Ожирение и метаболизм. 2017;14(4):16-22
DOI: 10.14341/OMET2017416-22

Ожирение, репродукция и оксидативный стресс

Жук Т.В.[1]*, Яворская С.Д.[1], Востриков В.В.[2]

[1]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул
[2]Сибирский институт репродукции и генетики человека, Барнаул

Распространенность ожирения и избыточной массы тела является одной из самых актуальных проблем современности. Ожирение как коморбидное состояние влияет на все системы организма. Доказано, что ожирение – это фактор риска не только сердечно-сосудистых заболеваний и онкопатологии, но и нарушения фертильности, многих акушерских и перинатальных осложнений, ухудшающих здоровье матери и ребенка. Баланс между оксидативной и антиоксидантной системой – один из показателей состояния гомеостаза человека. Сегодня доказано, что ожирение ассоциировано с ростом оксидативного стресса и снижением антиоксидантной защиты. В данном обзоре раскрывается тесная связь между ожирением, оксидативным стрессом и проблемами репродукции.
Ключевые слова: ожирение, оксидативный стресс, бесплодие, репродукция, жировая ткань.

Obesity, reproduction and oxidative stress

Zhuk T.V.[1]*, Yavorskaya S.D.[1], Vostrikov V.V.[2]
[1]Altay State Medical University, Barnaul, Russia
[2]Siberian institute of a reproduction and genetics of the person, Barnaul, Russia

The prevalence of obesity and overweight is one of the most pressing problems nowadays. Obesity as a comorbid condition affects all body systems. Obesity has been reported to be a risk factor not only for cardiovascular diseases and oncopathology, but also for fertility problems, many obstetric and perinatal complications worsening the maternal and infant health. The balance between the oxidative and antioxidant system is one of the indicators of the state of human homeostasis. Today it is proved that obesity is associated with an increase in oxidative stress and a decrease in antioxidant protection. This review reveals a close relationship between obesity, oxidative stress and reproductive problems.
Keywords: obesity, oxidative stress, infertility, reproduction, adipose tissue.

**Автор для переписки/Correspondence author – tamara_zhuk@mail.ru*
DOI: 10.14341/OMET2017416-22

Жировая ткань – участник метаболических процессов

Ожирение является одной из самых актуальных проблем современности. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2014 г. более 1,9 млрд людей старше 18 лет имели избыточную массу тела, а свыше 600 млн страдали ожирением. Таким образом, с 1980 г. число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло вдвое. При этом частота ожирения среди взрослого населения планеты выше среди женщин и составляет 15% [1]. Сегодня жировая ткань больше не рассматривается только как ткань для дополнительного хранения энергии в виде жира. Она является самостоятельной эндокринной железой и полноценным участником многочисленных метаболических процессов. Если рассматривать жировую ткань с позиции филогенеза, то более ранним является пул жировых клеток сальника и забрюшинного пространства, а филогенетически поздним – пул подкожных адипоцитов [2]. Количество висцеральной жировой ткани определено генетически, а количество подкожных адипоцитов больше зависит от воздействия эпигенетических факторов.

Увеличение жировой массы происходит преимущественно не за счет увеличения количества клеток, а за счет увеличения их размера. Зрелые жировые клетки не делятся, их размер увеличивается в результате запасания жирных кислот в липидных каплях цитозоли в форме неполярных триглицеридов. При прогрессировании ожирения наблюдается увеличение числа адипоцитов из их предшественников – преадипоцитов. Преадипоциты мигрируют в жировую ткань из костного мозга при воздействии императивных факторов пролиферации, которыми являются насыщенные и мононенасыщенных жирные кислоты [3]. Постепенное накопление в жировых клетках триглицеридов запускает биологическую реакцию пролиферации. Дальнейшее накопление триглицеридов приводит к чрезмерному увеличению липидных капель и, как следствие, – нарушению функции клеточных органелл. Это приводит к формированию син-

DOI: 10.14341/OMET2017416-22

дрома эндоплазматического стресса и накоплению нефизиологических протеинов, которые нарушают функцию клеток [4]. Дальнейшее накопление триглицеридов приводит к тому, что жировая клетка становится больше физиологического размера и в ней запускается программа апоптоза [5]. Происходит образование телец апоптоза – биологического «мусора» с большой молекулярной массой. Их накопление в межклеточной среде активирует ряд биологических функций, в том числе и реакцию воспаления. В паракринных сообществах клетки рыхлой соединительной ткани усиливают синтез первичных гуморальных медиаторов воспаления [6]. Это приводит к развитию системного воспалительного ответа, синдрому компенсаторной провоспалительной защиты и синтезу вторичных медиаторов воспаления – белков острой фазы [7]. Таким образом формируются очаги хронического асептического воспаления [8]. Биологическая реакция асептического воспаления в жировой ткани является одним из проявлений ожирения [9].

Жировая ткань секретирует множество гуморальных регуляторов, основными из которых являются про- и противовоспалительные цитокины, вне- и внутриклеточные факторы роста, простациклины, катепсин С, адипокины, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли, ингибитор активатора плазминогена и др. Висцеральная жировая ткань поглощает триглицериды с большей скоростью, чем подкожные адипоциты, и является гуморально более активной [10]. Висцеральные жировые клетки являются анатомически ограниченным пулом вследствие расположения в замкнутой брюшной полости. Среди их клеток практически отсутствуют преадипоциты, а их увеличение происходит вследствие депонирования насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот. Висцеральные жировые клетки содержат субстрат для накопления энергии и синтеза АТФ для всех клеток, которые реализуют пять основных биологических функций организма: гемостаз, трофология, эндоэкология, адаптация и продолжение вида [11]. Что касается подкожных адипоцитов, то они являются анатомически не ограниченным пулом жировых клеток с высоким содержанием преадипоцитов. Подкожная жировая ткань необходима главным образом для обеспечения субстратом энергии инсулинозависимых скелетных мышц [12].

Доказано, что масса висцеральной жировой ткани является более точным фактором риска развития заболеваний, чем масса подкожных адипоцитов [13]. В связи с этим важно не только рассчитывать индекс массы тела (ИМТ), а оценивать распределение и количество жировой ткани в организме. Существуют различные методы оценки распределения жировой ткани. В клинической практике чаще используются антропометрические методы: ИМТ, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), коэффициент ОТ/ОБ и сагиттальный диаметр. Антропометрические методы позволяют условно выявить избыток висцеральной жировой ткани, при этом не позволяют оценить ее количество.

Доступным методом диагностики, позволяющим оценить состав тела, является биоимпедансный анализ (БИА). Этот метод имеет свои преимущества, такие как доступность, невысокая стоимость, отсутствие лучевой нагрузки и возможность исследования в динамике. БИА основан на измерении электрического сопротивления тканей всего тела и отдельных его частей. Сначала рассчитывается общее количество воды на основе величины сопротивления, а далее, с помощью математических алгоритмов, рассчитывается количество тощей массы. При сравнивании БИА и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) показана хорошая сопоставимость этих методов. Современные анализаторы состава тела позволяют математически рассчитать количество висцеральной жировой ткани. БИА, безусловно, имеет погрешность и уступает эталонным методам оценки висцеральной жировой ткани, которыми являются КТ и МРТ, но является доступным. А в сравнении с антропометрическими методами – более точным [14].

Влияние ожирения на репродукцию

Жировая ткань функционирует как эндокринный орган, она секретирует различные биологически активные вещества, которые принимают участие в регуляции углеводного обмена (адипонектин, резистин), липидного обмена (ингибитор транспортного белка холестериновых эфиров), асептического воспаления (ФНО-α; ИЛ-6, ИЛ-8, С-реактивный белок, моноцитарный хемотоксический протеин), в обмене гемостаза (ингибитор активатора плазминогена 1), в регуляции кровяного давления (ангиотензин II, ангиотензиноген), формировании пищевого поведения (лептин) [15]. Кроме того, 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. [16]. Известно, что ожирение связано с формированием гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. На фоне гиперинсулинемии происходит снижение синтеза глобулинсвязывающих половых стероидов в печени, это приводит к развитию гормонального дисбаланса вследствие повышения биологически активных форм половых стероидов. Инсулин повышает секрецию ЛГ, а следовательно, увеличивается ЛГ-зависимый стероидогенез в клетках-мишенях, что приводит к повышению андрогенного биосинтеза. В свою очередь, гиперандрогения усугубляет инсулинорезистентность [17]. Вследствие гиперандрогении нарушается процесс фолликулогенеза, происходит активация апоптоза в клетках гранулезы. Также в жировой ткани увеличивается периферическая конверсия андрогенов в эстрогены, что приводит к формированию гиперэстрогении [18]. Совокупность вышеперечисленных факторов приводит к нарушению работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и проблемам репродукции.

Эпидемиологические исследования показали, что женщинам с ожирением требуется большее время для наступления спонтанной беременности даже при наличии регулярной овуляции [19]. Кроме того, по данным национального обследования семьи, среди женщин, которые обращаются к врачу с жалобами на бесплодие, число женщин с ожирением и избы-

Ожирение и метаболизм. 2017;14(4):16-22
DOI: 10.14341/OMET2017416-22

точной массой тела выше, чем женщин с нормальным весом [20]. Проблема не только забеременеть, но и выносить беременность. Согласно систематическому обзору мета-анализа исследования по проблеме ожирения и риска самопроизвольного выкидыша, оказалось, что среди женщин, забеременевших спонтанно, частота риска возникновения выкидыша у женщин с ожирением выше, чем у женщин с нормальным весом [21]. По данным мета-анализа 2015 г. выявлено, что риск осложнений беременности повышается по мере увеличения ИМТ. Частота преждевременных родов у пациенток с 3-й степенью ожирения выше, чем у пациенток с 1-й и 2-й степенью на 31% и 20% соответственно. Кроме того, выше частота других неблагоприятных исходов: преэклампсии, гестационного сахарного диабета, родоразрешения путем кесарева сечения, кровотечения, внутриутробной гибели плода и макросомии новорожденных [22]. На протяжении всей беременности и родов женщины с избыточной массой тела и ожирением подвергаются повышенному риску венозно-тромботических осложнений [23]. Нарушение в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции при ожирении происходит вследствие повышения активности плазматического звена, развития эндотелиальной дисфункции, повышенной активности тромбоцитов и снижения фибринолиза [24]. Преждевременный разрыв плодных оболочек как предиктор преждевременных родов у пациенток с ожирением может быть ассоциирован с наличием хронического асептического воспаления вследствие высокого уровня циркулирующих в крови адипокинов и провоспалительных белков [25]. Дисфункция эндотелия, инсулинорезистентность, окислительный стресс, гипертриглицеридемия способствуют развитию гестационного сахарного диабета, гипертензивных расстройств и преэклампсии [22].

Многообразие осложнений со стороны работы репродуктивной системы у пациенток с ожирением – следствие коморбидности этого патологического состояния. Механизмы запуска гестационных осложнений у пациенток с ожирением до конца не изучены, но понятно, что все они являются звеньями одной патологической цепи и потенцируют друг друга. Некоторые авторы предполагают, что развитие специализированных клиник для женщин с повышенным ИМТ поможет улучшить исходы [26]. Результаты многих обзоров подтверждают важность оптимизации ИМТ до беременности. Ранее было предложено, что у пациенток с бесплодием лечение следует отложить до тех пор, пока ИМТ не будет менее 35 кг/м^2 [22]. Сегодня есть данные, что даже незначительное снижение ИМТ уменьшает шанс неблагоприятных исходов. Согласно Кокрановской базе данных, в 2015 г. был проведен обзор работ с целью оценки эффективности программ и мероприятий прегравидарной подготовки, направленных на улучшение исходов беременности у женщин с избыточной массой тела и ожирением. Авторы обзора не обнаружили никаких рандомизированных контролируемых исследований, позволяющих оценить эффект программ прегравидарной подготовки, и пришли к выводу, что до тех пор, пока эффективность программ прегравидарной подготовки не будет установлена патогенетически, никакие практические рекомендации не могут быть сделаны [27].

Ожирение как предиктор неудач в программах вспомогательных репродуктивных технологий

Мы живем в эпоху вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), и если проблема деторождения решается с помощью методов ВРТ, то и здесь есть свои подводные камни. В настоящее время широко обсуждается вопрос о влиянии ожирения на эффективность лечения бесплодия с использованием методов ВРТ.

Исследования женщин, вступающих в программы ВРТ, показали, что пациенткам с избыточной массой тела и ожирением требуется большая доза гонадотропинов и увеличение продолжительности стимуляции суперовуляции для получения такого же количества ооцитов, как у пациенток с нормальным весом [28]. Причиной этого может быть нарушение фармакодинамики препаратов. Гонадотропины являются липофильными соединениями и могут накапливаться в жировой ткани, создавая относительную резистентность [29].

Основными компонентами формирования неудач в программах ВРТ у пациенток с ожирением являются: снижение качества ооцитов и потенциала эмбрионов к имплантации, повышение частоты отмены переносов эмбрионов и уменьшение количества эмбрионов, пригодных для криоконсервации [30, 31], а также повышение риска прерываний беременности на раннем сроке [32]. По данным некоторых работ, у пациенток с ожирением имеет место получение меньшего количества ооцитов по сравнению с пациентками, вес которых находится в норме [31].

Исследования, проводившиеся на моделях животных, показали, что ожирение влияет на фолликулогенез. Повышенное содержание липидов в фолликулярной жидкости приводит к увеличению липидов в ооцитах, повреждает эндоплазматический ретикулум и нарушает процессы ядерного созревания [33], вследствие чего ооциты получаются незрелыми [34]. В 2014 г. благодаря использованию замедленной микросъемки Time-Lapse analysis впервые было изучено влияние ожирения на развитие человеческих ооцитов и эмбрионов. Оказалось, что ооциты у пациенток с повышенной массой тела имеют меньший диаметр и более низкую способность к оплодотворению. Кроме того, было обнаружено, что эмбрионы на стадии бластоцисты содержат меньшие количества клеток трофэктодермы, что может снижать способности трофобласта к инвазии [35].

J. Bellver и соавт. в своих работах показали, что женщины с ожирением имеют более низкий шанс наступления беременности, даже в программах с донорскими яйцеклетками [36]. Дальнейшие исследования подтвердили роль эндометрия в патофизиологических механизмах нарушения имплантации вследствие снижения его рецептивности [37]. Протеомный анализ образцов эндометрия у пациенток с различной массой тела показал нарушение экспрессии лейкемие-интегрирующего фактора и гаптоглобина, что может объ-

DOI: 10.14341/OMET2017416-22

яснить высокую частоту прерывания беременности на раннем сроке [38]. В работах других авторов выявлена положительная корреляция между повышенным ИМТ и увеличением толщины эндометрия, что также может влиять на изменение его рецептивности [39].

K.A. Sim и соавт. в 2014 г. провели систематический обзор научных работ, изучающих влияние снижения массы тела на успешность в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Результаты исследования были достаточно разноречивыми, авторы обзора пришли к выводу, что необходимо рандомизированное контролируемое исследование для появления научной обоснованности мероприятий, направленных на снижение массы тела до вступления в программу ЭКО [40].

Оксидативный стресс в структуре патологических процессов ожирения

Основой нормального функционирования клетки являются свободнорадикальные реакции, которые необходимы для образования ферментов, активации транскриптационных факторов, окисления ксенобиотиков, бактерицидной защиты. Кроме того, они принимают участие в экспрессии генов, осуществляют трансдукцию гормональных и клеточных сигналов, а также регулируют процессы клеточного размножения. Таким образом, активные формы кислорода и реактивные формы азота производятся естественным образом в организме человека и являются ключевыми побочными продуктами в процессе обмена веществ. Уровень свободных радикалов поддерживается в физиологических пределах с помощью антиоксидантов. Для нормального функционированя клеток необходим баланс между антиоксидантной защитой и свободнорадикальным окислением. Когда количество свободных радикалов превышает активность антиоксидантной защиты, формируется состояние, называемое оксидативным стрессом [41]. Патологическое действие свободных радикалов заключается в повреждении ДНК, перекисном окислении липидов и белков [42].

Периферическое отложение жира в брюшной полости и в области внутренних органов приводит к развитию липотоксичности, которая является одним из главных виновников оксидативного стресса [43]. Оксидативный стресс и провоспалительные процессы тесно связаны. Повышение уровня провоспалительных цитокинов приводит к активации НАДФН-оксидазного комплекса. Этот комплекс локализуется на плазматических мембранах клеток и в некоторых органелах, он и является первичным источником активных форм кислорода [44].

После активации оксидативного стресса иммунные клетки начинают образовывать свободные радикалы. Синтез активных форм кислорода способствует развитию воспалительного статуса [45]. Повышение оксидативного стресса и снижение антиоксидантной защиты приводят к митохондриальному повреждению ДНК и истощению аденозинтрифосфата (АТФ) [46]. Длительное и постоянное воздействие свободных радикалов сопровождается массовым повреждением молекул. Это приводит к активации программированной клеточной гибели, в плазме нарастает количество фрагментов митохондрий, которые являются индукторами системного воспалительного ответа [47]. Повреждение клеток приводит к высокой продукции цитокинов, которые генерируют дополнительные активные формы кислорода и увеличивают скорость пероксидации липидов [48].

Исходя из вышеизложенного становится понятно, что окислительный стресс и воспалительный процесс связаны между собой положительной обратной связью. Формирование патологического порочного круга способствует развитию других заболеваний, с формированием, в конечном счете, метаболического синдрома. Учитывая наличие корреляции между маркерами оксидативного стресса, антиоксидантного статуса и метаболического синдрома, некоторые ученые предполагают, что оксидативный стресс является ранним маркером метаболического синдрома и играет центральную роль в его патогенезе [49]. Доказана роль оксидативного стресса в развитии эндотелиальной дисфункции [50]. Таким образом, оксидативный стресс является одним из звеньев формирования патогенетических изменений в организме [51].

Влияние оксидативного стресса на репродукцию

Избыточная продукция свободных радикалов является опасной для организма, при этом умеренное количество активных форм кислорода имеет решающее значение для нормального функционирования клетки. Следовательно, оксидативный стресс играет физиологическую роль практически в каждой системе организма, в том числе в системе репродукции. Развитие оксидативного стресса в яичниках является фактором, снижающим фертильность. Сам по себе фолликулогенез ассоциирован с окислительно-восстановительными реакциями, свободные радикалы необходимы для нормального созревания ооцита, при этом избыток прооксидантов ингибирует АТФ-синтетазу и приводит к митохондриальной дисфункции, что, в свою очередь, сопровождается снижением АТФ в ооцитах и отражается на их качестве [52]. Так, при измерении окислительно-восстановительного потенциала ооцитов мышей было обнаружено, что в ооцитах мышей с алиментарным ожирением скорость продукции активных форм кислорода повышена в 2 раза. Это свидетельствует о повышенной активности дыхательной цепи митохондрий, что в конечном итоге приводит к митохондриальной дисфункции и снижению качества ооцитов [53]. Известно, что для нормального функционирования ооцита необходим достаточный уровень АТФ, главным источником которого являются митохондрии, следовательно, митохондриальная дисфункция может приводить к снижению качества ооцитов [54]. Снижение синтеза АТФ может быть ассоциировано с увеличением частоты анеуплоидий, образованием эмбрионов низкого качества, а также снижением потенциала эмбриона к имплантации [55].

Имеются данные, что оксидативный стресс может играть определенную роль в этиологии идиопатического бесплодия. У пациентов с необъяснимым бесплодием маркеры оксидативного стресса, такие как метилендиоксиамфетамин, часто повышены.

Ожирение и метаболизм. 2017;14(4):16-22
DOI: 10.14341/OMET2017416-22

Оксидативный стресс может играть определенную роль в патогенезе ранних потерь беременности. Следует отметить, что у пациенток с невынашиванием беременности отмечается высокая концентрация продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови [44].

Антиоксидантная активность обычно держит оксидативный стресс под контролем. Установлено, что недостаточная антиоксидантная защита может приводить к нарушению плацентации и дегенерации синцитиотрофобластов. Грозным осложнением беременности является преэклампсия, в основе патогенеза которой находится неполноценная инвазия трофобласта [56], которая ассоциирована с эндотелиальной дисфункцией, системным воспалительным ответом, дисбалансом ангиогенных и антиангиогенных факторов, а также с метаболическими нарушениями [57]. Эндотелиальная дисфункция является одним из ключевых моментов в патогенезе преэклампсии. В основе ее развития находится дисбаланс между вазодилатирующими и вазоконстрикторными субстанциями [58]. Развитие очагового вазоспазма приводит к плацентарной ишемии и гипоксии. При ишемии увеличивается выработка активных форм кислорода, развивается оксидативный стресс. Как показывают исследования, при развитии преэклампсии происходит повышение оксидативных маркеров и снижение уровня антиоксидантов в сыворотке крови матери [59].

S.L. Loy и соавт. изучали влияние внутриутробного оксидативного стресса на развитие младенческого ожирения в течение первого года жизни. Данное исследование было проведено на 153 здоровых беременных женщинах в возрасте 19–40 лет. В исследовании была показана последовательная обратная связь между повреждением материнской ДНК и развитием младенческого ожирения [60].

Заключение

Таким образом, ожирение – неблагоприятный фон для физиологической реализации репродуктивной функции женщины на всех ее этапах. У пациенток с ожирением повышен риск не только неблагоприятных перинатальных исходов, но и материнской заболеваемости и смертности. В настоящее время нет сомнений, что улучшить репродуктивное здоровье женщины, снизить частоту гестационных осложнений для матери и плода у пациенток с ожирением возможно только путем проведения персонализированной, патогенетически обоснованной прегравидарной подготовки. Цель прегравидарной подготовки – восстановление нормального гомеостаза клетки и организма в целом. Учитывая то, что маркеры оксидативной и антиоксидантной системы являются своеобразными показателями состояния общего гомеостаза человека, можно предположить, что оценка соотношения маркеров оксидативного стресса и антиоксидантной защиты могут быть информативны и в отношении оценки качества прегравидарной подготовки у женщин с ожирением.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. www.who.int/ru/ [интернет]. Всемирная организация здравоохранения. «Ожирение и избыточный вес» [доступ от: 07.03.2017 г.] Доступ по ссылке: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/ [WHO Fact sheet «Obesity and overweight», 2017. Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/] Ссылка активна на 01.12.2017
2. Wronska A, Kmiec Z. Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiologica*. 2012;205(2):194-208. doi: 10.1111/j.1748-1716.2012.02409.x.
3. Караман Ю.К. Механизмы адаптации организма к алиментарной высокожировой нагрузке: Дис. д-ра биол. наук. – Владивосток; 2011. [Karaman YuK. Mekhanizmy adaptatsii organizma k alimentarnoi vysokozhirovoi nagruzke. [dissertation] Vladivostok; 2011. (In Russ).]
4. Меситов М.В., Игнашкова Т.И., Мещерский М.Е., и др. Индукция стресса эндоплазматического ретикулума в условиях окислительно-восстановительного дисбаланса в клетках Т-лимфобластах лейкемии человека. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012.– №3. – С. 87-93. [Mesitov MV, Ignashkova TI, Meshcherskii ME, et al. Induktsiya stressa endoplazmaticheskogo retikuluma v usloviyakh okislitel'no-vosstanovitel'nogo disbalansa v kletkakh T-limfoblastakh leikemii cheloveka. *Patologicheskaya fisiologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2012;(3):87-93. (In Russ).]
5. Хаитов Р.М., Манько В.М., Ярилин А.А. Внутриклеточные сигнальные пути, активирующие или ингибирующие функции клеток иммунной системы. Внутриклеточные сигнальные пути при апоптозе. // Успехи современной биологии. –2006. –Т. 126.– №1. – С. 3-9. [Khaitov RM, Man'ko VM, Yarilin AA. Intracellular Signal Ways Activating or Inhibiting Functions of Immune System Cells. Intracellular Signal Ways in Apoptosis. *Biology Bulletin Reviews*. 2006;126(1):3-9. (In Russ).]
6. Kaneko H, Anzai T, Nagai T, et al. Human C-reactive protein exacerbates metabolic disorders in association with adipose tissue remodelling. *Cardiovasc Res*. 2011;91(3):546-555. doi: 10.1093/cvr/cvr088.
7. Poitou C, Coussieu C, Rouault C, et al. Serum Amyloid A: A Marker of Adiposity-induced Low-grade Inflammation but Not of Metabolic Status*. *Obesity*. 2006;14(2):309-318. doi: 10.1038/oby.2006.40.
8. Кайдашев И.П. Активация ядерного фактора кВ как молекулярной основы патогенеза метаболического синдрома // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2013. – №3. – С. 65-72. [Kaidashev IP. Conception for permanent activation of nuclear factor kB as molecular basis for metabolic syndrom pathogenesis. *Patologicheskaya fisiologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2013; (3):65-72. (In Russ).]
9. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc*. 2007;60(03):329-339. doi: 10.1079/pns200194.
10. Imai A, Komatsu S, Ohara T, et al. Visceral abdominal fat accumulation predicts the progression of noncalcified coronary plaque. *Atherosclerosis*. 2012;222(2):524-529. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.03.018.
11. Unger RH, Scherer PE, Holland WL. Dichotomous roles of leptin and adiponectin as enforcers against lipotoxicity during feast and famine. *Mol Biol Cell*. 2013;24(19):3011-3015. doi: 10.1091/mbc.E12-10-0774.
12. Majka SM, Miller HL, Helm KM, et al. Analysis and Isolation of Adipocytes by Flow Cytometry. *Methods. Enzymol*. 2014;537:281-296. doi: 10.1016/b978-0-12-411619-1.00015-x.
13. Osawa K, Miyoshi T, Koyama Y, et al. Differential association of visceral adipose tissue with coronary plaque characteristics in patients with and without diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*. 2014;13(1):61. doi: 10.1186/1475-2840-13-61.
14. Окороков П.Л., Васюкова О.В., Воронцов А.В. Методы оценки количества и распределения жировой ткани в организме и их клиническое значение // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т.60. – №3. – С. 53-58. [Okorokov PL, Vasyukova OV, Vorontsov AV. The methods for the characteristic of adipose tissue in the organism and their clinical significance. *Problems of Endocrinology*. 2014; 60(3):53-58. (in Russ)] doi: 10.14341/probl201460353-58.

DOI: 10.14341/OMET2017416-22

15. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316(2):129-139. doi: 10.1016/j.mce.2009.08.018.
16. Norman RJ, Clark AM. Obesity and reproductive disorders: a review. *Reprod Fertil Dev*. 1998;10(1):55. doi: 10.1071/r98010.
17. Freeman E, Gracia C, Sammel M, et al. Association of anti-mullerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil Steril*. 2007;87(1):101-106. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.05.074.
18. Metwally M, Li TC, Ledger WL. The impact of obesity on female reproductive function. *Obes Rev*. 2007;8(6):515-523. doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00406.x.
19. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, et al. An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy. *Hum Reprod*. 2009;25(1):253-264. doi: 10.1093/humrep/dep360.
20. Vahratian A, Smith YR. Should access to fertility-related services be conditional on body mass index? *Hum Reprod*. 2009;24(7):1532-1537. doi: 10.1093/humrep/dep057.
21. Boots C, Stephenson M. Does Obesity Increase the Risk of Miscarriage in Spontaneous Conception: A Systematic Review. *Semin Reprod Med*. 2011;29(06):507-513. doi: 10.1055/s-0031-1293204.
22. Lutsiv O, Mah J, Beyene J, McDonald SD. The effects of morbid obesity on maternal and neonatal health outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Obes Rev*. 2015;16(7):531-546. doi: 10.1111/obr.12283.
23. Gray G, Nelson-Piercy C. Thromboembolic disorders in obstetrics. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2012;26(1):53-64. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.10.003.
24. Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, et al. Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(6):1039-1049. doi: 10.1161/atvbaha.107.159228.
25. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2006;113:17-42. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01120.x.
26. Kapoor D, Rajendran S. Can we improve care and outcomes of pregnancy in women with morbid obesity? *BJOG*. 2013;120:30-31.
27. Opray N, Grivell RM, Deussen AR, et al. Directed preconception health programs and interventions for improving pregnancy outcomes for women who are overweight or obese. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD010932 doi: 10.1002/14651858.CD010932.pub2.
28. Jungheim ES, Moley KH. Current knowledge of obesity's effects in the pre- and periconceptional periods and avenues for future research. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(6):525-530. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.043.
29. Steinkampf MP, Hammond KR, Nichols JE, Slayden SH. Effect of obesity on recombinant follicle-stimulating hormone absorption: subcutaneous versus intramuscular administration. *Fertil Steril*. 2003;80(1):99-102. doi: 10.1016/s0015-0282(03)00566-1.
30. Shah DK, Missmer SA, Berry KF, et al. Effect of Obesity on Oocyte and Embryo Quality in Women Undergoing In Vitro Fertilization. *Obstet Gynecol*. 2011;118(1):63-70. doi: 10.1097/AOG.0b013e31821fd360.
31. Zander-Fox DL, Henshaw R, Hamilton H, Lane M. Does obesity really matter? The impact of BMI on embryo quality and pregnancy outcomes after IVF in women aged ≤38 years. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012;52(3):270-276. doi: 10.1111/j.1479-828X.2012.01453.x.
32. Rittenberg V, Sobaleva S, Ahmad A, et al. Influence of BMI on risk of miscarriage after single blastocyst transfer. *Hum Reprod*. 2011;26(10):2642-2650. doi: 10.1093/humrep/der254.
33. Robker RL, Akison LK, Bennett BD, et al. Obese Women Exhibit Differences in Ovarian Metabolites, Hormones, and Gene Expression Compared with Moderate-Weight Women. *J Clin Endocr Metab*. 2009;94(5):1533-1540. doi: 10.1210/jc.2008-2648.
34. Jungheim ES, Schoeller EL, Marquard KL, et al. Diet-Induced Obesity Model: Abnormal Oocytes and Persistent Growth Abnormalities in the Offspring. *Endocrinology*. 2010;151(8):4039-4046. doi: 10.1210/en.2010-0098.
35. Leary C, Leese HJ, Sturmey RG. Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities. *Hum Reprod*. 2014;30(1):122-132. doi: 10.1093/humrep/deu276.
36. Bellver J, Melo MAB, Bosch E, et al. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. *Fertil Steril*. 2007;88(2):446-451. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.162.
37. Bellver J, Pellicer A, García-Velasco JA, et al. Obesity reduces uterine receptivity: clinical experience from 9,587 first cycles of ovum donation with normal weight donors. *Fertil Steril*. 2013;100(4):1050-1058.e1052. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.001.
38. Metwally M, Preece R, Thomas J, et al. A proteomic analysis of the endometrium in obese and overweight women with recurrent miscarriage: preliminary evidence for an endometrial defect. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12(1):75. doi: 10.1186/1477-7827-12-75.
39. Barboza IC, Depes DdB, Vianna Júnior I, et al. Analysis of endometrial thickness measured by transvaginal ultrasonography in obese patients. *Einstein (São Paulo)*. 2014;12(2):164-167. doi: 10.1590/s1679-45082014ao2838.
40. Sim KA, Partridge SR, Sainsbury A. Does weight loss in overweight or obese women improve fertility treatment outcomes? A systematic review. *Obes Rev*. 2014;15(10):839-850. doi: 10.1111/obr.12217.
41. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2011;25(3):287-299. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016.
42. Auten RL, Davis JM. Oxygen Toxicity and Reactive Oxygen Species: The Devil Is in the Details. *Pediatr Res*. 2009;66(2):121-127. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181a9eafb.
43. Agarwal A, Aziz N, Rizk B. Studies on Women's Health. HumanaPress, NewYork; 2013; pp 33–60. doi:https://doi.org/10.1007/978-1-62703-041-0.
44. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, et al. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10(1):49. doi: 10.1186/1477-7827-10-49.
45. Redman CWG, Sargent IL. Pre-eclampsia, the Placenta and the Maternal Systemic Inflammatory Response–A Review. *Placenta*. 2003;24:S21-S27. doi: 10.1053/plac.2002.0930.
46. Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol Behav*. 2008;94(2):206-218. doi: 10.1016/j.physbeh.2007.10.010.
47. Wenceslau CF, McCarthy CG, Szasz T, et al. Mitochondrial damage-associated molecular patterns and vascular function. *Eur Heart J*. 2014;35(18):1172-1177. doi: 10.1093/eurheartj/ehu047.
48. Khan NI, Naz L, Yasmeen G. Obesity: an independent risk factor for systemic oxidative stress. *Pak J Pharm Sci*. 2006;19(1):62-65.
49. Hopps E, Noto D, Caimi G, Averna MR. A novel component of the metabolic syndrome: The oxidative stress. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2010;20(1):72-77. doi: 10.1016/j.numecd.2009.06.002.
50. Wenceslau CF, McCarthy CG, Szasz T, et al. Mitochondrial damage-associated molecular patterns and vascular function. *Eur Heart J*. 2014;35(18):1172-1177. doi: 10.1093/eurheartj/ehu047.
51. Xu XJ, Gauthier M-S, Hess DT, et al. Insulin sensitive and resistant obesity in humans: AMPK activity, oxidative stress, and depot-specific changes in gene expression in adipose tissue. *J Lipid Res*. 2012;53(4):792-801. doi: 10.1194/jlr.P022905.
52. Wang LY, Wang DH, Zou XY, et al. Mitochondrial functions on oocytes and preimplantation embryos. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*. 2009;10(7):483-492. doi: 10.1631/jzus.B0820379.
53. Sorensen TIA, Igosheva N, Abramov AY, et al. Maternal Diet-Induced Obesity Alters Mitochondrial Activity and Redox Status in Mouse Oocytes and Zygotes. *PLoS One*. 2010;5(4):e10074. doi: 10.1371/journal.pone.0010074.
54. Jones KT, Lane SIR. Chromosomal, metabolic, environmental, and hormonal origins of aneuploidy in mammalian oocytes. *Exp Cell Res*. 2012;318(12):1394-1399. doi: 10.1016/j.yexcr.2012.02.012.
55. Grindler NM, Moley KH. Maternal obesity, infertility and mitochondrial dysfunction: potential mechanisms emerging from mouse model systems. *Mol Hum Reprod*. 2013;19(8):486-494. doi: 10.1093/molehr/gat026.
56. Ремнева О.В., Яворская С.Д. Плацентарная недостаточность, профилактика, диагностика, подходы к родоразрешению, перинатальные исходы. / Под ред. Фадеевой Н.И.– Барнаул: ВН – Добрый день, 2011. [Remneva OV, Yavorskaya SD. Platsentarnaya nedostatochnost', profilaktika, diagnostika, podkhody k rodorazresheniyu, perinatal'nye iskhody. Fadeeva NI, editor. Barnaul: VN Dobryi den'; 2011 (In Russ).]
57. Roberts JM, Bell MJ. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? *J Reprod Immunol*. 2013;99(1-2):1-9. doi: 10.1016/j.jri.2013.05.003.
58. Deanfield J, Donald A, Ferri C, et al. Endothelial function and dysfunction. Part I. *J Hypertens*. 2005;23(1):7-17. doi: 10.1097/00004872-200501000-00004.
59. Sharma RK, Agarwal A. Role of reactive oxygen species in gynecologic diseases. *Reprod Med Biol*. 2004;3(4):177-199. doi: 10.1111/j.1447-0578.2004.00068.x.
60. Loy SL, Sirajudeen KNS, Hamid Jan JM. The effects of prenatal oxidative stress levels on infant adiposity development during the first year of life. *J Dev Orig Health Dis*. 2014;5(02):142-151. doi: 10.1017/s204017441300055x.

Ожирение и метаболизм. 2017;14(4):16-22
DOI: 10.14341/OMET2017416-22

Информация об авторах [Authors Info]
Жук Тамара Владимировна, аспирант [Tamara V. Zhuk, postgraduate student]; адрес: Россия, 656065, Барнаул, ул. Томского Мушкетерского полка, д. 7 [address: 7 Tomskogo Mushketerskogo polka, 656065 Barnaul, Russia]; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5478-4582; eLibrary SPIN: 1738-6637; e-mail: tamara_zhuk13@mail.ru.

Яворская Светлана Дмитриевна, д.м.н. [Svetlana D. Yavorskaya, ScD]; eLibrary SPIN: 9620-6672; e-mail: l2001@bk.ru.
Востриков Вячеслав Валерьевич, к.м.н. [Vyacheslav V. Vostrikov, PhD]; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5567-2758; eLibrary SPIN: 6109-5726; e-mail: wkoctar@mail.ru.

Цитировать:
Жук Т.В., Яворская С.В., Востриков В.В. Ожирение, репродукция и оксидативный стресс (обзор литературы). // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т.14. — №. 4 — С.16-22. doi: 10.14341/OMET2017416-22

To cite this article:
Zhuk TV, Yavorskaya SD, Vostrikov VV. Obesity, reproduction and oxidative stress (literature review). *Obesity and metabolism*. 2017; 14(4):16-22. doi: 10.14341/OMET2017416-22