

Гормоны жировой ткани и их роль в нарушении репродуктивной функции у женщин с ожирением

Петунина Н.А.^{1*}, Макаров И.О.¹, Трухина Л.В.¹, Пчелинцева Н.А.¹, Кузина И.А.²

¹Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова
Факультет послевузовского профессионального образования врачей, кафедра эндокринологии
(ректор – д.м.н., профессор, член-корр. РАМН Глыбочко П.В.)

²Государственное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница № 67
(главный врач – Шкода А.С.)

Резюме. В обзоре представлены данные литературы о физиологической и патофизиологической роли гормонов жировой ткани (адипонектина, фактора некроза опухолей- α , интерлейкина-6, лептина, резистина, ингибитора активатора плазминогена-1). Рассмотрен вклад адипоцитокинов в развитие нарушений репродуктивной функции. Приведены результаты исследований о взаимосвязи ожирения и нарушений функции репродуктивной системы у женщин. Представлены данные зарубежной литературы о лекарственной терапии синдрома поликистозных яичников. *Ключевые слова:* ожирение, адипоцитокины (адипонектин, фактор некроза опухолей- α , интерлейкин-6, лептин, резистин, ингибитор активатора плазминогена-1), репродуктивная система, синдром поликистозных яичников, метформин.

Hormones of adipose tissue and their role in reproductive system dysfunction in obese women

Petunina N.A.*, Makarov I.O., Trukhina L.V., Pchelinceva N.A., Kuzina I.A.

Resume. The review presents data from the literature on the physiological and pathophysiological role of hormones of adipose tissue (adiponectin, tumor necrosis factor α , interleukin-6, leptin, resistin, plasminogen activator inhibitor-1). The article considers the contribution of adipocytokines to the development of reproductive impairment. The results of studies on the relationship of the obesity and dysfunction of the reproductive system in women are presented. The review provides data from the literature about drug therapy of polycystic ovary syndrome. *Keywords:* obesity, adipocytokines (adiponectin, tumor necrosis factor α , interleukin-6, leptin, resistin, plasminogen activator inhibitor-1), reproductive system, polycystic ovary syndrome, metformin.

*Автор для переписки/Correspondence author — napetunina@mail.ru

В настоящее время ожирение рассматривается как неинфекционная пандемия, затрагивающая все возрастные группы населения, в том числе и женщин детородного возраста. Доказано, что ожирение и тип распределения жировой ткани строго взаимосвязаны с метаболическими нарушениями и ассоциированы с развитием кардиоваскулярных заболеваний [25]. Ожирение является одной из основных причин нарушения функции репродуктивной системы у женщин [3, 41].

Как известно, жировая ткань, помимо крупнейшего источника энергии в организме, является и эндокринным органом [36]. Клетки жировой ткани (адипоциты) синтезируют и секретируют различные метаболически активные белки, так называемые адипоцитокины, участвующие в регуляции энергетического гомеостаза, действия инсулина и метаболизма липидов (табл. 1) [1]. По современным представлениям, в белой жировой ткани синтезируется большое количество сигнальных веществ, а именно, лептин, фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8) и соответствующие адипоцитокинам растворимые рецепторы. Белая жировая ткань также секретирует важные регуляторы метаболизма

липопротеинов, такие как липопротеинлипаза, аполипопротеин Е и белок-переносчик эфира холестерина. Среди постоянно растущего числа вновь открываемых веществ, секретируемых адипоцитами, можно назвать ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1), адипонектин, висфатин, резистин. Таким образом, жировая ткань находится в центре сети аутокринных, паракринных и эндокринных сигнальных веществ. Известно, что существует два типа гормонов жировой

Таблица 1

Адипокины, синтезируемые клетками жировой ткани (по данным Генри М. Кроненберг и соавт., 2010 г.)	
Категория	Субстанция
Гормон	Лептин, резистин, эстрогены, ангиотензиноген, адипонектин, висфатин
Цитокины	Интерлейкин-6, фактор некроза опухолей- α
Внеклеточные матриксные белки	Коллаген I, III, IV и VI типов; фибронектин, остеоонектин, ламинин, энтактин, металлопротеиназы 2 и 9
Комплементарные факторы	Адипсин, комплемент С3, фактор В
Ферменты	Белок-переносчик холестерина эфира, липопротеиновая липаза
Белки острой фазы ответа	α 1-кислотный гликопротеин, гаптоглобин
Другие	Жирные кислоты. Ингибитор активатора плазминогена-1. Простаглин

ткани: адипоцитоктины, секретируемые только в жировой ткани, и адипоцитоктины, секретируемые как в жировой, так и других тканях. Яркими представителями специфичных для жировой ткани адипоцитоктинов можно считать адипонектин и лептин, а среди адипоцитоктинов, не являющихся специфическими для жировой ткани, — ИАП-1 и ФНО- α .

Открытие адипоцитоктинов, секретируемых жировой тканью, расширяет возможности изучения взаимосвязи ожирения и нарушений репродуктивной функции у женщин [4]. Адипоцитоктины обладают различными биологическими эффектами, влияя на ангиогенез, регуляцию потребления пищи, энергетический гомеостаз, чувствительность к инсулину, обмен липидов, артериальное давление и коагуляционные реакции. Показано, что концентрация некоторых адипоцитоктинов меняется в зависимости от фазы менструального цикла у женщин. Однако об их влиянии на репродуктивную функцию известно в настоящий момент недостаточно.

Адипонектин

Адипонектин циркулирует в крови здорового человека, составляя 5–20 мкг/мл [37]; его концентрация в сыворотке крови уменьшается при ожирении и инсулинорезистентности. Доказано, что гипoadипонектинемия является фактором риска развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа (СД2) [35]. Концентрация адипонектина в плазме крови увеличивается при потере массы тела, что способствует снижению рисков развития ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) и улучшению чувствительности к инсулину [50]. Концентрация адипонектина у женщин выше, чем у мужчин, и у девочек-подростков выше, чем у мальчиков. Его уровень у мальчиков-подростков снижается с увеличением количества андрогенов [13]. В настоящее время обсуждается роль снижения уровня адипонектина в развитии у беременных женщин гестационного диабета [14]. Однако у женщин с преэклампсией выявлялись парадоксально повышенные уровни адипонектина [43].

Фактор некроза опухолей- α (ФНО- α)

ФНО- α продуцируется главным образом макрофагами и может распознаваться двумя рецепторами: 1 и 2 типа. Notamisliligil G.S. и соавт. [27] показали, что мРНК рецепторов ФНО- α 2 типа избыточно экспрессируется в жировой ткани людей, страдающих ожирением (с сильной корреляцией с ИМТ и гиперинсулинемией), и что уровни растворимого рецептора повышаются в 6 раз при ожирении по сравнению с контрольной группой. ФНО- α также синтезируется в неиммунных клетках, таких как мышечные или жировые клетки [27]. Повышение ФНО- α оказывает влияние на различные звенья репродуктивной системы. Рецепторы к ФНО- α обнаружены в желтом теле, где наряду с гонадотропином этот адипоцитоктин влияет на продукцию прогестерона. В 2003 г. Watanobe H. с соавт. [47] показали, что инъекции ФНО- α в ЦНС у крыс ингибировали секрецию лютеинизирующего

гормона (ЛГ). ФНО- α играет важную роль в различных аспектах овариальной функции, включая овуляцию, стероидогенез, пролиферацию и дифференциацию клеток, регрессию желтого тела [48]. Во время беременности ФНО- α синтезируется активированными макрофагами децидуальных и трофобластных клеток и играет регуляторную роль в процессах инвазии клеток трофобласта и мезенхимальном ангиогенезе [16]. При осложненной беременности гиперсекреция ФНО- α приводит к увеличению числа апоптотических клеток трофобласта, что может служить одним из факторов, способствующих невынашиванию беременности [9]. У женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) отмечают высокую концентрацию в плазме крови ФНО- α . ФНО- α способствует развитию инсулинорезистентности при беременности и гестационного диабета [32].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6)

ИЛ-6 является ключевым медиатором воспаления. Известно, что около 30% циркулирующего в плазме крови ИЛ-6 синтезируется в жировой ткани. Концентрация его в висцеральном жире выше по сравнению с подкожным жиром. При ожирении уровень ИЛ-6 повышается под воздействием ФНО- α и ИЛ-1 [19]. Важно отметить, что ИЛ-6 также способствует высвобождению эндотелиальных молекул адгезии и отрицательно влияет на чувствительность к инсулину путем ингибирования транспортера глюкозы GLUT-4, печеночного гликогенеза и липопротеиновой липазы [5]. Рецепторы ИЛ-6 присутствуют в гипоталамусе, где ИЛ-6 стимулирует термогенез и чувство сытости за счет увеличения синтеза простагландин и высвобождения кортиколиберина [30].

Было показано, что ИЛ-6 стимулирует секрецию ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в культуре клеток гипофиза, повышает секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ) путем стимуляции выработки гипоталамусом кортиколиберина у крыс, а также стимулирует высвобождение пролактина из передней доли гипофиза [49]. ИЛ-6 подавляет активность ароматазы и уменьшает продукцию эстрогенов в клетках гранулезы яичников [17].

Лептин

Лептин является белковым гормоном, секретируемым в основном адипоцитами. Лептин оказывает влияние на целый ряд жизненно важных процессов: воздействует на нейроэндокринную функцию гипоталамуса, энергетический обмен, регуляцию аппетита, репродуктивную функцию. Концентрация лептина в сыворотке крови прямо пропорциональна содержанию жира в организме. Многочисленными исследованиями было показано, что достаточный уровень лептина является пермиссивным фактором для полового созревания и сохранения фертильности. Так, при ожирении у детей отмечается раннее половое созревание. У девушек с врожденным дефицитом лептина или мутациями его рецептора наблюдается задержка пубертата, а назначение лептина может инициировать половое развитие [15]. При аменорее, вызванной чрез-

мерной физической нагрузкой, определяется низкий уровень лептина с нарушением его суточной секреции.

Реализация действия лептина на половое созревание может происходить как на уровне головного мозга, так и на уровне половых желез. В головном мозге действие лептина основывается на активации лептиновых рецепторов, которые находятся в гипоталамусе, мозжечке, коре, гиппокампе, таламусе, сосудистых сплетениях и эндотелии мозговых капилляров [44]. Связывание лептина с рецепторами в гипоталамусе приводит к увеличению экспрессии гипоталамического нейропептида Y, который подавляет секрецию гонадотропин-рилизинг гормона (Гн-РГ) [10].

У женщин содержание лептина в сыворотке крови на 40% больше, чем у мужчин. Его пик приходится на лютеиновую фазу менструального цикла, совпадая с максимальным уровнем прогестерона [24]. Известно, что рецепторы к лептину обнаружены в клетках теки и гранулезы, ооцитах, эндометрии [31]. Во время беременности уровень лептина повышается в зависимости от срока гестации, а после родов резко снижается. Было обнаружено, что лептин содержится в фолликулярной жидкости в таких же концентрациях, что и в сыворотке крови [31]. *In vitro* на культуре фолликулов мышей высокие концентрации лептина ингибировали рост фолликула, увеличивали стероидогенез в фолликулах [45].

Резистин

Резистин является специфичным для жировой ткани гормоном. Недавние исследования показали, что резистин ослабляет действие инсулина на продукцию глюкозы печенью и тормозит усвоение глюкозы в скелетных мышцах независимо от ГЛЮТ-4 [39]. При исследовании концентрации резистина в сыворотке крови была выявлена положительная корреляция с инсулинорезистентностью и ожирением [11]. Резистин был изучен у женщин с СПКЯ, проходящих процедуру экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Показано, что уровень резистина ни в сыворотке крови, ни в фолликулах не коррелировал с маркерами инсулинорезистентности, эстрадиолом или гонадотропином, а также не изменялся на разных сроках гестации [33].

Ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1)

ИАП-1 является важнейшим антагонистом тканевого активатора плазминогена и урокиназы в плазме. ИАП-1 первично тормозит фибринолиз, опосредованно участвует в ангиогенезе и атерогенезе. ИАП-1 обнаружен в эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках сосудов, тромбоцитах, гепатоцитах и адипоцитах [40].

Основная часть циркулирующего ИАП-1 секретируется жировой тканью [38]. Жировой тканью сальника производится значительно больше ИАП-1, чем подкожной жировой тканью [8]. Выявлена прямая корреляция концентрации ИАП-1 в плазме крови с параметрами, определяющими синдром инсулинорезистентности, в частности, с уровнем инсулина натощак, триглицеридами плазмы и накоплением висцерального жира.

Доказано, что увеличение массы жировой ткани на 20% и более приводит к нарушениям функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. При ожирении, преимущественно висцеральном, в подавляющем большинстве случаев развиваются инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, что приводит к увеличению стероидогенеза в яичниках и увеличению продукции андрогенов. Также гиперинсулинемия ингибирует синтез транспортных белков в печени, что приводит к повышению биологически активных фракций андрогенов [26]. Уменьшение секс-стероидсвязывающего глобулина приводит к повышению биодоступности тестостерона и эстрадиола. Гиперандрогения проявляется клиническими синдромами, одним из которых является СПКЯ.

Таким образом, между количеством жировой ткани и нарушениями репродуктивной системы существует тесная взаимосвязь, и масса тела является критическим фактором, регулирующим половое развитие. Объем жировой ткани в организме определяет возраст наступления первой менструации. У девочек с ожирением наблюдается более раннее наступление первой менструации, повышен риск развития нарушений менструального цикла (олигоменорея и аменорея), ановуляции, СПКЯ.

СПКЯ является разновидностью функциональной яичниковой гиперандрогении и встречается приблизительно у 5–10% женщин репродуктивного возраста. Бесплодие – одно из основных проявлений СПКЯ, характеризующегося хронической ановуляцией, гиперинсулинемией и гиперандрогемией. У беременных женщин с СПКЯ чаще наблюдаются самопроизвольные аборт, гестационный диабет, повышенное артериальное давление, преэклампсия и преждевременные роды [18, 28].

Ожирение может негативно влиять на эндометрий, т.к. на фоне гиперэстрогении происходит избыточная конверсия андрогенов в эстрогены. Вследствие гиперэстрогении и прогестерон-дефицитного состояния удлиняется время пролиферации эндометрия, что приводит к его гиперплазии, проявляющейся кровотечениями.

Распространенность избыточного веса среди беременных составляет в среднем 35%, из них каждая пятая женщина страдает ожирением. Ожирение может оказывать отрицательное влияние не только на течение беременности и здоровье беременной женщины, но и является фактором высокого риска развития перинатальной патологии. У беременных с ожирением невынашивание беременности является одним из основных видов акушерской патологии [21]. Заболеваемость гестационным диабетом выше при ожирении, чем у женщин с нормальной массой тела [20]. Гемодинамические изменения при ожирении матери включают более высокие цифры артериального давления, гемоконцентрацию и нарушения сердечной деятельности. Даже при незначительном избытке массы тела риск возникновения артериальной гипертензии и преэклампсии значительно выше по сравнению с контрольной группой [42]. Рождение

Таблица 2

Метформин в лечении СПКЯ

Национальный институт здоровья и клинического мастерства, Великобритания, 2004	Предложено применение метформина в добавление к кломифену у женщин с отсутствием овуляции, ИМТ > 25 кг/м ² и резистентностью к кломифену. Предупреждение женщин о возможности побочных эффектов со стороны ЖКТ
Ассоциация клинических эндокринологов США, 2005	Предлагается метформин как начальное средство фармакотерапии для большинства женщин с СПКЯ, обычно при избытке массы тела или ожирении
Американский колледж акушерства и гинекологии, 2002	Все женщины с СПКЯ должны пройти скрининг на НТГ и дислипидемию. Приветствуется применение препаратов, снижающих инсулинорезистентность, в том числе – метформина
Общество эндокринологов Австралии, общество диабетологов Австралии, группа детских эндокринологов Австралии, Австралия, 2001	Применение изменения образа жизни, в первую очередь, для женщин с ожирением. Применение метформина с/без кломифеном для женщин с ановуляцией, гиперандрогенией и факторами риска со стороны ССС

Таблица 3

Частота применения метформина для стимуляции овуляции при искусственном оплодотворении в 101 медицинском центре за 12 лет (по данным Genazzani A.D., Ricchieri F., Lanzoni C., 2010 г.)

Регион	Количество искусственных оплодотворений (всего)	Количество искусственных оплодотворений с применением метформина (абсолютное число)	Количество искусственных оплодотворений с применением метформина (проценты)
Европа	22 600	2 010	8,9
Азия	12 700	1 460	11,5
Северная Америка	8 700	930	10,7
Южная Америка	2 300	630	27,3
Австралия и Новая Зеландия	2 200	100	4,5
Африка	2 300	130	5,6
Всего	50800	5260	10,4

крупного плода у женщин с избыточным весом наблюдается в 32% случаев, что обуславливает более частое отягощенное течение и неблагоприятные исходы родов [29].

Проведенные исследования показали, что снижение массы тела у женщин, страдающих ожирением, приводит к восстановлению репродуктивной функции [2]. Нормализация менструального цикла и восстановление овуляции могут произойти при потере всего 5% массы тела [12]. Уменьшение массы тела может способствовать не только восстановлению овуляторных циклов, самостоятельному наступлению беременности, но и повышению чувствительности к индукторам овуляции и эффективности использования методов вспомогательных репродуктивных технологий [46].

Одним из направлений лечения гормональных нарушений при СПКЯ является назначение препарата метформин [12], и его применение у женщин с этим заболеванием было хорошо изучено (табл. 2). Метформин повышает чувствительность к инсулину в тканях и снижает уровень инсулина в сыворотке крови, восстанавливает овуляторную функцию и повышает фертильность у женщин с СПКЯ (табл. 3, рис. 1) [22, 6]. Метформин самостоятельно или в комбинации с кломифеном используется для индукции овуляции у женщин с СПКЯ [18]. Комбинация кломифена с метформином при стимуляции овуляции с целью достижения беременности у кломифен-резистентных пациенток с СПКЯ обладает такой же эффективностью, как и лапароскопическая диатермокоагуляция [7].

В последнее время в литературе появились данные об использовании метформина во время беременности у женщин с СПКЯ. В исследования включались женщины с СПКЯ, которые получали низкокалорийную диету и метформин с положительным эффектом – снижением веса, улучшением чувствительности к инсулину (по НОМА-R), снижением уровня тестостерона и наступлением беременности. Продолжение приема

метформина на протяжении всей беременности привело к снижению общей прибавки веса во время беременности, предотвращению избыточного воздействия андрогенов на плод, снижению риска самопроизвольного аборта и гестационного диабета. Проведенные исследования подтвердили относительную безопасность этого препарата в первом, втором и третьем триместрах беременности. Риск преэклампсии, серьезных неонатальных проблем и вес новорожденных были сравнимы с таковыми у здоровых женщин контрольной группы [23, 34]. Однако несмотря на результаты исследований, в настоящее время в Российской Федерации инструкция по применению метформина содержит информацию о противопоказании назначения препарата во время беременности.

Таким образом, избыточная масса тела и ожирение оказывают негативное влияние как на здоровье беременной женщины, так и на здоровье ее будущего ребенка. Это влечет за собой не только медицинские,

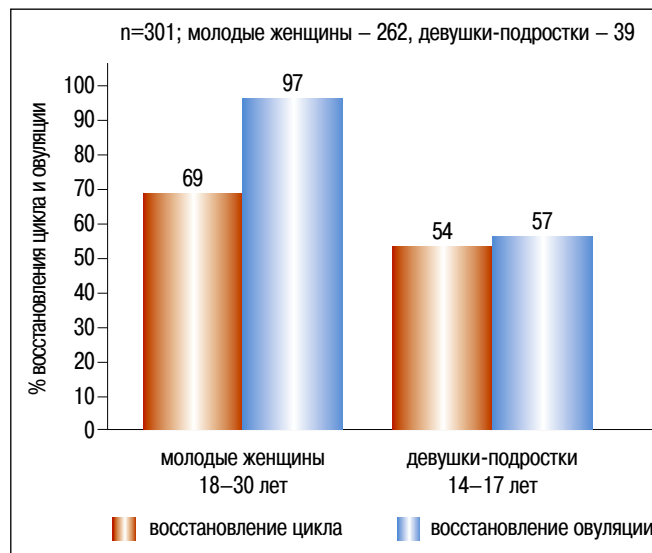


Рис. 1. Репродуктивные эффекты метформина (%) при лечении СПКЯ на фоне инсулинорезистентности (по данным Шилина Д.Е., 2003 г.).

но и экономические проблемы, связанные с высокой частотой госпитализаций во время беременности, высокой стоимостью медикаментозной терапии, оперативного родоразрешения, что сопряжено с длительным пребыванием пациентки в акушерском стационаре, а ее ребенка — в отделении интенсивной

терапии новорожденных. Распространенность и опасность ожирения у женщин детородного возраста диктуют необходимость дальнейшего всестороннего и углубленного изучения патогенетических механизмов ожирения и инсулинорезистентности, особенно на ранних этапах ее формирования.

Литература

1. Кроненберг Г.М., Меллмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Эндокринология по Вильямсу. Ожирение и нарушения липидного обмена / Перевод с английского под ред. акад. РАН и РАМН И.И. Дедова, чл.-корр. РАМН Г.А. Мельниченко. ГЭОТАР-Медиа. — 2010. — С. 80.
2. Цаллагова Е.В., Прилепская В.Н. Роль снижения избыточной массы тела в восстановлении функции репродуктивной системы женщины // Гинекология. — 2005. — № 1 (7). — С. 51–53.
3. Чернуха Г.Е. Ожирение как фактор риска нарушений репродуктивной системы у женщин // Consilium Medicum. — 2007. — № 6. — С. 115–118.
4. Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М. Жировая ткань как эндокринный регулятор // Вестник Санкт-Петербургского университета. — 2008. — № 11, выпуск 1. — С. 32–43.
5. Шварц В. Двойственная роль интерлейкина-6 в развитии инсулинорезистентности // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2010. — № 1. — С. 40–47.
6. Шилин Д.Е. Коррекция метаболических нарушений при лечении гиперандрогении у девочек и девушек // Фарматека. — 2003. — № 16. — С. 65–73.
7. AbuHashim H., El Lakany N., Sherief L. Combined metformin and clomiphene citrate versus laparoscopic ovarian diathermy for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial // J. Obstet. Gynaecol. Res. — 2011. — № 37(3). — P. 169–77.
8. Alessi M.C., Peiretti F., Morange P., Henry M., Nalbou G., Juhan-Vague I. Production of Plasminogen activator inhibitor-1 by human adipose tissue. Possible link between visceral fat accumulation and vascular disease // Diabetes. — 1997. — № 46. — P. 860–867.
9. Ashton S., Whitley G., Dash P. et al. Uterine spiral artery remodeling involves endothelial apoptosis induced by extravillous trophoblasts through interactions // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2005. — № 25 (1). — P. 102–108.
10. Aubert M.L., Pierroz D.D., Gruaz N.M., d'Alleva V., Vuagnat B.A., Pralong F.P., Blum W.F., Sizonenko P. C. Metabolic control of sexual function and growth: role of neuropeptide Y and leptin // Molecular and Cellular Endocrinology. — 1998. — № 5. — P. 107–113.
11. Azuma K., Katsukawa F., Oguchi S., Murata M., Yamazaki H., Shimada A., Saruta T. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals // Obesity Research. — 2003. — № 11. — P. 997–1001.
12. Badawy A., Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome // Int. J. Womens Health. — 2011. — № 8 (3). — P. 25–35.
13. Bottner A., Kratzsch J., Muller G., Kapellen T.M., Bluher S., Keller E., Bluher M., Kiess W. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — № 89. — P. 4053–4061.
14. Catalano P.M., Hoegh M., Minium J., Huston-Presley L., Bernard S. et al. Adiponectin in human pregnancy: Implications for regulation of glucose and lipid metabolism // Diabetologia. — 2006. — № 49. — P. 1677–1685.
15. Clement K., Vaisse C., Lahlou N., Cabrol S., Pelloux V., Cassuto D., Gormelen M., Dina C., Chambaz J., Lacorte J.M. et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. — 1998. — P. 398–401.
16. Demir R., Kayisli U., Seval Y. et al. Sequential expression of VEGF and its receptors in human placental villi during very early pregnancy: differences between placental vasculogenesis and angiogenesis // Placenta. — 2004. — № 25 (6). — P. 560–572.
17. Deura I., Harada T., Taniguchi F., Iwabe T., Izawa M., Terakawa N. Reduction of estrogen production by interleukin-6 in a human granulosa tumor cell line may have implications for endometriosis-associated infertility // Fertility and Sterility. — 2005. — № 1. — P. 1086–1092.
18. Diamanti-Kandaraki E., Christakou C.D., Kandaraki E., Economou F.N. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanism and clinical implications in polycystic ovary syndrome // Eur. J. Endocrinol. — 2010. — № 162 (2). — P. 193–212.
19. Diamond F. The Endocrine Function of Adipose Tissue // Growth, Genetics and Hormones. — 2002. — № 18. — P. 17–22.
20. Florence Galtier-Dereure, Catherine Boegner, Jacques Bringer. Obesity and pregnancy: complications and cost // Am. J. Clin. Nutr. — 2000. — № 71 (5). — P. 1242S–1248.
21. Galtier-Dereure F., Brender J. Maternal overweight and pregnancy // Diabetes Metab. — 1997. — № 23 (8). — P. 549–553.
22. Genazzani A.D., Ricchieri F., Lanzoni C. Use of metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome // Womens Health (Lond Engl). — 2010. — № 6 (4). — P. 577–93.
23. Glueck C.J., Goldenberg N., Wang P., Loftspring M., Sherman A. Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy // Human Reproduction. — 2004. — № Vol. 19 (3). — P. 510–521.
24. Hardie L., Trayhurn P., Abramovich D., Fowler P. Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy // Clin. Endocrinol. — 1997. — № 47. — P. 101–106.
25. Poirier P., Giles T.D., Bray G.A., Hong Y., Stern J.S., Pi-Sunyer F.X., Eckel R.H. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss // Circulation. — 2006. — № 113. — P. 898–918.
26. Holte J., Baillieres. Disturbances in insulin secretion and sensitivity in women with the polycystic ovary syndrome // Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — № 10. — P. 221–47.
27. Hotamisligil G.S., Arner P., Caro J.F., Atkinson R.L., Spiegelman B.M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. // J. Clin. Invest. — 1995. — № 95. — P. 2409–2415.
28. Iavazzo C., Vitoratos N. Polycystic ovarian syndrome and pregnancy outcome // Arch. Gynecol. Obstet. — 2010. — № 282(3). — P. 235–9.
29. Jensen H., Agger A.O., Rasmussen K.L. The influence of prepregnancy body mass on labour complications // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. — 1999. — № 78 (9). — P. 799–802.
30. Jones R.H., Kennedy R.L. Cytokines and hypothalamic-pituitary function // Cytokine. — 1993. — № 5. — P. 531–538.
31. Karlsson C., Lindell K., Svensson E., Bergh C., Lind P., Billig H., Carlsson L.M., Carlsson B. Expression of functional leptin receptors in the human ovary // J. Clin. Endocrin. Metab. — 1997. — № 82. — P. 4144–4148.
32. Kirwan J.P., Hauguel-De Mouzon S., Lepercq J., Chailier J.-C., Huston-Presley L., Friedman J.E., Kalhan S.C., Catalano P.M. TNF- α is a predictor of insulin resistance in human pregnancy // Diabetes. — 2002. — № 51 (7). — P. 2207–2213.
33. Kok-Min Seow, Chi-Chang Juan, Yung-Pei Hsu Low-Tone Ho, Yuan-Yung Wang, Jiann-Loung Hwang. Serum and follicular resistin levels in women with polycystic ovarian syndrome during IVF-stimulated cycles // Human Reproduction. — 2005. — № 20 (1). — P. 117–121.
34. Kovo M., Weissman A., Gur D. et al. Neonatal outcome in polycystic ovarian syndrome patients treated with metformin during pregnancy // J. Matern. Fetal. Neonat. Med. — 2006. — № 19. — P. 415–419.
35. Lindsay R.S., Funahashi T., Hanson R.L. et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population // Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P. 57–58.
36. Maria E. Trujillo and Philipp E. Scherer. Adipose Tissue-Derived Factors: Impact on Health and Disease // Endocrine Reviews. — 2006. — № 27. — P. 762–778.
37. Matsuzawa Y. Adipocytokines and metabolic syndrome // Semin. Vasc. Med. — 2005. — № 1. — Vol. 5. — P. 34–39.
38. Mertens I., Van Gaal L.F. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system // Obes. Rev. — 2002. — Vol. 3(2). — P. 85–101.
39. Moon B., Kwan J.J., Duddy N., Sweeney G., Begum N. Resistin inhibits glucose uptake in L6 skeletal muscle cells independent of changes in insulin signaling components and Glut-4 translocation // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2003. — № 285. — E106–E115.
40. Panahloo A., Yudkin J.S. Diminished fibrinolysis in diabetes mellitus and its implication for diabetic vascular disease // Coron. Artery Dis. — 1996. — № 7. — P. 723–731.
41. Pasquali R., Pelusi C., Genghini S., Cacciari M., Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women // Hum Reprod Update. — 2003. — № 9. — P. 359–372.
42. Perlow J.H., Morgan M.A., Montgomery D., Towers C.V., Porto M. Perinatal outcome in pregnancy complicated by massive obesity // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1992. — № 167. — P. 958–62.

43. Ramsay J.E., Jamieson N., Greer I.A., Sattar N. Paradoxical elevation in adiponectin concentrations in women with preeclampsia // *Hypertension*. – 2003. – № 42. – P. 89189–89194.
44. Steiner R.A. Lords and ladies leapin' on leptin // *Endocrinology*. – 1996. – № 137. – P. 4533–5.
45. Swain J.E., Dunn R.L., McConnell D., Gonzalez-Martinez J., Smith G.D. Direct effects of leptin on mouse reproductive function: regulation of follicular, oocyte, and embryo development // *Biology of Reproduction*. – 2004. – № 71. – P. 1446–1452.
46. Wang J.X., Davies M.J., Norman R.J. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment // *Hum. Reprod.* – 2001. – № 16. – P. 2606–9.
47. Watanobe H., Hayakawa Y. Hypothalamic interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-6, mediate the endotoxin-induced suppression of the reproductive axis in rats // *Endocrinology*. – 2003. – № 144. – P. 4868–4875.
48. Wood J.R., Strauss J.F. Multiple signal transduction pathways regulate ovarian steroidogenesis // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2002. – № 3. – P. 33–46.
49. Yamaguchi M., Matsuzaki N., Hirota K., Miyake A., Tanizawa O. Interleukin-6 possibly induced by interleukin-1 in the pituitary gland stimulates the release of gonadotropins and prolactin // *Acta Endocrinol.* – 1990. – № 122. – P. 101.
50. Yang W.S., Lee W.J., Funahashi T., Tanaka S., Matsuzawa Y., Chao C.L., Chen C.L., Tai T.Y., Chuang L.M. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin // *J.Clin.Endocrinol.Metab.* – 2001. – № 86. – P. 3815–3819.

Петунина Н.А.	д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» E-mail: napetunina@mail.ru
Трухина Л.В.	к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» E-mail: lvtruhina@gmail.com
Макаров И.О.	д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» E-mail: mosquito@mail.ru
Пчелинцева Н.А.	ассистент кафедры эндокринологии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
Кузина И.А.	врач-эндокринолог ГКБ № 67 E-mail: mia986@mail.ru