



УДК 616–056.52: 618.17–055.2

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-228-8-44-51>

Роль жировой ткани и ожирения в развитии репродуктивных нарушений у женщин

Косарева О. В., Булгакова С. В., Долгих Ю. А., Шаронова Л. А., Тренева Е. В., Курмаев Д. П., Мерзлова П. Я.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Самарская область, Россия)

Для цитирования: Косарева О. В., Булгакова С. В., Долгих Ю. А., Шаронова Л. А., Тренева Е. В., Курмаев Д. П., Мерзлова П. Я. Роль жировой ткани и ожирения в развитии репродуктивных нарушений у женщин. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(8): 44–51. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-44-51

✉ *Для переписки:*

Косарева

Ольга

Владиславовна

Косарева Ольга Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии

Долгих Юлия Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Тренева Екатерина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

Курмаев Дмитрий Петрович, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии

Мерзлова Полина Ярославовна, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии

Резюме

Ожирение в последние десятилетия является актуальной медико- социальной проблемой для всех стран, включая Российскую Федерацию. Ожирение является независимым фактором риска развития множества хронических заболеваний, в том числе репродуктивных и метаболических нарушений. В статье представлены данные о распространенности ожирения среди женщин. Показано действие жировой ткани на репродуктивную функцию — на функцию яичников, на эндометрий, а также на активность системы гипоталамус-гипофиз-яичники. Обсуждается взаимосвязь ожирения с синдромом поликистозных яичников, бесплодием, метаболическим климактерическим синдромом. Рассматриваются механизмы воздействия ожирения на патогенез репродуктивных нарушений у женщин.

Ключевые слова: ожирение, инсулинорезистентность, репродуктивные нарушения, жировая ткань, синдром поликистозных яичников, бесплодие, метаболический климактерический синдром

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Role of adipose tissue and obesity in the development of reproductive disorders in women

O. V. Kosareva, S. V. Bulgakova, Y. A. Dolgikh, L. A. Sharonova, E. V. Treneva, D. P. Kurmaev, P. Ya. Merzlova

Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, (89, Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russia)

For citation: Kosareva O. V., Bulgakova S. V., Dolgikh Y. A., Sharonova L. A., Treneva E. V., Kurmaev D. P., Merzlova P. Ya. Role of adipose tissue and obesity in the development of reproductive disorders in women. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(8): 44–51. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-44-51

✉ *Corresponding author:*

Olga V. Kosareva

Olga V. Kosareva, Candidate of Medical Sciences, Assistant of Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics; ORCID: 0000-0002-5754-1057

Svetlana V. Bulgakova, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Endocrinology and Geriatrics; ORCID: 0000-0003-0027-1786

Yuliya A. Dolgikh, Candidate of Medical Sciences, Assistant of Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics

Lyudmila A. Sharonova, Candidate of Medical Sciences, Assistant of Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics; ORCID: 0000-0001-8827-4919

Ekaterina V. Treneva, Candidate of Medical Sciences, Assistant of Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics; ORCID: 0000-0003-0097-7252

Dmitry P. Kurmaev, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics; ORCID: 0000-0003-4114-5233

Polina Y. Merzlova, Assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics; ORCID: 0009-0004-6243-6528

Summary

In recent decades, obesity has been a pressing medical and social problem for all countries, including the Russian Federation. Obesity is an independent risk factor for the development of many chronic diseases, including reproductive and metabolic disorders. The article presents data on the prevalence of obesity among women. The effect of adipose tissue on reproductive function is shown — on ovarian function, on the endometrium, as well as on the activity of the hypothalamic-pituitary-ovarian system. The relationship between obesity and polycystic ovary syndrome, infertility, and metabolic menopausal syndrome is discussed. The mechanisms of the impact of obesity on the pathogenesis of reproductive disorders in women are considered.

Keywords: obesity, insulin resistance, reproductive disorders, adipose tissue, polycystic ovary syndrome, infertility, metabolic menopausal syndrome

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Ожирение относится к социально значимым заболеваниям как во всем мире, так и в Российской Федерации. По данным ВОЗ ожирение ассоциировано со множеством заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом 2 типа, онкологическими заболеваниями, легочной патологией и др. Ожирение является основным критерием метаболического синдрома. По данным ВОЗ в 2020 году более 1,9 миллиарда взрослых (возрастом от 18 лет и старше) имели избыточный вес, более 650 млн – ожирение. Распространенность ожирения среди женщин составила 15% [1]. При продолжающемся росте ожирения к 2025 году распространенность его среди женщин составит 21% [2]. Согласно данным Многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ распространенность ожирения

среди взрослого населения в возрасте 25–64 лет в Российской Федерации составила 29,7% (30,8% среди женщин и 26,6% среди мужчин), при чем доля абдоминального ожирения составила 55% (61,8% среди женщин и 44,0% среди мужчин) [3]. С возрастом доля пациентов с избыточным весом и ожирением увеличивается независимо от пола, однако, с наступлением менопаузы доля женщин с абдоминальным ожирением превалирует по сравнению с мужчинами [4]. Согласно эпидемиологическим данным, у женщин старше 18 лет в России частота ожирения колеблется в пределах от 20 до 40% (в среднем 31%) [5], что приводит к репродуктивным и метаболическим нарушениям, в первую очередь к развитию синдрома поликистозных яичников, бесплодию, менопаузальному метаболическому синдрому за счет отрицательное влияние на

гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось и дисфункции жировой ткани [6].

Синдром поликистозных яичников – сложное эндокринное заболевание, наблюдающееся у женщин репродуктивного возраста и характеризующееся гиперандрогенией, гирсутизмом, нарушениями менструального цикла и поликистозом яичников. Распространенность данной патологии составляет 15–20%. Женщины с синдромом поликистозных яичников имеют более высокую распространенность таких метаболических нарушений, как инсулинорезистентность, предиабет, дислипидемии. Почти у 50% женщин с синдромом поликистозных яичников развивается явный метаболический синдром. В общей популяции в постменопаузальном

периоде метаболический синдром наблюдается у 40% женщин. Сочетание метаболических изменений, которые возникают на фоне угасания функции яичников, и включают в себя: прибавку массы тела с формированием абдоминального ожирения, инсулинорезистентность и дислипидемию, снижение уровня глобулина, связывающего половые гормоны, позже развиваются микроальбуминурия, нарушения в системе фибринолиза и коагуляции объединено в понятие «менопаузальный метаболический синдром».

Цель обзора литературы: проанализировать данные современной медицинской литературы про влияние жировой ткани и ожирения на нарушение репродуктивных функций у женщин.

Роль жировой ткани при ожирении на развитие репродуктивных нарушений

Жировая ткань – разновидность соединительной ткани, образующаяся из мезенхимы и состоящая из адипоцитов – клеток, накапливающих жиры. У здоровых людей на адипоциты приходится примерно 20% от веса тела, но колебания жировой массы могут составлять от 2–3% (у спортсменов) до 60–70% массы тела у лиц, страдающих ожирением [7]. Жировая ткань выполняет не только депонирующую функцию, но и является эндокринным органом. Гормоны белой жировой ткани называются адипокинами, представляющими собой разновидность цитокинов (сигнальных белков), участвуют в регуляции чувства голода и насыщения, оказывают влияние на чувствительность к инсулину, системное воспаление, ангиогенез, поддерживают протромботическое состояние, участвуют в регуляции репродуктивной функции. К числу адипокинов относят лептин, адипонектин, аспросин, резистин, апелин, хемерин, фактор некроза опухоли α (TNF α), интерлейкин 6 и некоторые другие цитокины. В настоящее время идентифицировано свыше 700 адипокинов [8].

Адипонектин кроме регуляции уровня глюкозы, повышению чувствительности тканей к инсулину, играет важную роль в физиологии репродуктивной системы. Уровень адипонектина снижается при ожирении, что приводит к прогрессированию инсулинорезистентности. Адипонектин так же регулирует выработку гормонов гипофиза и ингибирует секрецию лютеинизирующего гормона, но не оказывает влияния на концентрации фолликулостимулирующего гормона. На периферическом уровне рецепторы к адипонектину экспрессируются фолликулярными клетками. Связываясь с рецептором, адипонектин повышает синтез прогестерона и эстрадиола. Уровни адипонектина так же отрицательно коррелируют с концентрациями тестостерона [9, 10].

В противоположность адипонектину, провоспалительный цитокин TNF- α ингибирует активность тирозинкиназы и субстрата инсулинового рецептора-1, замедляя передачу сигналов инсулина и развитию инсулинорезистентности при ожирении [11]. Так же TNF- α снижает секрецию адипонектина адипоцитами, уменьшает секрецию

гонадотропин-рилизинг-гормона и лютеинизирующего гормона, влияя на стероидогенез в яичниках.

Лептин вырабатывается не только адипоцитами, но и клетками гипофиза, гипоталамуса, эпителии желудка, молочных и половых желез [12]. Участвует в поддержании нормальной массы тела и в регуляции пищевого поведения, передавая сигнал, свидетельствующий о насыщении, в гипоталамус. У лиц с ожирением уровень лептина значительно повышен, что связывают с лептинорезистентностью, причина которой в нарушении передачи сигнала от лептина к его рецепторам. Вследствие лептинорезистентности и гиперлептинемии возникают нарушения менструального цикла, процессов стероидогенеза в гранулезных и тека-клетках яичников, нарушения активности системы гипоталамус-гипофиз-яичник [13]. Избыток лептина в крови тормозит продукцию эстрадиола и прогестерона гранулезными клетками, что способствует нарушению фолликулогенеза в яичниках. Так же лептин усиливает эффекты гонадотропинов, инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 на стероидогенез в тканях яичника и созревание ооцитов [14, 15]. В регуляции репродуктивной функции принимают участие и такие белки, как висфатин, оментин, ретинолсвязывающий белок, липокалин-2, метеоринподобный белок, васпин, хемерин и др. [16].

Висфатин, известный как колониестимулирующий фактор прекурсоров В-клеток (PBEF), представляет собой белок, экспрессируемый различными тканями и типами клеток, в основном висцеральным жиром, но значительный уровень его экспрессии также обнаружен в мышечной ткани, костном мозге, печени, лимфоцитах, мембранах эмбриональных тканей [17]. Во многих исследованиях показана взаимосвязь висфатина и ожирения. Отмечается повышение уровня висфатина у пациентов с избыточным весом и ожирением, метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, уровень висфатина в крови положительно коррелирует с инсулинорезистентностью [16, 18]. Висфатин регулирует функциональную активность гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, контролируя синтез

и секрецию гонадолиберина гипоталамическими нейронами и гонадотропинов гонадотрофами гипофиза, а также влияет на процессы стероидогенеза и фолликулогенеза, воздействуя на репродуктивные ткани [19–22]. В ряде исследований отмечалось повышение уровня висфатина у женщин с синдромом поликистозных яичников [22–26].

Оментин – секреторный белок висцеральной жировой ткани. Оментин снижает инсулинорезистентность, воспаление, регулирует функцию эндотелия, а также имеет положительную корреляцию с уровнем адипонектина [27, 28]. По результатам метаанализа 2017 года у женщин с синдромом поликистозных яичников отмечалось значительное снижение уровня оментина в крови [29]. У лиц с синдромом поликистозных яичников и инсулинорезистентностью был выявлен более низкий уровень оментина, чем у лиц без инсулинорезистентности. Более того, оментин отрицательно коррелирует с индексом массы тела, индексом инсулинорезистентности – НОМА-IR и инсулином натощак [30]. Так же выявлена отрицательная корреляция уровня оментина с уровнем свободного тестостерона [31, 32].

Ретинолсвязывающий белок (RBP4) синтезируется как гепатоцитами, так и адипоцитами. Уровень RBP4 в сыворотке крови увеличивается при инсулинорезистентности, способствуя ее прогрессированию [33]. Обнаружена отрицательная корреляция между уровнем RBP4 в плазме крови и чувствительностью периферических тканей к инсулину. Повышение ретинолсвязывающего белка отмечается у женщин с синдромом поликистозных яичников и ожирением, хотя значимой корреляции между уровнем RBP4 и инсулинорезистентностью у данных пациенток не выявляется.

Липокалин-2 (LCN2) представляет собой гликопротеин, принадлежащий к суперсемейству липокалина. Основным источником экспрессии липокалина-2 является белая жировая ткань. LCN2 играет роль в патофизиологических процессах, таких как дифференцировка клеток, апоптоз, органогенез и воспаление [34]. Его активность значительно повышается при ожирении и сахарном диабете 2 типа [35]. В ряде исследований данные по уровню липокалина-2 в крови у пациенток с синдромом поликистозных яичников противоречивы, нет данных о связи полиморфизма гена липокалина-2 с синдромом поликистозных яичников. Однако липокалин-2 может присутствовать в качестве

защитного фактора при синдроме поликистозных яичников. На данный момент работ по выяснению механизмов действия липокалина-2 при синдроме поликистозных яичников недостаточно [26].

Метеоринподобный белок (Metrn1) был идентифицирован в 2014 году как новый адипокин, экспрессируется в белой жировой ткани, сердечной и скелетных мышцах, нервной ткани. Metrn1 способствует регенерации мышц, снижает инсулинорезистентность, оказывает противовоспалительное действие [36, 37]. Исследований по взаимодействию метеоринподобного белка при синдроме поликистозных яичников недостаточно. Несколько исследований показало более низкие уровни Metrn1 в сыворотке крови у пациенток с синдромом поликистозных яичников, чем в контрольной группе [38, 39].

Васпин – гормон жировой ткани гликопротеиновой природы, относящийся к группе ингибиторов сериновых протеаз, секретируется главным образом висцеральной и подкожной жировой тканью, влияет на липидный обмен и инсулинорезистентность [40]. Уровень васпина повышен у пациенток с синдромом поликистозных яичников и играет роль в прогрессировании инсулинорезистентности [41, 42]. При классическом варианте синдрома поликистозных яичников отмечается самый высокий уровень васпина, что указывает на корреляцию между степенью тяжести данного синдрома и уровнем васпина [43].

Хемерин – белок, экспрессирующийся преимущественно в жировой ткани. Играет ключевую роль в ожирении, метаболическом синдроме, сахарном диабете 2 типа. Хемерин оказывает влияние на чувствительность к инсулину и регулирует секрецию инсулина. Избыток инсулина в сыворотке может способствовать выработке хемерина [44]. У пациенток с синдромом поликистозных яичников наблюдается более высокий уровень хемерина, что вызвано компенсаторной гиперинсулинемией на фоне инсулинорезистентности и, что в свою очередь, нарушает утилизацию глюкозы, влияя на инсулиновые рецепторы, фосфорилирование Akt-киназы и GLUT4 и в конечном итоге усугубляет инсулинорезистентность [45]. При синдроме поликистозных яичников характерен низкий уровень прогестерона. Высокий уровень хемерина может быть одной из причин нарушения секреции прогестерона за счет ингибирования выработки холестерина [46].

Репродуктивная функция и инсулинорезистентность

У женщин жировая ткань является источником синтеза стероидных гормонов. В ней под действием ферментов происходит конверсия андрогенов в эстрогены, дигидроэпиандростерона в андростендиол, эстрадиола – в эстрон и т.д. Известно, что ожирение связано с формированием гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. На фоне гиперинсулинемии происходит снижение синтеза глобулина, связывающего половые гормоны в печени, это приводит к развитию гормонального дисбаланса вследствие повышения биологически

активных форм половых стероидов. Инсулин повышает секрецию лютеинизирующего гормона, а, следовательно, увеличивается ЛГ-зависимый стероидогенез в клетках-мишенях, что приводит к повышению андрогенного биосинтеза [47, 48].

В свою очередь, гиперандрогения усугубляет инсулинорезистентность. Вследствие гиперандрогении нарушается процесс фолликулогенеза, происходит активация апоптоза в гранулезных клетках. Также в жировой ткани увеличивается периферическая конверсия андрогенов в эстрогены,

эстрон превращается в эстрадиол, что приводит к формированию гиперэстрогении. Совокупность вышеперечисленных факторов приводит к нарушению работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и проблемам репродукции. Увеличение лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона происходит раньше, чем фолликул достигает своего полного развития. Стимуляция недостаточно зрелого фолликула может лежать в основе патогенеза развития поликистоза яичников [49].

Отсутствие овуляции при ожирении является одной из причин развития гиперпластических процессов эндометрия, метrorрагии и дисфункциональных маточных кровотечений. Длительное действие низких концентраций эстрогенов при отсутствии адекватного воздействия прогестерона приводит к стимуляции эндометрия и развитию гиперплазии, а в дальнейшем – кровотечений. Низкие концентрации эстрогенов также являются причиной асинхронной пролиферации эндометрия и наличия в нем одновременно очагов отторжения и пролиферации. На фоне увеличения веса и прогрессирования метаболического синдрома риск пролиферативных процессов увеличивается в 2–3 раза [50].

У женщин с ожирением наблюдается снижение амплитуды пульсовой секреции лютеинизирующего гормона, а также пониженная экскреция метаболитов прогестерона. Помимо ановуляции, изменение секреции лютеинизирующего гормона ведет к нарушению стероидогенеза в яичниках, что способствует задержке созревания ооцитов, снижению качества половых клеток и/или нарушению перестройки эндометрия. Эти процессы влияют на функционирование желтого тела в секреторную фазу менструального цикла [51]. Кроме того, ожирение связано с более низкими концентрациями антимюллера гормона. Средний уровень антимюллера гормона у пациенток с ожирением на 65% ниже, чем у женщин с нормальной массой тела. Однако, уровень антимюллера гормона у пациенток с ожирением и синдромом поликистозных яичников оказался статистически значимо выше, чем у женщин с ожирением без данного синдрома. Это обусловлено тем, что повышение продукции антимюллера гормона яичниками при синдроме поликистозных яичников вызвано не только

увеличением числа фолликулов, его вырабатывающих, но и увеличением выработки данного гормона гранулезой этих фолликулов [52, 53, 54].

По данным ряда исследований, женщинам с ожирением требуется большее время для наступления спонтанной беременности даже при наличии регулярной овуляции [55]. Остается проблема не только забеременеть, но и выносить беременность. Частота риска возникновения выкидыша у женщин с ожирением выше, чем у женщин с нормальным весом. Так же повышается риск осложнений беременности по мере увеличения индекса массы тела. Частота преждевременных родов у пациенток с III степенью ожирения выше, чем у пациенток с I и II степенью на 31% и 20% соответственно. Нарушение репродуктивной системы у женщин с ожирением отмечается на протяжении всей жизни.

При синдроме поликистозных яичников высоко-нормальный или умеренно повышенный уровень тестостерона или снижение эстрогенов и относительное увеличение андрогенов в пери- и постменопаузе приводят к накоплению висцеральной жировой ткани, усугублению инсулинорезистентности, накоплению атерогенных липидов. Данный дисбаланс способствует развитию и прогрессированию абдоминального ожирения. Значительное увеличение массы тела и изменение распределения жировой ткани регистрируются у 60–65% женщин в периоде менопаузального перехода и ранней постменопаузы [51]. Эстрогенный дефицит негативно влияет на эндотелиальную функцию, приводит к формированию и последующему прогрессированию артериальной гипертензии. Совокупность метаболических нарушений, возникающих с наступлением менопаузы и включающих быструю прибавку массы тела с формированием абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и дислипидемии и/или артериальной гипертензии получило название «менопаузальный метаболический синдром».

Недостаточность эстрогенов неблагоприятно влияет на липидный спектр крови, на метаболизм глюкозы и инсулина. Ожирение, а также накопление висцерального жира у женщин с нормальным весом является важным предиктором метаболических нарушений. Постепенно в постменопаузальном периоде создаются благоприятные условия для формирования метаболического синдрома.

Заключение

Ожирение, оставаясь одной из глобальных проблем современного общества, ассоциировано со множеством патологических процессов, включая нарушение репродуктивной функции у женщин. Механизмы возникновения этих нарушений включают в себя множество патологических процессов, сложные и требуют дальнейшего изучения. Жировая ткань, являясь важным эндокринным органом, вырабатывает биологически активные вещества – адипокины, влияющие на обменные процессы, на функцию яичников, на эндометрий,

а также на активность системы гипоталамус-гипофиз-яичники. Инсулинорезистентность, прогрессирующая при ожирении, усиливает состояние функциональной гиперандрогении и гиперэстрогении, которые приводят к ановуляции, уменьшают восприимчивость эндометрия и, следовательно, участвуют в возникновении бесплодия. В постменопаузальном периоде у пациенток с ожирением высокий риск развития менопаузального метаболического синдрома. Чем выше степень ожирения, тем более выражены репродуктивные нарушения.

Литература | References

- WHO (2020), Obesity and overweight, URL: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016 Apr 2;387(10026):1377–1396. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X.
- Balanova Yu. A., Shalnova S. A., Deev A. D. et al. Obesity in russian population – prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):123–130. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):123–130. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
- Mendes K. G., Theodoro H., Rodrigues A. D., Olinto M. T. Prevalência de síndrome metabólica e seus componentes na transição menopáusicas: uma revisão sistemática [Prevalence of metabolic syndrome and its components in the menopausal transition: a systematic review]. *Cad Saude Publica*. 2012;28(8):1423–1437. doi: 10.1590/s0102-311x2012000800002.
- World Health Organization. Noncommunicable Diseases Country Profiles 2018. Russian Federation. (in Russ.) Available at: https://www.who.int/nmh/countries/2018/rus_en.pdf?ua=1.
- Dedov I. I., Shestakova M. V., Melnichenko G. A., et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines “Management of obesity and its comorbidities”. *Obesity and metabolism*. 2021;18(1):5–99. (In Russ.) doi: 10.14341/omet12714.
Дедов И. И., Шестакова М. В., Мельниченко Г. А. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». Ожирение и метаболизм. 2021;18(1):5–99. doi: 10.14341/omet12714.
- Lenz M., Arts I. C. W., Peeters R. L. M. et al. Adipose tissue in health and disease through the lens of its building blocks. *Sci Rep*. 2020;10(1):10433. doi: 10.1038/s41598-020-67177-1.
- Romantsova T. I. Adipose tissue: colors, depots and functions. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):282–301. (In Russ.) doi: 10.14341/omet12748.
Романцова Т. И. Жировая ткань: цвета, депо и функции. Ожирение и метаболизм. 2021;18(3):282–301. doi: 10.14341/omet12748.
- Jungheim E. S., Travieso J. L., Hopeman M. M. Weighing the impact of obesity on female reproductive function and fertility. *Nutr Rev*. 2013;71 Suppl 1(0 1): S3-S8. doi: 10.1111/nure.12056.
- Tkachenko L. V., Andreyeva M. V., Sviridova N. I. et al. Obesity and the reproductive function: the current state of the problem. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(3):106–113. (In Russ.) doi: 10.20953/1726-1678-2019-3-106-113.
Ткаченко Л. В., Андреева М. В., Свиридова Н. И. и др. Ожирение и репродуктивная функция: современное состояние проблемы. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(3):106–113. doi: 10.20953/1726-1678-2019-3-106-113.
- Ogbuji Q. C. Obesity and reproductive performance in women. *Afr J Reprod Health*. 2010;14(3):143–151.
- Abdusalomova A. I., Bettikher O. A., Rudenko K. A. et al. Adipokines and Ghrelin Role in Regulation of Ovarian Function in Obesity. *Obesity and metabolism*. 2022;19(3):324–331. (In Russ.) doi: 10.14341/omet12825.
Абдусаламова А. И., Беттихер О. А., Руденко К. А. и др. Роль адипокинов и грелина в регуляции овариальной функции при ожирении. Ожирение и метаболизм. 2022;19(3):324–331. doi: 10.14341/omet12825.
- Sharma A., Bahadursingh S., Ramsewak S., Teelucksingh S. Medical and surgical interventions to improve outcomes in obese women planning for pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(4):565–576. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.12.003.
- 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.
- Nikolettos K., Vlahos N., Pagonopoulou O. et al. The association between leptin, adiponectin levels and the ovarian reserve in women of reproductive age. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1369248. doi: 10.3389/fendo.2024.1369248.
- Vedzizheva E. R., Kuznetsova I. V., Uspenskaya Yu. B. et al. On the pathogenesis of reproductive disorders in women with obesity. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2017;6:18–24. (in Russ.) doi: 10.18565/aig.2017.6.18-24.
Ведзижева Э. Р., Кузнецова И. В., Успенская Ю. Б. и др. К вопросу о патогенезе репродуктивных нарушений у женщин с ожирением. Акушерство и гинекология. 2017;6:18–24. doi: 10.18565/aig.2017.6.18-24.
- Shpakov A. O. Visfatin and Its Role in the Regulation of the Reproductive System. *Translational Medicine*. 2019;6(2):25–36. (In Russ.) doi: 10.18705/2311-4495-2019-6-2-25-36.
Шпаков А. О. Висфатин и его роль в регуляции репродуктивной системы. Трансляционная медицина. 2019;6(2):25–36. doi: 10.18705/2311-4495-2019-6-2-25-36.
- Gul O. O., Cander S., Gul B. et al. Evaluation of insulin resistance and plasma levels for visfatin and resistin in obese and non-obese patients with polycystic ovary syndrome. *Eur Cytokine Netw*. 2015;26(4):73–78. doi: 10.1684/ecn.2015.0370.
- Diot M., Reverchon M., Ramé C. et al. Expression and effect of NAMPT (visfatin) on progesterone secretion in hen granulosa cells. *Reproduction*. 2015;150(1):53–63. doi: 10.1530/REP-15-0021.
- Reverchon M., Rame C., Bunel A. et al. VISFATIN (NAMPT) Improves In Vitro IGF1-Induced Steroidogenesis and IGF1 Receptor Signaling Through SIRT1 in Bovine Granulosa Cells. *Biol Reprod*. 2016;94(3):54. doi: 10.1095/biolreprod.115.134650.
- Maillard V., Elis S., Desmarchais A. et al. Visfatin and resistin in gonadotroph cells: expression, regulation of LH secretion and signalling pathways. *Reprod Fertil Dev*. 2017;29(12):2479–2495. doi: 10.1071/RD16301.
- Tsouma I., Kouskouni E., Demeridou S. et al. Correlation of visfatin levels and lipoprotein lipid profiles in women with polycystic ovary syndrome undergoing ovarian stimulation. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(7):516–519. doi: 10.3109/09513590.2014.896896.

23. Spanos N., Tziomalos K., Macut D. et al. Adipokines, insulin resistance and hyperandrogenemia in obese patients with polycystic ovary syndrome: cross-sectional correlations and the effects of weight loss. *Obes Facts*. 2012;5(4):495–504. doi: 10.1159/000341579.
24. Nejabati H. R., Samadi N., Shahnazi V. et al. Nicotinamide and its metabolite N1-Methylnicotinamide alleviate endocrine and metabolic abnormalities in adipose and ovarian tissues in rat model of Polycystic Ovary Syndrome. *Chem Biol Interact*. 2020;324:109093. doi: 10.1016/j.cbi.2020.109093.
25. Annie L., Gurusubramanian G., Roy V. K. Inhibition of visfatin by FK866 mitigates pathogenesis of cystic ovary in letrozole-induced hyperandrogenised mice. *Life Sci*. 2021;276:119409. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119409.
26. Chen P., Jia R., Liu Y. et al. Progress of Adipokines in the Female Reproductive System: A Focus on Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:881684. doi: 10.3389/fendo.2022.881684.
27. Khoshi A., Bajestani M. K., Shakeri H. et al. Association of Omentin rs2274907 and FTO rs9939609 gene polymorphisms with insulin resistance in Iranian individuals with newly diagnosed type 2 diabetes. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):142. doi: 10.1186/s12944-019-1085-5.
28. Franik G., Sadlocha M., Madej P. et al. Circulating omentin-1 levels and inflammation in polycystic ovary syndrome. *Ginekol Pol*. 2020;91(6):308–312. doi: 10.5603/GP.2020.0057.
29. Tang Y. L., Yu J., Zeng Z. G. et al. Circulating omentin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(3):244–249. doi: 10.1080/09513590.2016.1254180.
30. Yang H. Y., Ma Y., Lu X. H. et al. The correlation of plasma omentin-1 with insulin resistance in non-obese polycystic ovary syndrome. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015;76(5):620–627. doi: 10.1016/j.ando.2015.08.002.
31. Choi J. H., Rhee E. J., Kim K. H. et al. Plasma omentin-1 levels are reduced in non-obese women with normal glucose tolerance and polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(5):789–796. doi: 10.1530/EJE-11-0375.
32. Kenawi M. Z., Akl E. M., Sabry J. H., Mostafa S. T. Evaluation of serum level of omentin-1 in females with hirsutism. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(2):535–539. doi: 10.1111/jocd.13043.
33. Pandey G. K., Balasubramanyam J., Balakumar M. et al. Altered circulating levels of retinol binding protein 4 and transthyretin in relation to insulin resistance, obesity, and glucose intolerance in asian indians. *Endocr. Pract*. 2015;21(8):861–869. doi: 10.4158/EP14558.OR.
34. Jaberi S. A., Cohen A., D'Souza C. et al. Lipocalin-2: Structure, function, distribution and role in metabolic disorders. *Biomed Pharmacother*. 2021;142:112002. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112002.
35. Wang Y., Lam K. S., Kraegen E. W. et al. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans. *Clin Chem*. 2007;53(1):34–41. doi: 10.1373/clinchem.2006.075614.
36. Zhang S. L., Li Z. Y., Wang D. S. et al. Aggravated ulcerative colitis caused by intestinal Metrnl deficiency is associated with reduced autophagy in epithelial cells. *Acta Pharmacol Sin*. 2020;41(6):763–770. doi: 10.1038/s41401-019-0343-4.
37. Rupérez C., Ferrer-Curriu G., Cervera-Barea A. et al. Meteorin-like/Meteorin- β protects heart against cardiac dysfunction. *J Exp Med*. 2021;218(5): e20201206. doi: 10.1084/jem.20201206.
38. Deniz R., Yavuzkir S., Ugur K. et al. Subfatin and asprosin, two new metabolic players of polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol*. 2021;41(2):279–284. doi: 10.1080/01443615.2020.1758926.
39. Fouani F. Z., Fadaei R., Moradi N. et al. Circulating levels of Meteorin-like protein in polycystic ovary syndrome: A case-control study. *PLoS One*. 2020;15(4): e0231943. doi: 10.1371/journal.pone.0231943.
40. Zhou X., Chen Y., Tao Y. et al. Serum Vaspin as a Predictor of Adverse Cardiac Events in Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(2): e010934. doi: 10.1161/JAHA.118.010934.
41. Mehrabani S., Arab A., Karimi E. et al. Blood Circulating Levels of Adipokines in Polycystic Ovary Syndrome Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod Sci*. 2021;28(11):3032–3050. doi: 10.1007/s43032-021-00709-w.
42. Dogan K., Helvacioğlu C., Baghaki S, Ekin M. Comparison of body mass index and metabolic parameters with serum vaspin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(2):137–139. doi: 10.1016/j.dsx.2020.01.008.
43. Koiou E., Dinas K., Tziomalos K. et al. The phenotypes of polycystic ovary syndrome defined by the 1990 diagnostic criteria are associated with higher serum vaspin levels than the phenotypes introduced by the 2003 criteria. *Obes Facts*. 2011;4(2):145–150. doi: 10.1159/000327935.
44. Tan B. K., Chen J., Farhatullah S. et al. Insulin and metformin regulate circulating and adipose tissue chemerin. *Diabetes*. 2009;58(9):1971–1977. doi: 10.2337/db08-1528.
45. Li X., Zhu Q., Wang W. et al. Elevated chemerin induces insulin resistance in human granulosa-lutein cells from polycystic ovary syndrome patients. *FASEB J*. 2019;33(10):11303–11313. doi: 10.1096/fj.201802829R.
46. Estienne A., Mellouk N., Bongrani A. et al. Involvement of chemerin and CMKLR1 in the progesterone decrease by PCOS granulosa cells. *Reproduction*. 2021;162(6):427–436. doi: 10.1530/REP-21-0265.
47. Petrov Yu. A., Palieva N. V., Allakhyarov D. Z. Pathogenetic aspects of reproductive health disorders in obese women. Modern Problems of Science and Education. *Surgery*. 2022;1:102. (In Russ.) doi: 10.17513/spno.31486. Петров Ю. А., Палиева Н. В., Аллахьяров Д. З. Патогенетические аспекты нарушения репродуктивного здоровья у женщин с ожирением. Современные проблемы науки и образования. 2022;1:102. doi: 10.17513/spno.31486.
48. Shilova O. Yu., Gladkaya V. S. Insulin resistance and reproductive damage (literature review). *Mother and Baby in Kuzbass*. 2018;4:13–20. (In Russ.) Шилова О. Ю., Гладкая В. С. Инсулинорезистентность и нарушение репродукции (обзор литературы). Мать и дитя в Кузбассе. 2018;4:13–20.
49. Radynova S. B., Kenyagina A. G., Turaeva M. A., Lodyreva M. S. The effect of metabolic syndrome on women's reproductive function. *Colloquium-journal*. 2019;4(28):9–11. (In Russ.) Радынова С. Б., Кеняйкина А. Г., Тураева М. А., Лодырева М. С. Влияние метаболического синдрома на репродуктивную функцию женщин. Colloquium-journal. 2019;4(28):9–11.
50. Kishkina A. Yu., Kolomiets L. A., Yunusova N. V. Structural features of the metabolic syndrome: clinical and epidemiological aspects. Relationship with prolifera-

- tive processes and endometrial cancer. *Voprosy onkologii*. 2019;65(4):488–497. (In Russ.) doi: 10.37469/0507–3758–2019–65–4–488–497.
- Кишкина А. Ю., Коломиец Л. А., Юнусова Н. В. Структурные особенности метаболического синдрома: клинико-эпидемиологические аспекты. Взаимосвязь с пролиферативными процессами и раком эндометрия. *Вопросы онкологии*. 2019;65(4):488–497. doi: 10.37469/0507–3758–2019–65–4–488–497.
51. Gorbatenko N. V., Bezhenar V. F., Fishman M. B. Obesity and reproductive health of women (analytical literature review). *Obesity and metabolism*. 2017;14(1):3–8. (In Russ.) doi: 10.14341/omet201713–8.
- Горбатенко Н. В., Беженарь В. Ф., Фишман М. Б. Влияние ожирения на развитие нарушения репродуктивной функции у женщин (аналитический обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(1):3–8. doi: 10.14341/OMET201713–8.
52. Goodman N. F., Cobin R. H., Futterweit W. et al. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society. American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and androgen excess and pcos society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – part 2. *Endocr Pract*. 2015;21(12):1415–1426. doi: 10.4158/EP15748.DSCPT2.
53. Durmanova A. K., Otarbaev N. K. Anti-Muller hormone as an indicator of reproductive health of women with obesity and concomitant polycystic ovary syndrome. *Therapeutic archive*. 2016;88(12):41–44. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh2016881241–44.
- Дурманова А. К., Отарбаев Н. К. Антимюллеров гормон как показатель репродуктивного здоровья женщин с ожирением и сопутствующим синдромом поликистозных яичников. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):41–44. doi: 10.17116/terarkh2016881241–44.
54. Bolotova E. V., Dudnikova A. V., Krutova V. A., Prosolupova N. S. The frequency and structure of metabolic disorders in obese women in combination with polycystic ovary syndrome. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):254–262. (In Russ.) doi: 10.14341/omet12374
- Болотова Е. В., Дудникова А. В., Крутова В. А., Просолупова Н. С. Частота и структура метаболических нарушений у женщин с ожирением в сочетании с синдромом поликистозных яичников. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):254–262. doi: 10.14341/omet12374.
55. Zhuk T. V., Yavorskaya S. D., Vostrikov V. V. Obesity, reproduction and oxidative stress. *Obesity and metabolism*. 2017;14(4):16–22. (In Russ.) doi: 10.14341/omet2017416–22.
- Жук Т. В., Яворская С. Д., Востриков В. В. Ожирение, репродукция и оксидативный стресс. *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(4):16–22. doi: 10.14341/omet2017416–22.