

Ожирение у женщин: актуальные аспекты нарушений репродуктивного здоровья

Ю.С. Артеменко^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2116-1420>, iu.pavlova@yandex.ru

М.Б. Хамошина¹, <https://orcid.org/0000-0003-1940-4534>, khamoshina@mail.ru

В.А. Рябова², mikhevalentina@yandex.ru

З.В. Зюкина¹, <https://orcid.org/0000-0002-2756-1962>, zoya.zukina@yandex.ru

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии; 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Резюме

В последние десятилетия во всем мире сформировалась устойчивая тенденция к росту распространенности ожирения и избыточной массы тела, в том числе у женщин. Для лиц с ожирением характерна более высокая частота встречаемости болезней сердца и сосудов, инсульта, остеоартрита, диабета и репродуктивных нарушений. У тучных женщин, как правило, развивается дисфункция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, что проявляется расстройствами менструации, ановуляцией и бесплодием. Будучи эндокринным органом, жировая ткань высвобождает ряд биоактивных молекул, прежде всего адипокинов. Они по-разному взаимодействуют с множеством молекулярных путей, способствуя развитию инсулинорезистентности, воспаления, артериальной гипертензии, повышению риска сердечно-сосудистых событий, нарушений свертывания крови, дифференцировки и созревания ооцитов. Кроме того, у женщин с ожирением и метаболическим синдромом чаще возникают проблемы с зачатием и вынашиванием беременности, связанные с дисфункцией эндометрия, у них значимо хуже результаты лечения при использовании вспомогательных репродуктивных технологий. Не менее важно пагубное влияние ожирения на эндометрий вне беременности, что повышает риски развития аномальных маточных кровотечений. Гормоны, синтезируемые жировой тканью, могут оказывать значительное влияние на функцию матки/эндометрия и, следовательно, влиять на количество менструальной кровопотери. Противоречивые результаты отмечаются у пациенток с эндометриозом. Корреляция индекса массы тела с риском возникновения эндометриоза не была доказана в клинических исследованиях, но отмечалась ассоциация между его значением и степенью тяжести заболевания. В обзоре показаны современные представления о патогенезе заболеваний органов репродуктивной системы и нарушений ее функций у пациенток с ожирением и избыточной массой тела.

Ключевые слова: адипокины, половое развитие, бесплодие, эндометриоз, аномальное маточное кровотечение, хроническое воспаление, молекулярно-генетические маркеры

Для цитирования: Артеменко Ю.С., Хамошина М.Б., Рябова В.А., Зюкина З.В. Ожирение у женщин: актуальные аспекты репродуктивного здоровья. *Медицинский совет.* 2022;16(5):32–39. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-32-39>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Obesity in women: current aspects of reproductive health disorders

Yulia S. Artemenko^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2116-1420>, iu.pavlova@yandex.ru

Marina B. Khamoshina¹, <https://orcid.org/0000-0003-1940-4534>, khamoshina@mail.ru

Valentina A. Ryabova², mikhevalentina@yandex.ru

Zoya V. Zyukina¹, <https://orcid.org/0000-0002-2756-1962>, zoya.zukina@yandex.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² Research Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia

Abstract

Obesity and overweight tend to increase in prevalence in the whole world. Obese people have a higher incidence of cardiovascular diseases, stroke, osteoarthritis, diabetes mellitus and reproductive system diseases. This is especially evident in women. Hormonal imbalances is developed among obese women in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis, typically there are menstruation disorders, anovulation and female infertility. Adipose tissue is an endocrine organ, with an intricate role in bioactive molecules secrete, in particularly adipokines, which interact differently with a variety of molecular pathways, contribute to the development of insulin resistance, inflammation, hypertension, increased risk of cardiovascular events, disorders of blood clotting, differentiation and maturation of oocytes. In addition, women with obesity and metabolic syndrome have problems with conception at the endometrial level often, a significantly higher risk of having a miscarriage, and worse assisted reproductive technology outcomes. Obesity has negative effects on the endometrium in non-pregnant women, it is increasing the risk of abnormal uterine bleeding. Hormones derived from adipose tissue could be affected on the function of the uterus/endometrium and, consequently, affect the amount of menstrual blood loss. Contradictory results are observed in patients with endometriosis. The

correlation of body mass index to the risk of endometriosis has not been proven in clinical studies, but there was a direct relationship between the severity of endometriosis and a high body mass index. The review presents possible relationships of diseases of the reproductive system with obesity and overweight, determining their development and pathogenesis of disorders of the formation of the functions of reproductive organs.

Keywords: obesity, reproductive health, adipokines, sexual development, female infertility, endometriosis, abnormal uterine bleeding, chronic inflammation, molecular genetic markers

For citation: Artemenko Yu.S., Khamoshina M.B., Ryabova V.A., Zyukina Z.V. Obesity in women: current aspects of reproductive health disorders. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(5):32–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-32-39>

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ожирение определяется как чрезмерное и аномальное накопление жира в организме, которое приводит к развитию сопутствующих заболеваний и осложнений, а также нарушению работы всего организма¹. Количество жировой ткани в организме оценивают с помощью индекса массы тела (ИМТ) (кг/м²), который составляет основу классификации ВОЗ. Диагноз «избыточный вес» или «ожирение» у взрослых устанавливают в случаях, когда:

- ИМТ больше или равен 25 – избыточный вес;
- ИМТ больше или равен 30 – ожирение².

Во всем мире количество людей, страдающих ожирением и избыточной массой тела, в 2016 г. достигло 1,9 млрд. По оценкам ВОЗ, к концу второй декады XXI в. доля лиц с ожирением или избыточной массой тела почти в 3 раза превысила аналогичный показатель с 1975 г.³ При этом избыточная масса тела присутствует у 30–70% населения, а 10–30% людей страдают ожирением⁴. На территории Российской Федерации по данным за 2016 г. доля пациентов с избыточной массой тела составляла 62%, с ожирением – 26,2% [1]. С каждым годом отмечается рост числа пациентов с избыточной массой тела и ожирением, а с сохранением подобной тенденции количество людей с данной патологией к 2030 г. достигнет 60% всего населения [2].

Ожирение влечет за собой огромное экономическое бремя, повышая расходы здравоохранения [3]. Это обусловлено преимущественно проблемами сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, неалкогольная жировая болезнь печени, хроническая болезнь почек, синдром обструктивного апноэ сна [4]. Помимо вышеперечисленных заболеваний, ожирение у женщин также ассоциировано с репродуктивными, акушерскими и перинатальными осложнениями [5]. Высокий ИМТ связан с ранним менархе, нерегулярным циклом, бесплодием, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), аномальными маточными кровотечениями и онкогинекологическими заболеваниями [6–14].

Жировую ткань дефинируют как эндокринный орган, который играет важную роль в регуляции многих физиологических процессов, таких как дифференцировка и созревание ооцитов, имплантация, иммунный ответ, метаболизм глюкозы и липидов. Указанные выше процессы реализуются посредством секреции различных биоактивных цитокинов, называемых адипокинами, участвующих в регуляции метаболических и воспалительных процессов [15]. Нормальные уровни адипокинов имеют решающее значение для поддержания целостности оси «гипоталамус – гипофиз – яичник» (ГГЯ), а также для регуляции овуляции, успешной имплантации эмбриона и в целом физиологической беременности [15]. Семейство адипокинов, секретируемых клетками жировой ткани, представляет собой гормоны или специфические для жировой ткани цитокины (лептин, адипонектин, резистин, висфатин и оментин), и неспецифические для жировой ткани цитокины, а именно интерлейкин 6 (ИЛ-6), ИЛ-1β, фактор некроза опухоли α (ФНОα), ретинол-связывающий белок 4 (RBP4), липокалин 2 (LCN2), хемерин. Функции жировой ткани у людей с ожирением нарушены [16], при этом аберрантная секреция адипокинов способствует изменению воспалительных реакций, функций эндотелиальных клеток и коагуляционного потенциала крови.

ОЖИРЕНИЕ И ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ

На сегодняшний день является доказанной взаимосвязь ожирения с ранним половым созреванием у девочек [17]. Лептин, продукт гена *LEP*, представляет собой пептидный гормон, состоящий из 167 остатков. Он в первую очередь секретируется жировой тканью. После попадания из жировой ткани в кровоток лептин достигает своих рецепторов в органах и тканях, включая гипоталамус, с помощью различных механизмов [18]. Связывание лептина с длинной формой его рецептора (LEPR) активирует хорошо изученный нижестоящий сигнальный путь, который регулирует потребление пищи и расход энергии [19]. Центральная система меланокортина является мишенью лептина для регулирования энергии и поддержания нормального уровня глюкозы в крови [20].

Связываясь на поверхности гипоталамуса с LEPR, лептин запускает два пути регуляции энергетического гомеостаза. Первый, анорексигенный путь заключается в переходе в активную форму проопиомеланокортиновых нейронов, преобразовании проопиомеланокортина (ПОМС) в зрелый α-меланоцитстимулирующий гормон

¹ WHO. Obesity and overweight. 2021. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

² Ibid.

³ Ibid.

⁴ Европейское региональное бюро ВОЗ. Проблема ожирения: краткие статистические данные. Режим доступа: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/data-and-statistics>.

(α -MSH), в результате чего формируется сигнал о снижении потребления энергии. POMC под действием прогормона конвертазы (PC) распадается на пептиды (γ , β -липотропин, эндорфины, γ , β -, α -меланоцитстимулирующий гормон (MSH) и аденокортикотропный гормон (ACTH)). Эти пептиды стимулируют рецепторы меланокортина (MCR), два из которых (MC3R и MC4R) регулируют изменения массы тела [21]. Второй, орексигенный путь заключается в передаче сигнала в центральную нервную систему о состоянии сытости путем ингибирования секреции нейропептида, агути-родственного белка (AgRP), и нейропептида Y (NPY), экспрессируемого нейронами AgRP/NPY [22]. Высокие уровни циркулирующего лептина, наблюдаемые у женщин с ожирением, подтверждают концепцию резистентности к лептину. Данная десенсибилизация к лептину может быть обратима при снижении массы тела [23].

Объяснение инициации раннего начала полового созревания можно найти в абберантной секреции адипокинов. Чрезмерный синтез лептина при ожирении способствует преждевременной активации гипоталамо-гипофизарной оси через стимуляцию секреции ксипептина [24]. Напротив, в экспериментальных исследованиях у мышей с генетическими мутациями гена *LEP*, в результате которых имели место недостаточность лептина или его полное отсутствие, развивались гипогонадотропное состояние и, как следствие, нарушение полового развития. Данное состояние было обратимо при введении экзогенного лептина или трансплантации жировой ткани [9].

Адипонектин также является регулятором начала полового созревания, поскольку он ингибирует секрецию ксипептина и гонадотропин-релизинг-гормона (ГнРГ) в гипоталамусе и тормозит высвобождение фолликуло-стимулирующего и лютеинизирующего гормонов в гипофизе, тем самым подавляя наступление полового созревания [25–27]. Люди с ожирением часто имеют низкий уровень адипонектина. Кроме того, у них часто развивается хроническое воспаление, на которое может указывать высокий уровень циркулирующих воспалительных цитокинов, таких как ФНО α и ИЛ-6, которые изменяют и ингибируют экспрессию адипонектина [28].

Существует ряд исследований, которые предполагают взаимосвязь ожирения и сроков полового развития у девочек на генетическом уровне. Общность генетических маркеров, таких как FTO, FAIM2, GNPDA2, TMEM18, TFAP2B и MSRA, отвечающих как за ожирение, так и за половое развитие, объясняет более ранний возраст наступления менархе у данных групп пациенток [6, 7].

Таким образом, лептин, адипонектин и воспалительные цитокины, продуцируемые жировой тканью, могут быть решающими звеном во время раннего начала полового созревания у девочек с ожирением.

ОЖИРЕНИЕ И БЕСПЛОДИЕ

Ожирение отрицательно влияет на репродуктивный потенциал, что в первую очередь считается следствием функциональных изменений оси ГЯ. Высокий уровень циркулирующего инсулина у женщин с ожирением стиму-

лирует выработку андрогенов яичниками. Ароматизация этих андрогенов в эстрогены на периферии по механизму отрицательной обратной связи по оси ГЯ влияет на производство гонадотропинов, что проявляется нарушением менструального цикла и овуляторной дисфункцией [5].

В мировой литературе есть данные о роли адипокинов в формировании бесплодия у женщин. Так, J.F. Kawwass et al. (2015) отмечали низкий уровень гонадотропинов и бесплодие у самок мышей с дефицитом лептина при моногенной форме ожирения [10]. Ряд исследований подтверждают влияние ожирения на формирование и созревание фолликулов и ооцитов. У женщин с ожирением в программах экстракорпорального оплодотворения отмечают изменения фолликулярной среды с более высоким уровнем инсулина, триглицеридов и маркеров воспаления, таких как лактат и С-реактивный белок (СРБ), в фолликулярной жидкости [28]. Изучив морфологическую картину яичников самок мышей на фоне дефицита лептина, I. Huang-Doran et al. (2016) отметили наличие деформированных ооцитов, атрезию фолликулов и отсутствие желтых тел [29]. Детальное изучение таких аномальных ооцитов в экспериментальном исследовании на мышах выявило высокие показатели мейотической анеуплоидии с фрагментированным дезорганизованным мейотическим веретенном деления и хромосомами, неправильно расположенными на метафазной пластинке [30]. Жировая ткань секретирует и другие адипокины, такие как резистин, чемерин, оментин, висфатин. У женщин оментин, чемерин и висфатин экспрессируются в яичниках [31, 32]. Экспрессия этих адипокинов в яичниках предполагает их роль в функционировании репродуктивной системы. Подобные выводы требуют исследований на практике.

Ожирение также нарушает овариальный ответ на стимуляцию гонадотропинами в протоколах экстракорпорального оплодотворения, вследствие чего для развития и роста фолликулов требуются более высокие дозы лекарственных средств и более длительные курсы лечения [33].

ОЖИРЕНИЕ И ЭНДОМЕТРИЙ

Существуют противоречивые данные относительно того, оказывает ли ожирение значительное влияние на эндометрий и его функцию. Ряд исследований, включающих пациенток с ожирением, которым перенесли эмбрионы, полученные из донорских яйцеклеток женщин, не страдающих избыточной массой тела или ожирением, не показали разницы в частоте имплантации по сравнению с контрольной группой. M.P. Provost et al. (2016), B. Luke et al. (2011) пришли к выводу, что ожирение не оказывает негативного влияния на восприимчивость эндометрия [34, 35]. В систематическом обзоре, проведенном E.S. Jungheim et al. (2013), сообщается, что в 6 исследованиях, включающих в общей сложности 4758 женщин, которые использовали донорские ооциты, не было обнаружено значимых ассоциаций между ожирением реципиента и вероятностью имплантации, беременности, выкидыша или живорождения [36]. Это говорит

о том, что ожирение может влиять на качество яйцеклеток в большей степени, чем на эндометрий и может быть основным фактором, лежащим в основе наблюдаемых ассоциаций между женским ожирением и снижением фертильности. Двойственность результатов отмечалась в сравнении двух исследований влияния ИМТ донора на результаты вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) после донации ооцитов. Испанское исследование не выявило связи между ИМТ у донора или реципиента и результатами ВРТ, американское исследование сообщило о тенденции к снижению шансов клинической беременности и живорождения с увеличением ИМТ донора после учета ИМТ реципиента [37, 38].

Процесс децидуализации эндометрия необходим для формирования имплантационной активности матки. J.S. Rhee et al. (2016) в своей работе показали, что как у мышей, так и у людей ожирение и воздействие диеты с высоким содержанием жиров ухудшают децидуализацию стромальных клеток эндометрия [39].

Хроническая дисрегуляция путей лептина при ожирении может негативно повлиять на имплантацию. Эндотелиальные клетки эндометрия человека в культуре экспрессируют рецепторы к лептину, который играет регулируемую роль в ремоделировании эпителия эндометрия человека, стимулируя пролиферацию и апоптотические клеточные пути *in vitro*. Он также может модулировать восприимчивость эндометрия, о чем свидетельствует повышенная регуляция маркеров восприимчивости при воздействии лептина как в эпителиальных, так и в стромальных клетках [28].

ОЖИРЕНИЕ И ЭНДОМЕТРИОЗ

Распространенность эндометриоза у женщин репродуктивного возраста по данным разных авторов колеблется от 2 до 50% [40]. Существует неопределенность в отношении точной взаимосвязи ожирения и эндометриоза. Оба состояния связаны с гиперэстрогемией и системным воспалением [41]. S.J. Holdsworth-Carson et al. (2018) ретроспективно изучили австралийскую популяцию из 509 женщин, 357 пациенток имели лапароскопически доказанный эндометриоз, 152 женщины составили контрольную группу. Исследуемая группа состояла из 16 (4,5%) пациенток с недостаточным весом, 90 (25,2%) имели избыточный вес и 51 (14,3%) страдала ожирением. В то же время контрольная группа состояла из 2 (1,3%) пациенток с недостаточным весом, 37 (24,3%) с избыточным весом и 46 (30,3%) с ожирением. Результаты исследования согласуются с установленным авторами выводом об обратной зависимости между ИМТ и эндометриозом. Однако ученые обнаружили, что ожирение было связано с увеличением степени тяжести эндометриоза у тех пациенток, у которых ожирение возникло на фоне уже имеющегося эндометриоза [42]. Напротив, исследование, проведенное K.Y. Yun et al. (2020) и включившее 134 пациентки с гистологически подтвержденным эндометриозом и 282 пациентки контрольной группы, определило отсутствие какой-либо связи между ИМТ и тяжестью заболевания. Женщины с эндоме-

триозом имели статистически значимо более низкий средний ИМТ по сравнению с контрольной группой (ИМТ 21,43 [19,59–23,61] против ИМТ 22,19 [20,41–24,61]; $p = 0,014$) [43]. Еще одно исследование, включившее 250 иранских женщин, показало, что 125 женщин с эндометриозом в группе наблюдения имели средний ИМТ $23,07 \pm 3,06$, что было значительно ниже среднего ИМТ $32,26 \pm 4,01$ из 125 контрольных случаев [44].

Возможная взаимосвязь ИМТ и эндометриоза направила исследователей на поиск потенциальных генетических ассоциаций. J.V. Cardoso et al. (2017) установили, что специфический полиморфизм изоформы цитохрома (CYP2C192) имеет положительную корреляцию с эндометриозом у женщин с повышенным ИМТ [45]. Однако S.J. Holdsworth-Carson et al. (2020) не обнаружили существенного влияния ожирения на экспрессию генов эндометрия даже после стратификации по ИМТ или тяжести эндометриоза [46].

Ранее мы рассматривали роль лептина в половом созревании и фертильности. Повышенный уровень лептина определяется в сыворотке крови и перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом вне зависимости от ИМТ [47]. N. Rathore et al. (2014) показали, что у женщин с эндометриозом концентрация лептина в перитонеальной жидкости была выше, чем у женщин без этого заболевания. Ученые также обнаружили значительную корреляцию между лептином и ИЛ-6, тем самым подтверждая участие первого в генезе воспаления при эндометриозе [48].

Недавнее ретроспективное исследование, включившее группу пациентов с аденомиозом и метаболическим синдромом ($n = 100$) и группу контроля – пациенток с метаболическим синдромом ($n = 100$), показало статистически значимую разницу в весе, причем в группе с аденомиозом ИМТ был на $3,62 \text{ кг/м}^2$ выше, чем в контрольной группе. Ограничения этого исследования включают размер выборки, ретроспективный характер исследования и влияние лекарств, используемых для лечения гипертонической болезни, гиперлипидемии и (или) диабета, на развитие аденомиоза [49].

ОЖИРЕНИЕ И АНОМАЛЬНОЕ МАТОЧНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ

Аномальное маточное кровотечение (АМК) – это обширное понятие, используемое для описания любого отклонения от нормальной менструации или от нормального менструального цикла и таких характеристик, как регулярность, частота, тяжесть и продолжительность кровотечения. АМК дефинируют как кровотечение, чрезмерное по длительности (более 8 дней), объему кровопотери (более 80 мл) и (или) частоте (менее 24 дней). По данным мировой статистики, АМК являются одной из серьезных проблем здравоохранения, которые поражают одну из трех женщин репродуктивного возраста [50]. Известно, что АМК оказывает существенное влияние на здоровье и связанное с ним качество жизни, потерю производительности и экономическую составляющую в связи с большой тратой средств на лекарственные препараты

и хирургическое вмешательство [51]. Также АМК способствуют увеличению материнской заболеваемости и смертности беременных женщин с ранее существовавшей анемией, связанной с менструальной кровопотерей [52]. FIGO классифицирует АМК на связанные с наличием структурных изменений тела матки (PALM: полипы, аденомиоз, лейомиома, малигнизация и гиперплазия) и не связанные с ними (COEIN: коагулопатия, овуляторная дисфункция, эндометриальная причина (АМК-Е), ятрогенная и неуточненная) [52]. На практике у 50% женщин не выявляются структурные причины АМК, и таким кровотечениям присваивается категория АМК-Е [53].

Жировая ткань – динамичная ткань с важными метаболическими и эндокринными функциями [16]. Она играет ключевую роль в метаболизме половых стероидов и является важным источником эстрогенов благодаря своей ароматазной активности, превращающей андрогены в эстрон. Это имеет значительные последствия для женщин в постменопаузе с ожирением, формирующим источник внегонадного синтеза эстрогенов, что повышает риск развития рака эндометрия.

В последнее время ожирение было предложено в качестве фактора риска АМК, помимо уже признанных, таких как стресс, отсутствие родов в анамнезе, СПКЯ, заместительная терапия эстрогенами и т. д. На сегодняшний день ожирение является независимым фактором риска возникновения АМК-М (гиперплазия и рак эндометрия) и АМК-О, а также риском рецидивов АМК. Существует несколько предложенных механизмов, посредством которых ожирение может привести к канцерогенезу эндометрия. К ним относят эндогенные половые стероидные гормоны, инсулинорезистентность и воспаление [54]. Поскольку с ожирением связаны сложные изменения гормональных и метаболических факторов, вполне вероятно, что длительное и постоянное производство эстрогенов жировой тканью и приводит к увеличению риска гиперплазии и рака эндометрия [55]. Гиперинсулинемия при ожирении снижает синтез белка, связывающего половые гормоны (ГСПГ), за счет увеличения биодоступности инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1), что приводит к повышению уровня эстрогенов [56]. Не менее важным в развитии гиперплазии и рака эндометрия при ожирении является хроническое воспаление, которое возникает в результате преобладания синтеза провоспалительных цитокинов над противовоспалительными. Наиболее значимым показателем данной взаимосвязи, описанной в систематическом обзоре E. Shaw et al., является СРБ [54]. Y. Chu et al. подтвердили, что ИЛ-6 тесно связан с возникновением различных новообразований, включая рак эндометрия. Полученный из жировой ткани ИЛ-6 может способствовать пролиферации, инвазии и ангиогенезу раковых клеток эндометрия путем активации сигнального пути JAK/STAT3 (Janus kinase – signal transducer and activator of transcription 3 pathway) [57]. Абберантный синтез гормонов жировой ткани с преобладанием лептина и снижением секреции адипонектина также способствует развитию рака эндометрия. Рецепторы лептина и адипонектина присутствуют в эндометрии.

Адипонектин снижает пролиферацию, адгезию и инвазию клеток рака эндометрия, активируя нижестоящую сигнальную ось. В злокачественных клетках эндометрия экспрессия рецепторов к адипокину 1 (AdipoR1) выше, чем экспрессия рецепторов к адипокину 2 (AdipoR2). Недавние исследования показали, что аномальная экспрессия лептина и сигналов рецепторов лептина, связанных с ожирением, играет важную роль в развитии рака молочной железы, толстой кишки и эндометрия [58, 59]. P.P. Wang et al. в своем метаанализе показали, что высокие уровни лептина значительно увеличивают риск развития рака эндометрия [60]. Экспрессия лептина и его рецепторов положительно коррелирует с инвазивностью рака эндометрия и высоким ИМТ пациентов, а также тесно связана с метастазированием в лимфатические узлы, плохим прогнозом выживаемости и положительной экспрессией эстрогеновых рецепторов.

У женщин с кровотечением в постменопаузе риск развития рака эндометрия составляет 10% [61]. Если у женщин в постменопаузе риск рака эндометрия во многом определяется его толщиной [62], то у женщин в пременопаузе с АМК такая стратификация риска невозможна, поскольку прогностические показатели толщины эндометрия показали противоречивые результаты [63, 64]. В этой группе женщин с целью оценки риска развития гиперплазии и рака эндометрия учитывают другие клинические переменные: ожирение, беременность, возраст, бесплодие, межменструальные маточные кровотечения, ановуляция и сахарный диабет [65]. Ряд исследований показали сильную взаимосвязь между ожирением и атипичской гиперплазией / раком эндометрия [66–68]. По результатам систематического обзора высокий ИМТ является одним из ведущих факторов риска развития гиперплазии или рака эндометрия у женщин в пременопаузе [55]. В исследовании K. Akalyaa et al. обнаружили, что повышенный ИМТ ассоциирован с высоким риском развития гиперплазии эндометрия с атипией, которая является предшественником рака эндометрия у женщин в пременопаузе с АМК. Хотя доля женщин с атипичской гиперплазией была выше в группе с ожирением (66%) по сравнению с нормовесными (34%), данные результаты были статистически незначимыми ($p = 0,07$) [69]. ИМТ следует учитывать при принятии решения об оценке эндометрия у женщин в пременопаузе. Общество акушеров-гинекологов Канады рекомендует проводить биопсию эндометрия у женщин старше 40 лет или у женщин моложе 40 лет с ИМТ ≥ 30 кг/м² [70].

Интересным и малоизученным представляется тот факт, что ожирение ассоциировано с эндометриальной дисфункцией как одной из причин АМК. По мнению исследователей, одним из способов восстановления эндометрия после очередной менструации является гипоксия тканей [71, 72]. Фактор, индуцируемый гипоксией (HIF), является главным регулятором клеточного ответа на гипоксию с хорошо изученной ролью в митогенезе, ангиогенезе, апоптозе, воспалении и метаболизме в других тканях человека [71]. X. Chen et al. на мышинной модели показали, что HIF1 α напрямую связывается с промото-

ром сосудисто-эндотелиального фактора (VEGF) и способствует своевременному восстановлению поврежденной поверхности слизистой оболочки эндометрия во время менструации [73]. У женщин с АМК уровень белка HIF1 α в эндометрии во время менструации значительно снижен по сравнению с женщинами с нормальной менструальной кровопотерей, что согласуется с дефектом гипоксического ответа [72]. Роль гипоксии как патологического конфаундера при ожирении широко обсуждается в литературе. Ранее уже говорилось, что дисфункция жировой ткани при ожирении характеризуется повышенным синтезом и накоплением провоспалительных цитокинов, инфильтрацией макрофагами и другими иммунными клетками [16, 74]. Подобная инфильтрация приводит к формированию провоспалительного профиля (латентное воспаление) у женщин с ожирением, что вызывает нарушение в других участках тканей всего организма. Попытки изучить взаимосвязь ожирения и АМК-Е были предприняты M. Nouri et al., которые в своем исследовании показали, что частота встречаемости АМК-Е у женщин с избыточной массой тела и ожирением выше [75]. В экспериментальном исследовании на мышах было установлено, что физиологическая гипоксия во время менструации наблюдается через 8 ч после отмены прогестерона, однако у мышей с избыточной массой тела и ожирением она формируется только спустя 24 ч [72, 76]. J.J. Reavey et al. впервые нашли взаимосвязь между ожирением и АМК-Е у женщин с помощью генетических маркеров гипоксии. Панель регулируемых гипоксией генов (*VEGF*, *ADM*, *LDHA*, *SLC2A1*) показала стабильно более высокие средние значения в эндометрии женщин с ожирением и в матке мышей с высоким ИМТ по сравнению с нормальным ИМТ, однако статистически значимая разница не была зафиксирована, что требует дальнейшего изучения и большей выборки пациенток [53].

Также не стоит забывать, что жировая ткань, помимо прочего, является эндокринным органом, и гормоны, которые она продуцирует, могут оказывать значительное влияние на функцию матки и эндометрия. Есть убедительные данные о том, что лептин участвует в ремоделировании эпителия эндометрия путем стимулирования пролиферации и усиления апоптоза, вызванного Fas-лигандом [77]. У женщин с ожирением отмечается резистентность рецепторов к лептину, что может приводить к снижению пролиферации эндометрия и замедлению восстановления эндометрия во время менструации [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует признать тот факт, что взаимосвязь ожирения с гинекологическими заболеваниями, а также репродуктивными осложнениями, очевидно, существует. Влияние ожирения на репродуктивную функцию часто связано с отсутствием овуляции и в основном обусловлено нейроэндокринными механизмами, которые нарушают функцию яичников и способны влиять на скорость овуляции и восприимчивость эндометрия.

Поскольку ожирение патогенетически связано с воспалением, все механизмы, участвующие в дифференцировке и созревании яйцеклеток, включая гормоны, белки и другие факторы, высвобождаемые адипоцитами, могут негативно влиять на их физиологию. Таким образом, прямое влияние жировой ткани на снижение фертильного потенциала у женщин основано на дисфункции основных молекулярных механизмов, которые регулируют нормальную биологическую активность клеточных компонентов женских репродуктивных органов, также контролируемых осью ГГЯ. Что касается эндометриоза, все больше исследований говорят об обратной зависимости между данной патологией и ИМТ. В настоящее время отсутствуют точные механизмы и этиологические основы, связывающие ИМТ с эндометриозом. Хотя более высокая частота эндометриоза наблюдается у женщин с низкой массой тела, он также связан с состояниями, общими для ожирения (гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца).

В результате на сегодняшний день остается перспективным изучение влияния избыточной массы тела и ожирения на становление и функцию репродуктивной системы, а также развитие заболеваний органов репродуктивной системы. При этом приоритетные направления связаны с прогнозированием риска, в основе снижения которого лежит нормализация массы тела.

Поступила / Received 17.02.2022
Поступила после рецензирования / Revised 09.03.2022
Принята в печать / Accepted 09.03.2022



Список литературы / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–112. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
3. Kelly T., Yang W., Chen C.S., Reynolds K., He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9):1431–1437. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.102>.
4. Wang Y.C., McPherson K., Marsh T., Gortmaker S.L., Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet*. 2011;378(9793):815–825. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60814-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60814-3).
5. Schetz M., De Jong A., Deane A.M., Druml W., Hemelaar P., Pelosi P. et al. Obesity in the critically ill: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2019;45(6):757–769. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05594-1>.
6. Broughton D.E., Moley K.H. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017;107(4):840–847. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.017>.
7. Willemssen R.H., Dunger D.B. Normal Variation in Pubertal Timing: Genetic Determinants in Relation to Growth and Adiposity. *Endocr Dev*. 2016;29:17–35. <https://doi.org/10.1159/000438957>.
8. Biro F.M., Kiess W. Contemporary Trends in Onset and Completion of Puberty, Gain in Height and Adiposity. *Endocr Dev*. 2016;29:122–133. <https://doi.org/10.1159/000438881>.
9. Левкович М.А., Андреева В.О., Хошаби К.Э. Роль толл-подобных рецепторов и полиморфизма их генов в патогенезе овариальной дисфункции у девочек-подростков с ожирением. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2020;16(3):64–72. <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2020-16-3-64-72>.
10. Levkovich M.A., Andreeva V.O., Khoshabi K.E. The role of Toll-like receptors and their gene polymorphism in the pathogenesis of ovarian dysfunction in adolescent girls with obesity. *Pediatric and Adolescent Reproductive*

- Health*. 2020;16(3):64–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2020-16-3-64-72>.
9. Zhang Y, Hu M., Ma H., Qu J., Wang Y., Hou L. et al. The impairment of reproduction in db/db mice is not mediated by intraovarian defective leptin signaling. *Fertil Steril*. 2012;97(5):1183–1191. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.01.126>.
 10. Kawwass J.F., Summer R., Kallen C.B. Direct effects of leptin and adiponectin on peripheral reproductive tissues: a critical review. *Mol Hum Reprod*. 2015;21(8):617–632. <https://doi.org/10.1093/molehr/gav025>.
 11. He Y., Lu Y., Zhu Q., Wang Y., Lindheim S. R., Qi J. et al. Influence of metabolic syndrome on female fertility and in vitro fertilization outcomes in PCOS women. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(2):138.e1–138.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.011>.
 12. Xu L., Shi Y., Gu J., Wang Y., Wang L., You L. et al. Association between ghrelin gene variations, body mass index, and waist-to-hip ratio in patients with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(3):144–148. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1367024>.
 13. Day F.R., Hinds D.A., Tung J.Y., Stolk L., Styrkarsdottir U., Saxena R. et al. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nat Commun*. 2015;6:8464. <https://doi.org/10.1038/ncomms9464>.
 14. Batarfi A.A., Filimban N., Bajouh O. S., Dallol A., Chaudhary A.G., Bakhshab S. MC4R variants rs12970134 and rs17782313 are associated with obese polycystic ovary syndrome patients in the Western region of Saudi Arabia. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):144. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0876-x>.
 15. Silvestris E., de Pergola G., Rosania R., Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):22. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0336-z>.
 16. Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85–97. <https://doi.org/10.1038/nri2921>.
 17. Nieuwenhuis D., Pujol-Gualdo N., Arnoldussen I.A.C., Kiliaan A.J. Adipokines: A gear shift in puberty. *Obes Rev*. 2020;21(6):e13005. <https://doi.org/10.1111/obr.13005>.
 18. Zhao S., Kusminski C.M., Elmquist J.K., Scherer P.E. Leptin: Less Is More. *Diabetes*. 2020;69(5):823–829. <https://doi.org/10.2337/dbi19-0018>.
 19. Pan W.W., Myers M.G. Jr. Leptin and the maintenance of elevated body weight. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(2):95–105. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.168>.
 20. Caron A., Lee S., Elmquist J.K., Gautron L. Leptin and brain-adipose crosstalks. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(3):153–165. <https://doi.org/10.1038/nrn.2018.7>.
 21. Çetinkeya S., Güran T., Kurnaz E., Keskin M., Sağsak E., Savaş Erdevi S. et al. A Patient with Proopiomelanocortin Deficiency: An Increasingly Important Diagnosis to Make. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(1):68–73. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.4638>.
 22. Baldini G., Phelan K.D. The melanocortin pathway and control of appetite-progress and therapeutic implications. *J Endocrinol*. 2019;241(1):R1–R33. <https://doi.org/10.1530/OE-18-0596>.
 23. Baver S.B., Hope K., Guyot S., Bjørbaek C., Kaczorowski C., O'Connell K.M. Leptin modulates the intrinsic excitability of AgRP/NPY neurons in the arcuate nucleus of the hypothalamus. *J Neurosci*. 2014;34(16):5486–5496. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4861-12.2014>.
 24. Michalakis K., Mintzioti G., Kaprara A., Tarlatzis B.C., Goulis D.G. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. *Metabolism*. 2013;62(4):457–478. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.08.012>.
 25. Reinehr T., Roth C.L. Is there a causal relationship between obesity and puberty? *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(1):44–54. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30306-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30306-7).
 26. Dobrzyn K., Smolinska N., Kiezun M., Szeszko K., Rytelawska E., Kisielewska K. et al. Adiponectin: A new regulator of female reproductive system. *Int J Endocrinol*. 2018;7965071. <https://doi.org/10.1155/2018/7965071>.
 27. Mathew H., Castracane V.D., Mantzoros C. Adipose tissue and reproductive health. *Metabolism*. 2018;86:18–32. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.006>.
 28. Khan M., Joseph F. Adipose tissue and adipokines: the association with and application of adipokines in obesity. *Scientifica (Cairo)*. 2014;328592. <https://doi.org/10.1155/2014/328592>.
 29. Huang-Doran I., Franks S. Genetic Rodent Models of Obesity-Associated Ovarian Dysfunction and Subfertility: Insights into Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:53. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00053>.
 30. Luzzo K.M., Wang Q., Purcell S.H., Chi M., Jimenez P.T., Grindler N. et al. High fat diet induced developmental defects in the mouse: oocyte meiotic aneuploidy and fetal growth retardation/brain defects. *PLoS ONE*. 2012;7(11):e49217. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049217>.
 31. Singh A., Choubey M., Bora P., Krishna A. Adiponectin and Chemerin: Contrary Adipokines in Regulating Reproduction and Metabolic Disorders. *Reprod Sci*. 2018;25(10):1462–1473. <https://doi.org/10.1177/1933719118770547>.
 32. Tsatsanis C., Dermitzaki E., Avgoustinaki P., Malliaraki N., Mytaras V., Margioris A.N. The impact of adipose tissue-derived factors on the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. *Hormones (Athens)*. 2015;14:549–562. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1649>.
 33. Souter I., Baltagi L.M., Kuleta D., Meeker J.D., Petrozza J.C. Women, weight, and fertility: the effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1042–1047. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.11.062>.
 34. Provost M.P., Acharya K.S., Acharya C.R., Yeh J.S., Steward R.G., Eaton J.L. et al. Pregnancy outcomes decline with increasing recipient body mass index: an analysis of 22,317 fresh donor/recipient cycles from the 2008–2010 Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System registry. *Fertil Steril*. 2016;105(2):364–368. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.015>.
 35. Luke B., Brown M.B., Stern J.E., Missmer S.A., Fujimoto V.Y., Leach R. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates. *Hum Reprod*. 2011;26(1):245–252. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq306>.
 36. Jungheim E.S., Schon S.B., Schulte M.B., DeUgarte D.A., Fowler S.A., Tuuli M.G. IVF outcomes in obese donor oocyte recipients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2013;28(10):2720–2727. <https://doi.org/10.1093/humrep/det292>.
 37. Rubio C., Vassena R., Garcia D., Vernaeva V., Madero J.I. Influence of donor, recipient, and male partner body mass index on pregnancy rates in oocyte donation cycles. *JBRA Assist Reprod*. 2015;19(2):53–58. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20150015>.
 38. Cardozo E.R., Karmon A.E., Gold J., Petrozza J.C., Styer A.K. Reproductive outcomes in oocyte donation cycles are associated with donor BMI. *Hum Reprod*. 2016;31(2):385–392. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev298>.
 39. Rhee J.S., Saben J.L., Mayer A.L., Schulte M.B., Asghar Z., Stephens C. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: a potential role for impaired autophagy. *Hum Reprod*. 2016;31(6):1315–1326. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew048>.
 40. Carpinello O.J., Sundheimer L.W., Alford C.E., Taylor R.N., DeCherney A.H. Endometriosis. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A. (eds). *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278996/>.
 41. Holdsworth-Carson S.J., Rogers P.A. The complex relationship between body mass index and endometriosis. *J Endometr Pelvic Pain Disord*. 2018;10(4):187–189. <https://doi.org/10.1177/2284026518810586>.
 42. Holdsworth-Carson S.J., Dior U.P., Colgrave E.M., Healey M., Montgomery G.W., Rogers P.A., Girling J.E. The association of body mass index with endometriosis and disease severity in women with pain. *J Endometr Pelvic Pain Disord*. 2018;10(2):79–87. <https://doi.org/10.1177/2284026518773939>.
 43. Yun K.Y., Hwang S.Y., Lee H.J., Kim S.C., Joo J.K., Suh D.S. et al. The association of body mass index with incidence, stage and recurrence of endometriosis: case-control study in Korean women. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2020;47(1):53–56. <https://doi.org/10.31083/j.ceog.2020.01.4996>.
 44. Vaghar M.I. Evaluation of lifestyle and endometriosis in infertile women referring to the selected hospital of Tehran University Medical Sciences. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(11):3574–3577. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc.496_19.
 45. Cardoso J.V., Abrão M.S., Berardo P.T., Ferrari R., Nasciutti L.E., Machado D.E., Perini J.A. Role of cytochrome P450 2C19 polymorphisms and body mass index in endometriosis: A case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;219:119–123. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.10.027>.
 46. Holdsworth-Carson S.J., Chung J., Sloggett C., Mortlock S., Fung J.N., Montgomery G.W., Dior U.P. et al. Obesity does not alter endometrial gene expression in women with endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(1):113–118. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.03.015>.
 47. Pantelis A., Machairiotis N., Lapatsanis D.P. The Formidable yet Unresolved Interplay between Endometriosis and Obesity. *ScientificWorldJournal*. 2021;6653677. <https://doi.org/10.1155/2021/6653677>.
 48. Rathore N., Kriplani A., Yadav R.K., Jaiswal U., Netam R. Distinct peritoneal fluid ghrelin and leptin in infertile women with endometriosis and their correlation with interleukin-6 and vascular endothelial growth factor. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(9):671–675. <https://doi.org/10.3109/09515590.2014.920318>.
 49. Hanson F.K., Kishan R., Macleay K., Riese, C.S. Investigating the Association Between Metabolic Syndrome and Adenomyosis. *Obstet Gynecol*. 2020;135:25S. <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000663176.96985.e4>.
 50. *Heavy menstrual bleeding: assessment and management*. London: NICE; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493300/>.
 51. Singh S., Best C., Dunn S., Leyland N., Wolfman W.L. Clinical Practice Gynecology Committee. Abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35(5):473–479. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.03.007>.
 52. Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143(3):393–408. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12666>.
 53. Reavey J.J., Walker C., Murray A.A., Brito-Mutunayagam S., Sweeney S., Nicol M., Cambursano A. et al. Obesity is associated with heavy menstruation that may be due to delayed endometrial repair. *J Endocrinol*. 2021;249(2):71–82. <https://doi.org/10.1530/OE-20-0446>.
 54. Shaw E., Farris M., McNeil J., Friedenreich C. Obesity and Endometrial Cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2016;208:107–136. https://doi.org/10.1007/978-3-319-42542-9_7.
 55. Wise M.R., Jordan V., Lagas A., Showell M., Wong N., Lensen S., Farquhar C.M. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(6):689.e1–689.e17. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.175>.
 56. Yang X., Wang J. The Role of Metabolic Syndrome in Endometrial Cancer: A Review. *Front Oncol*. 2019;9:744. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.000744>.
 57. Chu Y., Wang Y., Peng W., Xu L., Liu M., Li J. et al. STAT3 activation by IL-6 from adipose-derived stem cells promotes endometrial carcinoma proliferation and metastasis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;500(3):626–631. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.04.121>.

58. Zahid H., Subbaramaiah K., Iyengar N.M., Zhou X.K., Chen I.C., Bhardwaj P. et al. Leptin regulation of the p53-HIF1 α -PKM2-aromatase axis in breast adipose stromal cells: a novel mechanism for the obesity-breast cancer link. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(4):711–720. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.273>.
59. Song N.Y., Lee Y.H., Na H.K., Baek J.H., Surh Y.J. Leptin induces SIRT1 expression through activation of NF-E2-related factor 2: Implications for obesity-associated colon carcinogenesis. *Biochem Pharmacol*. 2018;153:282–291. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.02.001>.
60. Wang P.P., He X.Y., Wang R., Wang Z., Wang Y.G. High leptin level is an independent risk factor of endometrial cancer: a meta-analysis. *Cell Physiol Biochem*. 2014;34(5):1477–1484. <https://doi.org/10.1159/000366352>.
61. Giannella L., Mfuta K., Setti T., Cerami L.B., Bergamini E., Boselli F. A risk-scoring model for the prediction of endometrial cancer among symptomatic postmenopausal women with endometrial thickness > 4 mm. *Biomed Res Int*. 2014; 130569. <https://doi.org/10.1155/2014/130569>.
62. Van Hanegem N., Breijer M.C., Khan K.S., Clark T.J., Burger M.P., Mol B.W., Timmermans A. Diagnostic evaluation of the endometrium in postmenopausal bleeding: an evidence-based approach. *Maturitas*. 2011;68(2):155–164. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.11.010>.
63. Kim M.J., Kim J.J., Kim S.M. Endometrial evaluation with transvaginal ultrasonography for the screening of endometrial hyperplasia or cancer in premenopausal and perimenopausal women. *Obstet Gynecol Sci*. 2016;59(3):192–200. <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.3.192>.
64. Van den Bosch T., Ameye L., Van Schoubroeck D., Bourne T., Timmerman D. Intra-cavitary uterine pathology in women with abnormal uterine bleeding: a prospective study of 1220 women. *Facts Views Vis Obgyn*. 2015;7(1):17–24. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4402439>.
65. Giannella L., Cerami L.B., Setti T., Bergamini E., Boselli F. Prediction of Endometrial Hyperplasia and Cancer among Premenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding. *Biomed Res Int*. 2019;8598152. <https://doi.org/10.1155/2019/8598152>.
66. Wise M.R., Gill P., Lensen S., Thompson J.M., Farquhar C.M. Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(5):598.e1–598.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.06.006>.
67. Guraslan H., Dogan K., Kaya C., Senturk M.B., Guraslan B., Helvacioğlu C. et al. Could body mass index be an indicator for endometrial biopsy in premenopausal women with heavy menstrual bleeding? *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(2):395–402. <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4043-8>.
68. Gao Y., Dai X., Lee A.C., Wise M.R., Shen F., Chen Q. Body Mass Index is Negatively Associated with Endometrial Cancer Stage, Regardless of Subtype and Menopausal Status. *J Cancer*. 2018;9(24):4756–4761. <https://doi.org/10.7150/jca.21137>.
69. Akalyaa K., Shakuntala P.N., Renuka P. Correlation of body mass index and abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2020;9(11):4640–4647. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20204826>.
70. Singh S., Best C., Dunn S., Leyland N., Wolfman W.L. Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35(5):473–475. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30939-7](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30939-7).
71. Semenza G.L. Hydroxylation of HIF-1: oxygen sensing at the molecular level. *Physiology (Bethesda)*. 2004;19:176–182. <https://doi.org/10.1152/physiol.00001.2004>.
72. Maybin J.A., Murray A.A., Saunders P., Hirani N., Carmeliet P., Critchley H. Hypoxia and hypoxia inducible factor-1 α are required for normal endometrial repair during menstruation. *Nat Commun*. 2018;9(1):295. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02375-6>.
73. Chen X., Liu J., He B., Li Y., Liu S., Wu B. Vascular endothelial growth factor (VEGF) regulation by hypoxia inducible factor-1 alpha (HIF1A) starts and peaks during endometrial breakdown, not repair, in a mouse menstrual-like model. *Hum Reprod*. 2015;30(9):2160–2170. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev156>.
74. Goossens G.H., Blaak E.E. Adipose tissue dysfunction and impaired metabolic health in human obesity: a matter of oxygen? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:55. <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00055>.
75. Nouri M., Tavakkolian A., Mousavi S.R. Association of dysfunctional uterine bleeding with high body mass index and obesity as a main predisposing factor. *Diabetes Metab Syndr*. 2014;8(1):1–2. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2013.10.013>.
76. Cousins F.L., Murray A.A., Scanlon J.P., Saunders P.T. Hypoxyprobe™ reveals dynamic spatial and temporal changes in hypoxia in a mouse model of endometrial breakdown and repair. *BMC Res Notes*. 2016;9:30. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-1842-8>.
77. Jafari-Gharabaghlu D., Vaghari-Tabari M., Oghbaei H., Lotz L., Zarezadeh R., Rastgar Rezaei Y. et al. Role of adipokines in embryo implantation. *Endocr Connect*. 2021;10(1):267–278. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0288>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Хамошина М.Б.

Написание текста – Артеменко Ю.С.

Обзор литературы – Артеменко Ю.С., Рябова В.А., Зюкина З.В.

Перевод на английский язык – Артеменко Ю.С., Рябова В.А.

Редактура – Хамошина М.Б.

Contribution of authors:

Concept of the article – Marina B. Khamoshina

Text development – Yulia S. Artemenko

Literature review – Yulia S. Artemenko, Valentina A. Ryabova, Zoya V. Zyukina

Translation into English – Yulia S. Artemenko, Valentina A. Ryabova

Editing – Marina B. Khamoshina

Информация об авторах:

Артеменко Юлия Сергеевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; iu.pavlova@yandex.ru

Хамошина Марина Борисовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; khamoshina@mail.ru

Рябова Валентина Андреевна, аспирант, Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии; 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8; mikhevalentina@yandex.ru

Зюкина Зоя Викторовна, ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; zoya.zukina@yandex.ru

Information about the authors:

Yulia S. Artemenko, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of perinatology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; iu.pavlova@yandex.ru

Marina B. Khamoshina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of perinatology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; khamoshina@mail.ru

Valentina A. Ryabova, Postgraduate Student, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia; mikhevalentina@yandex.ru

Zoya V. Zyukina, Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of perinatology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; zoya.zukina@yandex.ru