиях на животных моделях применение лираглутида приводило к активации ГПП-1 рецепторов в различных областях головного мозга, в том числе гипоталамусе, где препарат усиливал сигналы о насыщении и ингибировал сигналы о голоде, приводя к уменьшению массы тела [53].

Основные механизмы снижения массы тела, связанные с приемом препарата: влияние на аппетит, потребление калорий, опорожнение желудка и концентрация глюкозы натощак и после приема пищи.

В исследованиях, изучавших влияние лираглутида на аппетит и потребление калорий, обнаружили ускорение насыщения и ощущения наполненности желудка после приема пищи и ослабление чувства голода и оценочное количество предполагаемого потребления пищи в сравнении с группой плацебо [54].

Было проведено большое многоцентровое рандомизированное исследование (DURATION-6) для сравнения эффектов экзенатида и лираглутида у пациентов с диабетом типа 2. Было продемонстрировано, что лираглутид улучшал гликемический профиль и HbA_{1c}, а также приводили к потере массы тела, улучшали АД и другие показатели сердечно-сосудистого благополучия [55].

В исследовании влияния лираглутида на потенциал фертильности у бесплодных женщин с ожирением и с синдромом поликистозных яичников препарат показал свою эффективность. Пациентки были разделены на две группы: принимавшие только метформин и принимавшие комбинацию метформина и лираглутида в течение 12 нед. с началом циклов стимуляции после 4-недельного периода без приема каких-либо препаратов. Частота беременностей на количество циклов стимуляции/переносов эмбрионов была значительно выше в группе женщин, принимавших метформин в комбинации с лираглутидом (85,7%) по сравнению с группой пациенток, принимавших только метформин (28,6%) ($p=0,03$). Частота спонтанных беременностей в течение 12 мес. составила 69,2% в группе, принимавших комбинацию препаратов, по сравнению с 35,7% в группе, придерживавшихся монотерапии [56].

Сетевой метаанализ показал, что лираглутид, по-видимому, превосходит все другие препараты в снижении массы тела и уменьшении окружности талии [57].

Эффективность и безопасность использования лираглутида для длительной коррекции массы в сочетании с низкокалорийной диетой и физическими нагрузками была изучена в 4 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (продолжительностью 32 и 56 нед.) с исследованием в общей сложности 5358 пациентов.

Заключение

ИМТ и жировая масса тела являются важными детерминантами здоровья населения. Распределение жира в организме и дисфункция жировой ткани, являются значимыми факторами развития сопутствующих хронических заболеваний. Поскольку ожирение связано с ростом заболеваемости и смертности, научный мир пытается определить механизмы, лежащие в основе дисбаланса между потреблением энергии и расходом энергии [12].

Несмотря на то что некоторые женщины с ожирением имеют благоприятные репродуктивные исходы, клинические исследования демонстрируют бесспорное влияние ожирения на риск развития бесплодия. Это распространяется не только на снижение плодovitости, но и на субоптимальные ответы на ВРТ. Проблемы с фертильностью становятся все хуже с увеличением ИМТ и особенно неблагоприятное положение у женщин с морбидным ожирением. Потеря массы улучшает самопроизвольное зачатие, но пока не доказано, что она улучшает показатели рождаемости у женщин, проходящих лечение от бесплодия. Ряд исследований в лабораториях выявил разнообразные механизмы, поражающие яйцеклетки, эндометрий и предимплантационный эмбрион [58]. Очевидно, что связь ожирения с репродуктивными проблемами реальна, однако патогенез этой связи остается неясным. Поскольку ожирение приводит к нарушению экспрессии адипокинов, а рецепторы адипокинов экспрессируются в тканях репродуктивных органов, существует биологическое обоснование для дальнейшего более детального изучения, возможно достаточно важных, эффектов адипокинов на периферические репродуктивные ткани [33].

В связи с высокой распространенностью ожирения и его негативным влиянием на качество жизни существует острая необходимость в разработке новых подходов к лечению ожирения, обеспечивающих устойчивую потерю массы тела. В настоящее время наиболее эффективным методом является бариатрическая хирургия [59]. Несмотря на это, большое число людей по тем или иным причинам не может быть подвергнуто оперативному лечению, и неинвазивные подходы в данном случае незаменимы.

Литература

- Makris M.C., Alexandrou A., Papatsoutsos E.G., Malietzis G., Tsilimigras D.I., Guerron A.D., Moris D. Ghrelin and Obesity: Identifying Gaps and Dispelling Myths. A Reappraisal. *In Vivo*. 2017 Nov-Dec; 31 (6): 1047–1050.
- Hales C.M., Carroll M.D., Fryar C.D., Ogden C.L. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2015–2016. *NCHS Data Brief*. 2017; (288): 1–8.
- Chan A.K., Bisson E.F., Bydon M., Glassman S.D., Foley K.T., Potts E.A., Shaffrey C.I., Shaffrey M.E., Coric D., Knightly J.J., Park P., Wang M.Y., Fu K.M., Slotkin J.R., Asher A.L., Virk M.S., Kerezoudis P., DiGiorgio A.M., Haid R.W., Mummaneni P.V. Obese patients benefit, but do not fare as well as nonobese patients, following lumbar spondylolisthesis surgery: an analysis of the quality outcomes database, *Neurosurgery*. 2020 Jan 1; 86 (1): 80–87.
- Wang Y.C., McPherson K., Marsh T., Gortmaker S.L., Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet*. 2011; 378 (9793): 815–825.
- Goldsammler M., Merhi Z., Buyuk E. Role of hormonal and inflammatory alterations in obesity-related reproductive dysfunction at the level of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018; 16: 45.
- Guarino D., Nannipieri M., Iervasi G., Taddei S., Bruno R.M. The Role of the Autonomic Nervous System in the Pathophysiology of Obesity. *Front Physiol*. 2017; 8: 665.
- Blero D. Endoscopic Techniques for Weight Loss. *Clinical Gastrointestinal Endoscopy (Third Edition)*. 2019; 488–493.
- Obesity: identification, assessment and management (2014) NICE guideline CG189.
- Clinical Guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. National Heart, Lung and Blood Institute. NIH.
- European Guidelines for Obesity Management in Adults *Obes Facts* 2015;8:402–424.
- Welcome A., FACOG, Feb 26, 2019.
- Klok M.D., Jakobsdottir S., Drent M.L. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev*. 2007 Jan; 8 (1): 21–34.
- Fretts A.M., Howard B.V., Siscovick D.S., Best L.G., Beresford S.A., Mete M., Eilat-Adar S., Sotoodehnia N., Zhao J. Processed Meat, but Not Unprocessed Red Meat, Is Inversely Associated with Leukocyte Telomere Length in the Strong Heart Family Study. *J Nutr*. 2016; 12: 63–71.
- Moraes F., Góes A. A decade of human genome project conclusion: Scientific diffusion about our genome knowledge. *Biochem Mol Biol Educ*. 2016; 44: 3: 215–23.
- Srivastava A., Srivastava N., Mittal B. Genetics of Obesity. *Indian J Clin Biochem*. 2016; 31: 4: 361–71.
- Kühnen P., Handke D., Waterland R.A., Hennig B.J., Silver M., Fulford A.J., Dominguez-Salas P., Moore S.E., Prentice A.M., Spranger J., Hinney A., Hebebrand J., Heppner F.L., Walzer L., Grätzinger C., Gromoll J., Wiegand S., Grüters A., Krude H. Interindividual Variation in DNA Methylation at a Putative POMC Metastable Epiallele Is Associated with Obesity. *Cell Metab*. 2016; 16: 1531–50.
- Xue Y., Xu X., Zhang X.Q., Farokhzad O.C., Langer R. Preventing diet-induced obesity in mice by adipose tissue transformation and angiogenesis using targeted nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci*. 2016; 113: 20: 5552–7.
- Симаненков В.И., Тихонов С.В., Ильяшевич И.Г., Ледовая А.В., Макиенко В.В., Федорова Н.В. Эпидемиология, социальные аспекты и патогенез ожирения. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 1. – С. 21–27 / Simanenkov V.I., Tikhonov S.V., Ilyashevich I.G., Ledovaya A.V., Makiyenko V.V., Fedorova N.V. Epidemiology, social aspects and pathogenesis of obesity. *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2017; 9: 1: 21–27. [in Russian]
- Doyle M.E., Egan J.M. Pharmacological agents that directly modulate insulin secretion. *Pharmacol Rev*. 2003 Mar; 55 (1): 105–31.
- Kolb H., Stumvoll M., Kramer W., Kempf K., Martin S. Insulin translates unfavourable lifestyle into obesity. *BMC Med*. 2018; 16: 232.
- Kullmann S., Heni M., Hallschmid M., Fritsche A., Preissl H., Häring H.U. Brain Insulin Resistance at the Crossroads of Metabolic and Cognitive Disorders in Humans. *Physiol Rev*. 2016 Oct; 96 (4): 1169–209.
- Jauch-Chara K., Friedrich A., Rezmmer M., Melchert U.H., G Schoiland-Engler H., Hallschmid M., Oltmanns K.M. Intranasal insulin suppresses food intake via enhancement of brain energy levels in humans. *Diabetes*. 2012 Sep; 61 (9): 2261–8.
- Mehran A.E., Templeman N.M., Brigid G.S., Lim G.E., Chu K.Y., Hu X., Botezelli J.D., Asadi A., Hoffman B.G., Kieffer T.J., Bamji S.X., Clee S.M., Johnson J.D. Hyperinsulinemia drives diet-induced obesity independently of brain insulin production. *Cell Metab*. 2012 Dec 5; 16 (6): 723–37.
- Templeman N.M., Clee S.M., Johnson J.D. Suppression of hyperinsulinaemia in growing female mice provides long-term protection against obesity. *Diabetologia*. 2015 Oct; 58 (10): 2392–402.
- Blüher M., Michael M.D., Peroni O.D., Ueki K., Carter N., Kahn B.B., Kahn C.R. Adipose tissue selective insulin receptor knockout protects against obesity and obesity-related glucose intolerance. *Dev Cell*. 2002 Jul; 3 (1): 25–38.
- Kleinberger J.W., Copeland K.C., Gandica R.G., Haymond M.W., Levitsky L.L., Linder B., Shuldiner A.R., Tollefsen S., White N.H., Pollin T.I. Monogenic diabetes in overweight and obese youth diagnosed with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Genet Med*. 2018 Jun; 20 (6): 583–590.
- Nurjhan N., Campbell P.J., Kennedy F.P., Miles J.M., Gerich J.E. Insulin dose-response characteristics for suppression of glycerol release and conversion to glucose in humans. *Diabetes*. 1986 Dec; 35 (12): 1326–31.
- Williams K.J., Wu X., Imbalanced insulin action in chronic over nutrition: Clinical harm, molecular mechanisms, and a way forward. *Atherosclerosis*. 2016 Apr; 247: 225–82.
- Karpe F., Dickmann J.R., Frayn K.N. Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation. *Diabetes*. 2011 Oct; 60 (10): 2441–9.

30. Clayton D.J., Burrell K., Mynott G., Creese M., Skidmore N., Stensel D.J., James L.J. Effect of 24-h severe energy restriction on appetite regulation and ad libitum energy intake in lean men and women. *Am J Clin Nutr.* 2016 Dec; 104 (6): 1545–1553.
31. Kuipers F., Bloks V.W., Groen A.K. Beyond intestinal soap-bile acids in metabolic control. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10: 8: 488–98.
32. Woting A., Blaut M. The Intestinal Microbiota in Metabolic Disease. *Nutrients.* 2016; 8: 4: 202–216.
33. Kawwass J.F., Summer R., Kallen C.B. Direct effects of leptin and adiponectin on peripheral reproductive tissues: a critical review. *Mol Hum Reprod.* 2015 Aug; 21 (8): 617–632.
34. Balsan G.A., Vieira J.L., Oliveira A.M., Portal V.L. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2015; 61:1.
35. Vaiopoulos A.G., Marinou K., Christodoulides C., Koutsilieris M. The role of adiponectin in human vascular physiology. *Int J Cardiol.* 2012; 155 (2): 188–93.
36. Qiao L., Yoo H.S., Madon A., Kinney B., Hay W.W. Jr., Shao J. Adiponectin enhances mouse fetal fat deposition. *Diabetes.* 2012; 61: 3199–3207.
37. Combs T.P., Pajvani U.B., Berg A.H., Lin Y., Jelicks L.A., Laplante M., Nawrocki A.R., Rajala M.W., Parlow A.F., Cheeseboro L., Ding Y.Y., Russell R.G., Lindemann D., Hartley A., Baker G.R., Obici S., Deshaies Y., Ludgate M., Rossetti L., Scherer P.E. A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology.* 2004 Jan; 145 (1): 367–83.
38. Zhang Y., Hu M., Ma H., Qu J., Wang Y., Hou L., Liu L., Wu X.K. The impairment of reproduction in db/db mice is not mediated by intra-ovarian defective leptin signaling. *Fertil Steril.* 2012; 97: 1183–1191.
39. Dubern B., Clement K. Leptin and leptin receptor-related monogenic obesity. *Biochimie.* 2012; 94: 2111–2115.
40. Chan J.L., Bullen J., Lee J.H., Yiannakouris N., Mantzoros C.S. Ghrelin levels are not regulated by recombinant leptin administration and/or three days of fasting in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 335–343.
41. Korbonits M., Goldstone A.P., Gueorguiev M., Grossman A.B. Ghrelin—a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol.* 2004; 25: 27–68.
42. Hansen T.K., Dall R., Hosoda H., Kojima M., Kangawa K., Christiansen J.S., Jørgensen J.O. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 203–206.
43. Sun Y., Wang P., Zheng H., Smith R.G. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: 4679–4684.
44. Bertoldi M.L., Luque E.M., Carlini V.P., Vincenti L.M., Stutz G., Santillan M.E., Ruiz R.D., Fiol de Cuneo M., Martini A.C. Inhibitory effects of ghrelin on sexual behavior: role of the peptide in the receptivity reduction induced by food restriction in mice. *Hormone and Metabolic Research.* 2011; 43: 494–499.
45. Du C., Li H., Cao G., Xilingaowa, Wang C., Li C. Expression of the orexigenic peptide ghrelin and the type 1a growth hormone secretagogue receptor in sheep oocytes and pre-implantation embryos produced in vitro. *Reproduction in Domestic Animals.* 2010; 45: 92–98.
46. Luque E.M., Torres P.J., de Loreda N., Vincenti L.M., Stutz G., Santillan M.E., Ruiz R.D., de Cuneo M.F., Martini A.C. Role of ghrelin in fertilization, early embryo development, and implantation periods. *Reproduction.* 2014; 148 (2): 159–167.
47. Tanaka I., Minoura H., Isobe T., Yonaha H., Kawato H., Wang D.F., Yoshida T., Kojima M., Kangawa K., Toyoda N. Ghrelin is involved in the decidualization of human endometrial stromal cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2003; 88: 2335–2340.
48. Rak-Mardy A., Gregoraszczuk E.L., Karpeta A., Duda M. Expression of ghrelin and the ghrelin receptor in different stages of porcine corpus luteum development and the inhibitory effects of ghrelin on progesterone secretion, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (3 β -HSD) activity and protein secretion. *Theriogenology.* 2012; 77: 1505–1512.
49. Li L., Ferin M., Sauer M.V., Lobo R.A. Serum and follicular fluid ghrelin levels negatively reflect human oocyte quality and *in vitro* embryo development. *Fertility and Sterility.* 2011; 96: 1116–1120.
50. Anderson B., Switzer N.J., Almamar A., Shi X., Birch D.W., Karmali S. The impact of laparoscopic sleeve gastrectomy on plasma ghrelin levels: a systematic review. *Obes Surg.* 2013 Sep; 23 (9): 1476–80.
51. Karamanakos S.N., Vagenas K., Kalfarentzos F., Alexandrides T.K. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Ann Surg.* 2008 Mar; 247 (3): 401–7.
52. Ladenheim E.E. Liraglutide and obesity: a review of the data so far. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 1867–1875.
53. van Bloemendaal L., Ten Kulve J.S., la Fleur S.E., Ijzerman R.G., Diamant M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *J Endocrinol.* 2014 Apr; 221 (1): T1–16.
54. van Can J., Sloth B., Jensen C.B., Flint A., Blaak E.E., Saris W.H. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond).* 2014 Jun; 38 (6): 784–93.
55. Buse J.B., Nauck M., Forst T., Sheu W.H., Shenouda S.K., Heilmann C.R., Hoogwerf B.J., Gao A., Boardman M.K., Fineman M., Porter L., Scherthaner G. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet.* 2013 Jan 12; 381 (9861): 117–24.
56. Salamun V., Jensterle M., Janez A., Vrtacnik Bokal E. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2018 Jul; 179 (1): 1–11.
57. Wang F.F., Wu Y., Zhu Y.H., Ding T., Batterham R.L., Qu F., Hardiman P.J. Pharmacologic therapy to induce weight loss in women who have obesity/overweight with polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Obes Rev.* 2018 Oct; 19 (10): 1424–1445.
58. Broughton D.E., Moley K.H. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril.* 2017 Apr; 107 (4): 840–847.
59. Cotugno M., Nosso G., Saldalamacchia G., Vitagliano G., Griffo E., Lupoli R., Angrisani L., Riccardi G., Capaldo B. Clinical efficacy of bariatric surgery versus liraglutide in patients with type 2 diabetes and severe obesity: a 12-month retrospective evaluation. *Acta Diabetol.* 2015 Apr; 52 (2): 331–6.

Сведения об авторах

Елагин Илья Борисович – заведующий отделением хирургии НУЗ «Дорожная клиническая больница имени Н.А. Семашко на станции Люблино ОАО «РЖД», Москва

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва

Семенов Павел Александрович – ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, Москва