

肥胖是妊娠和分娩病理过程中的主要致病环节

OBESITY REPRESENTS A STRONG PATHOGENETIC LINK WITH THE PATHOLOGY OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH

© D.S. Seryogina¹, I.P. Nikolayenkov¹, T.U. Kuzminykh²

¹ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Seryogina DS, Nikolayenkov IP, Kuzminykh TU. Obesity represents a strong pathogenetic link with the pathology of pregnancy and childbirth. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(2):73-82. <https://doi.org/10.17816/JOWD69273-82>

Received: January 30, 2020

Revised: February 25, 2020

Accepted: April 13, 2020

■ 肥胖是一个严重的医疗和社会问题，达到了流行病的规模。在过去的10年里，孕妇肥胖的人数翻了一番。肥胖发病的关键环节是营养不良，食用富含易消化碳水化合物和脂肪的食物，经常吃零食，快餐的普遍出现。代谢的改变，尤其是遗传易感性的女性，表现为胰岛素抵抗、高胰岛素血症、动脉高血压和高凝综合征。肥胖妇女的妊娠和分娩过程与一连串连续的病理条件有关，如流产、妊娠糖尿病、子痫前期和子痫、感染性并发症、妊娠延长、出血等等。本文分析了现代关于妇女生殖健康的观念，以及肥胖对怀孕和分娩过程的影响。

■ **关键词：**肥胖；胰岛素抵抗；糖尿病；胎盘机能不全；子痫前期；分娩。

■ Obesity is a significant health and social problem that is the scale of the growing worldwide epidemic. Over the past 10 years, the number of obese pregnant women has doubled. There are multiple risk factors associated with obesity, which includes poor nutrition, foods that are high in easily digestible carbohydrates and fats, frequent snacks, and widespread fast food consumption. Metabolic changes, especially in women with the genetic predisposition, are manifested by insulin resistance, hyperinsulinemia, arterial hypertension, and hypercoagulation syndrome. The course of pregnancy and childbirth in obese women is associated with a series of successive pathological conditions, such as miscarriage, the occurrence of gestational diabetes mellitus, preeclampsia and eclampsia, infectious complications, prolonged pregnancy, the occurrence of bleeding and much more. We have analyzed modern ideas about women's reproductive health and the course of pregnancy and childbirth in obesity.

■ **Keywords:** obesity; insulin resistance; diabetes mellitus; placental insufficiency; preeclampsia; childbirth.

肥胖是现代社会一个严重的医学、社会和经济问题。据世界卫生组织称，肥胖症以其流行程度达到[1]，被称为21世纪新的非传染性流行病。据世界卫生组织称，肥胖症以其流行程度达到[1]，被称为21世纪新的非传染性流行病。在俄罗斯，25-37%的女性存在肥胖和超重问题[3, 4]。一个特别令人震惊的事实是，儿童期和青春期出现肥胖现象，因此，育龄妇女超重和肥胖的比例大大增加。在过去的10年里，

孕妇肥胖的人数翻了一番。因此，产妇肥胖已成为产科实践中最重要的危险因素之一。

妊娠外肥胖的代谢变化

一些研究者习惯上将脂肪组织命名为“内分泌器官”[5]。它几乎产生肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的所有蛋白质：肾素、血管紧张素I、血管紧张素II、血管紧张素原、其他一些酶，

以及血管紧张素I和II型的受体蛋白,但它不是它们合成的主要来源。脂肪组织体积的增加,反过来有助于增加RAAS蛋白质的形成,这进一步激活了其作用。在脂肪组织中,皮质醇是由可的松形成的,这是一种不具有RAAS活性的糖皮质激素。因此,体内的皮质醇含量也部分取决于脂肪组织的数量。因此,随着内脏肥胖程度的增加,受损的葡萄糖稳态会加重[5]。

已知脂肪组织的分布模式主要由性腺和肾上腺皮质的激素决定,脂肪细胞中雄激素向雌激素的转化起着重要作用。脂肪组织主要是内脏脂肪,具有较高的激素和代谢活性,含有大量的肾上腺素能受体、皮质类固醇和雄激素受体,由于其亲脂性[6],也能积聚各种类固醇,如睾酮、雄烯二酮和皮质醇。

性激素的合成主要发生在卵巢和脂肪细胞中——由雄激素通过芳构化和将雄烯二酮和睾酮分别转化为雌二醇和雌二醇而由雄激素合成雌激素。随着肥胖,雄激素对雌激素的外周芳构化增加,导致雄激素和雌激素代谢中断[7,8]。

脂肪组织循环良好,代谢最活跃,脂肪细胞有高密度的-肾上腺素能受体(刺激它会导致脂解)和相对低密度的-肾上腺素能受体和胰岛素受体(刺激它们会抑制脂解)。大腿和臀部的脂肪代谢主要由脂蛋白脂肪酶调节,脂肪主要在这里发生,脂肪分解活性较低,因此女性肥胖一般不影响健康,只影响女性的外貌。腹部-内脏区域脂肪组织的密集脂肪分解,导致体循环中游离脂肪酸含量增加,导致腹部肥胖特征的代谢紊乱:胰岛素抵抗、葡萄糖、胰岛素、胆固醇、极低密度脂蛋白和甘油三酯增高。脂肪细胞(脂肪细胞)产生瘦素,它是神经内分泌功能的整合者,促进能量的使用。代谢过程的破坏可能与瘦素的缺乏、其分泌的失调或其作用的抵抗有关。瘦素是一般肥胖的可靠标志,与脂肪组织的其他标志显

著相关。在肥胖个体中,血瘦素水平显著升高,导致胰岛素分泌抑制,导致胰岛素抵抗[9,10]。瘦素在调节生殖系统功能中的作用得到了证实。人们早就知道脂肪组织的显著减少会阻碍正常的生殖功能。一些研究人员认为,瘦素不是作为一种饱腹激素进化而来的,更多的是作为一种向生殖系统发出的关于能量供应充足的信号。对动物的观察表明,瘦素水平只在青春期前增加,而外源性的瘦素[2]可以加速青春期的到来。

很多研究显示重要作用的褪黑激素的分泌失调的肥胖和代谢综合征的发展,由于褪黑素的影响在视交叉上核受体位于外围组织如脂肪组织、肌肉、胰腺 β 细胞,生殖器官等[11-14]。

到目前为止,还没有确定是哪些因素导致了肥胖的发展,以及它们如何影响生殖系统的功能。肥胖已被证明是增生过程[15]发展的一个危险因素。

高血压

早在儿童时期,肥胖就经常伴有动脉高血压。在大多数肥胖青少年中,可以检测到血管的病理反应。稳定期高血压患儿血管内皮功能障碍的发生率是正常患儿的1.5倍。肥胖程度与血管内皮的功能状态有直接关系。内皮功能障碍的青少年体内脂肪含量明显高于内皮功能正常的儿童。通常血液中葡萄糖、胰岛素、胆固醇、甘油三酯水平升高,表明脂肪和碳水化合物代谢紊乱,血液中胰岛素的含量与脂肪组织[16]的质量显著相关。

肥胖妇女的生殖健康问题

已经确定,肥胖对少女的生殖健康产生不利影响,形成了发病前的背景。青春期后肥胖的发展伴随着卵巢衰竭的形成。

月经异常,如闭经或闭经,常与肥胖有关[17,18]。在绝大多数肥胖女性中,无论病理形式如何,由于脑间脑结构[19]的异常功能,后续怀孕的可能性都降低了。

E. A. Shakirova的研究表明,在肥胖患者的月经异常中,节律紊乱占主导地位。根据大多数研究人员的说法,月经异常是继发性的,是由肥胖引起的[20]。消化道肥胖患者的月经功能障碍多见6倍,常导致原发性不孕症。体重增加与卵巢功能不全的严重程度直接相关,卵巢功能不全表现为排卵不全、月经周期二期不全、[2]不孕。

35-60%的肥胖女性诊断为多囊卵巢综合征(PCOS),其发病机制为下丘脑-垂体系统功能障碍,并伴有肾上腺和卵巢雄激素分泌过多[7,8]。6-8%育龄妇女发生多囊卵巢综合征[21]。在俄罗斯,患有多囊卵巢综合征的肥胖患者的比例在不同的研究中有显著差异——从10%到42%[22]。PCOS患者中肥胖率最高的是美国和澳大利亚,根据一些作者的数据,达到61-76%。严重腹部肥胖的存在与较高的胰岛素抵抗[23]有关。PCOS患者在妊娠过程中,有16.1%的[24]伴有妊娠期糖尿病的发展,同时伴有胰岛素抵抗使妊娠期糖尿病的发病率增加到46%[25]。在6.5%的PCOS患者中,妊娠结束于早产[26]。并发肥胖疾病的

风险在很大程度上取决于体内脂肪组织沉积的特征。最不利的是腹部型肥胖,通常与激素和代谢危险因素的复杂结合。根据文献,肥胖患者和子宫内膜增生的过程,而肥胖妇女没有子宫内膜病理,身体质量指数显著升高值是主要的,主要是腹部脂肪组织的分布,高频率的病理条件如甲状腺疾病、肝胆的系统,糖尿病(DM)、原发性高血压,生殖器官的炎性疾病,子宫肌瘤,不孕的发生率和持续时间更高[19,27]。

妊娠、分娩及产后肥胖的特点

妊娠期间脂肪组织的发育形成了有利的条件,其生物学意义是对胎儿的代谢保护。从怀孕的第一天起,女性体内的激素就开始发生变化:孕酮、绒毛膜促性腺激素、催乳素和胎盘催乳素的合成增加,刺激了脂肪组织在体内的沉积。

的主要机制之一的性激素对脂肪组织的影响是直接刺激雌激素的脂蛋白脂肪酶的活动,一种酶,调节脂肪细胞中甘油三酯的积累,导致脂肪组织沉积主要在大腿和臀部,在这种酶的活性高于腹部的脂肪组织。因此,在怀孕和哺乳期间,脂质会积累以确保足够的能量储存。在脂肪组织沉积的调节中也涉及孕激素,孕激素在怀孕期间含量增加。已知孕激素与糖皮质激素在脂肪细胞中争夺受体,从而阻止糖皮质激素对脂肪组织[28]的脂质化作用。

由于怀孕期间下丘脑-垂体-肾上腺系统的活动增加,促性激素的产生增加:促生长激素、催乳激素、促肾上腺皮质激素(ACTH)。由于ACTH形成的增加,肾上腺激素活动的增加,合成的糖皮质激素(皮质醇)和盐皮质激素(醛固酮)的增加,由于这些变化,女性身体适应必要的至关重要的激活流程以满足胎儿发育的需要。怀孕期间促肾上腺皮质激素水平几乎翻倍,部分原因是胎盘促肾上腺皮质激素不被糖皮质激素抑制,但维持着正常的昼夜节律。由于怀孕期间促肾上腺皮质激素的增加,皮质醇的总量增加了两到三倍。由于雌激素的合成增加,皮质醇与蛋白质(糖皮质激素结合球蛋白或皮质素传递蛋白)的结合也增加,因此自由生物活性的皮质醇水平保持正常[29,30]。

脂肪细胞中皮质醇过量会产生局部脂质作用,刺激内脏脂肪的形成,也会降低外周组织对胰岛素的敏感性和胰岛素抵抗的发生。由于怀孕期间肾素-血管紧张素-醛固酮系统的改变,醛固酮水平

升高, 导致循环血流量增加, 维持正常的钠钾平衡。血清醛固酮水平从怀孕第8周开始增加, 到出生时增加10倍。

在怀孕期间, 由于代谢清除率的增加, 雄激素的产生和失活都得到加强, 这确保了维持正常比率的循环雄激素水平。但20-50%的肥胖孕妇雄激素水平(睾酮、脱氢表雄酮、硫酸脱氢表雄酮)显著升高, 可出现高雄激素血症, 导致[19]流产。

肥胖妇女妊娠过程并发症的发生率为45-85% [1]。超重孕妇, 一个半到两倍体重正常的女性, 与肥胖相关疾病的频率增加, 风险的病理妊娠, 分娩和产后阶段增加, 出生的先天畸形患儿的频率增加, 从而导致围产期发病率和死亡率的增加[31]。孕妇最常见的疾病有心血管疾病(17-44%)、身体免疫抵抗力下降导致的感染性并发症(52-60%)、消化系统疾病(4-8%)、泌尿系统疾病(5-10%)和器官呼吸(7%) [1]。妊娠期间伴随的躯体疾病的病程明显恶化。

妊娠肥胖被认为是导致严重的妊娠动脉高血压、子痫前期和子痫的危险因素, 这是怀孕期间最常见的并发症。肥胖女性发生先兆子痫的频率约为正常体重女性的3倍, 根据各种资料, 达到78%[32-34]。肥胖孕妇产前子痫前期的发生与代谢改变: 内皮功能障碍和全身炎症有关, 尤其是在妊娠前腹部型肥胖的女性, 以及在妊娠后半段血流动力学障碍。妊娠合并先兆子痫会使母亲在未来患心血管疾病的风险增加7倍[1]。

对肥胖妇女新生儿窒息的危险因素进行了研究。结果表明, 肥胖女性新生儿窒息最重要的危险因素是其既往动脉高血压、甲状腺功能和生殖功能受损的严重程度, 这可能是妊娠并发症[1]发生的背景。

在肥胖妇女中, 尿路感染的风险是[35]的1.2-1.9倍。

众所周知, 怀孕的怀孕后期伴随着生理高度凝结的结果减少自然抗血栓形成的保护和抗血栓形成的机制的激活增加导致凝血因子水平的增加, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、纤溶酶原和纤溶酶原激活物抑制剂物。在因胰岛素抵抗而肥胖的孕妇中, 这些变化更为明显, 心血管和血栓并发症的发生率也增加。据了解, TNF- α 和纤溶酶原激活剂抑制剂水平升高是妊娠[36]期血栓形成和血栓形成的独立因素。

孕期糖尿病

通常在怀孕期间, 各种碳水化合物代谢紊乱, 如糖耐量受损和糖尿病, 是第一次被诊断出来的。正常妊娠的前三个月, 胰岛素敏感性增加, 因为暴露在实际的胎盘复合体。随后, 随着胎龄的增加, 胰岛素产量增加, 外周组织对胰岛素的敏感性降低, 产生生理性胰岛素抵抗。这些变化的发生是由于反激素的作用: 胎盘泌乳素, 胎盘生长激素, 雌激素, 黄体酮和皮质醇, 其作用的目的是确保能量需求的胎盘系统通过促进脂解和酮的发生。出生后, 外周胰岛素敏感性迅速恢复[37, 38]。在怀孕前肥胖, 尤其是腹部, 在大多数情况下是与胰岛素抵抗的形成有关, 高胰岛素血症, 表现为各种碳水化合物代谢的紊乱, 胰岛素浓度显著增加与正常体重的女性相比, 因此, 碳水化合物代谢障碍疾病的风险, 包括和妊娠期糖尿病[40]。在一般人群中, 发生妊娠期糖尿病的风险为2-6%, 如果怀孕前存在肥胖, [4]增加到17%。反过来, 妊娠期糖尿病增加了2型糖尿病的风险, 超过三分之一的肥胖女性在分娩后15年内患上2型糖尿病[37, 38]。妊娠前肥胖、羊水过多、年龄在30岁以上、一级亲属2型糖尿病、真实怀孕期间快速的病理性体重增加是发生妊娠糖尿病的危险因素。

母亲和胎儿发生妊娠期糖尿病并发症的风险取决于对其的补偿。目前已经确定, 妊娠期间受糖尿病影响的胎儿发育受损的主要因素之一是过量的葡萄糖[40]经胎盘转移。妊娠期糖尿病代偿不足会导致胎儿高血糖, 因此在妊娠的前三个月可能形成心脏、脊柱、胃肠道和脊髓畸形。在怀孕的第二个三个月, 高血糖, 胎儿胰腺细胞的增生和机能亢进的发展, 其次是高胰岛素血症中胎儿, 从而导致巨大胎儿, 倾向于严重而持久的低血糖新生儿和畸形的形成的中枢神经系统。

在妊娠期糖尿病的情况下, 胎盘和胎儿发生各种代谢变化。这些变化的程度不仅取决于母亲的血糖水平, 也取决于胎儿。其他重要的交替因素是胎儿高胰岛素血症和各种物质转运体工作的干扰。大多数结构变化发生在胎盘的胎儿部位。这表现为基底膜增厚, 合体滋养细胞微绒毛数量减少, 各种载体蛋白活性受损, 并因此改变了所有代谢反应的级联。

已有研究证明, 不同类型糖尿病的女性胎盘复合体发生异常, 不仅会引起胎盘发育不良, 还会引起胎体[41]的各种变化。

妊娠期糖尿病与肥胖结合会增加妊娠期高血压的发病率。

因此, 维持妊娠期女性的正常血糖, 充分补偿妊娠期糖尿病是顺利妊娠最重要的条件之一。

肥胖女性的一般优势在妊娠结束时没有完全形成, 这导致10-15%的孕妇妊娠超载和分娩无力的发展, 而疾病的严重程度与肥胖的程度[42]成比例地增加。分娩时并发症占59-89%, 各种产科并发症的风险增加: 早产(11%)和延迟出生(6%)、异常(30%)、产伤(46%)、新生儿巨大儿发育(18%)和胎儿宫内缺氧(60%) [31, 39]。产科并发症的高频率是由于适应性和补偿-适应性机制的违背、调节系统的破坏、代谢异常的发展和免疫功能障碍

综合征[21, 43]。疲弱的正常分娩等并发症, 共济失调的劳动, 和羊水的不合时宜的放电, 生育行为的持续时间增加, 胎儿缺氧的症状的发展和提高, 增加出生损伤的频率和严重程度的母亲和新生儿, 增加分娩的外科干预的频率。另外, 超重女性怀孕超重的几率是健康女性的2-3倍, 因为孕酮在分娩前的排泄并不会因为堆积在脂肪组织而减少[44-46]。

超重妇女的剖宫产率平均为13-17%, 据一些报道, 剖宫产率达到50%[34]。对于超重的妇女, 高水平的外科干预是由于存在严重的胚胎外病理、产科并发症, 特别是分娩时胎儿头部和骨盆大小的临床不匹配、子痫前期、无力分娩和慢性胎儿缺氧[47]。反过来, 肥胖孕妇的手术干预(剖宫产)也与血栓并发症、术后伤口愈合恶化的风险相关。肥胖妇女因复杂分娩而进行手术分娩的频率是正常体重孕妇的2-4倍。

母亲的肥胖会显著增加因胎盘功能不全而导致胎儿慢性缺氧和新生儿窒息的风险。以肥胖为特征的内分泌疾病影响胎盘循环, 促进胎盘病理的发展(囊肿、小灶性浸润、钙化等)。此外, 新生儿适应功能障碍的发生率达到68%[48-50]。

在32%的案例中, 超重女性生下的大胎儿平均体重比正常体重女性生下的胎儿多376克。这是非常重要的, 因为众所周知, 在大胎儿出生时, 分娩的恶化过程和不良后果是最经常观察到的。因此, 巨大儿的出生损伤是正常体重新生儿的2倍。体重较大的新生儿的免疫系统的特征是淋巴细胞生成过程的破坏和脐血中免疫球蛋白A、M和G浓度的不均衡, 在适应期间, 明显的代谢紊乱[51]。

最常在肥胖孕妇有一个不合时宜的放电的羊水和疲软的劳动力(10-35%的情况下), 因为子宫肌层的收缩性受损是由于违反了内源性雌激素和孕激素的比例, 子宫胎盘血流动力学的变化, 通过血液流

动放缓, 血脂异常, 脂肪变性的子宫肌层的纤维和腹部肌肉。

在产后后期及早期, 超重产妇有6-30%发生出血, 比正常体重产妇[52]出现出血的类似指标高出2-5倍。出血的原因是子宫收缩能力受损(子宫神经肌肉器官的疲劳)、止血系统的显著改变、羊水引起的宫内栓塞、神经内分泌功能不全、大胎[53]时的软组织损伤。产后肥胖产妇通常伴有感染性并发症。子宫内膜炎发生率为3-17%, 子宫亚复发率为35%, 血沉率为12-14%, 血栓性静脉炎发生率为8-22%。

解决肥胖患者妊娠和分娩问题的前景

如你所知, 孕妇肥胖的原因之一是暴饮暴食, 与此相关的饮食建议和身体活动制度是强制性的, 这可以显著降低母亲和胎儿并发症的风险。在新陈代谢的意义上, 怀孕是一个条件, 其中合成代谢过程必要的形成新的组织。数据表明, 孕期适当的营养是未出生婴儿健康的最重要组成部分之一。

应当指出的是, 妊娠三个月的特点是不同的能量需求, 由于体力活动减少, 尽管生理需求增加, 最终所需的能量消耗水平略有增加。

能充分满足能量需求的一个指标是孕妇体重的增加。在均衡合理的饮食下, 能源需求的增加意味着对所有宏观和微量营养素的更多消耗。

怀孕期间体重正常增长, 9%的增长是由于母亲组织(子宫、胎盘、乳腺)和胎儿[55]中的蛋白质。蛋白质的最大积累发生在怀孕的后半段, 每天达到6-8克[56]。妊娠第三阶段期尿氮排泄减少, 蛋白质合成增强。这个时候, 胎儿每天会积累大约3克蛋白质, 而女性每天对蛋白质的平均需求增加到10克。

怀孕前和怀孕期间预防超重, 包括控制体重和各种代谢紊乱, 适当均衡的饮食和适当的体育活动, 将有助于预防怀孕期间肥胖带来的一系列负面后果。

在女性生命的每个阶段, 妇产科医生都面临着肥胖这样一个复杂的病理过程。目前, 治疗的机会很大, 但在妇科实践中往往没有考虑到, 在几乎所有伴随肥胖的疾病的治疗中, 女性管理的主要或第一步应该是减肥和纠正胰岛素抵抗。尽管肥胖症的诊断很简单, 但目前的预防和治疗结果还不能令人满意。有必要开发和实施一种算法, 以预防妊娠糖尿病、先兆子痫、胎盘功能不全、分娩异常和产科损伤的肥胖妇女。

因此, 肥胖是一个全球性问题, 每个经济发达国家不仅应在医疗方面考虑, 而且应在社会方面考虑, 主要是从妇女生殖健康的角度考虑。

References

1. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: МИА, 2004. – 456 с [Ozhireniye: etiologiya, patogenez, klinicheskiye aspekty. Ed. by I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2004. 456 p. (In Russ.)]
2. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Prevention. 2nd ed. Ed. by D. Bagchi, H.G. Preuss. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2012. P. 1008. <https://doi.org/10.1201/b12261>. Available from: <https://www.taylorfrancis.com/books/9780429192296>.
3. Прилепская В.Н., Гогаева Е.В. Ожирение у женщин в различные возрастные периоды // Гинекология. – 2002. – Т. 4. – № 1. – С. 30-36. [Prilepskaya VN, Gogaeva EV. Ozhireniye u zhenshchin v razlichnyye vozrastnyye periody. Gynecology. 2002;4(1):30-36. (In Russ.)]
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых) // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15. – № 1. – С. 53-70. [Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). Obesity and metabolism. 2018;15(1):53-70. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/OMET2018153-70>.

5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган // Ожирение и метаболизм. – 2006. – Т. 3. – № 1. – С. 6–13. [Dedov II, Mel'nicchenko GA, Butrova SA. Zhirovaya tkan' kak endokrinnyy organ. *Obesity and metabolism*. 2006;3(1):6-13. (In Russ.)]
6. Дедов И.И., Андреева Е.Н., Пищулин А.А., Карпова Е.А. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение. – М.: ГУЭНЦ РАМН, 2006. – С. 9–11. [Dedov II, Andreeva EN, Pishchulin AA, Karpova EA. Sindrom giperandrogenii u zhenshchin. Patogenez, klinicheskiye formy, differentsial'naya diagnostika i lecheniye. Moscow: Endokrinologicheskii nauchnyy tsentr Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk; 2006. P. 9-11. (In Russ.)]
7. Серов В.Н., Кан Н.И., Богданова Е.А., и др. Ожирение и здоровье женщины. – М., 2005. – 184 с. [Serov VN, Kan NI, Bogdanova EA, et al. Ozhirenie i zdorov'e zhenshchiny. Moscow; 2005. 184 p. (In Russ.)]
8. Гогаева Е.В. Ожирение и нарушения менструальной функции // Гинекология. – 2001. – Т. 3. – № 5. – С. 174–177. [Gogaeva EV. Ozhireniye i narusheniya menstrual'noy funktsii. *Gynecology*. 2001;3(5):174-177. (In Russ.)]
9. Elmquist JK, Bjorbaek C, Ahima RS, et al. Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *J Comp Neurol*. 1998;395(4):535-547. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19980615\)395:4<535::aid-cne9>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19980615)395:4<535::aid-cne9>3.0.co;2-2).
10. Залесский В.Н., Великая Н.В. Апоптоз адипоцитов и механизмы лептин-зависимой регуляции ожирения и избыточной массы тела (состояние, проблемы и перспективы) // Проблемы харчування. – 2004. – № 3. – С. 58–62. [Zalesskiy VN, Velikaya NV. Apoptoz adipotsitov i mekhanizmy leptin-zavisimoy regulyatsii ozhireniya i izbytochnoy massy tela (sostoyaniye, problemy i perspektivy). *Problemi kharchuvannya*. 2004;(3):58-62. (In Russ.)]
11. Arendt J, Broadway J. Light and melatonin as zeitgebers in man. *Chronobiol Int*. 1987;4(2):273-282. <https://doi.org/10.3109/07420528709078534>.
12. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev*. 2005;9(1):25-39. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2004.05.002>.
13. Lewy AJ, Ahmed S, Jackson JM, Sack RL. Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiol Int*. 1992;9(5):380-392. <https://doi.org/10.3109/07420529209064550>.
14. Lewy AJ. Clinical applications of melatonin in circadian disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2003;5(4):399-413.
15. Подзолкова Н.М., Аншина М.Б., Шамугия Н.Л., и др. Влияние массы тела на эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий // II Международный конгресс по репродуктивной медицине «Репродуктивное здоровье и планирование семьи», 21–24 января 2008 г. – М., 2008. – С. 366. [Podzolkova NM, Anshina MB, Shamugiya NL, et al. Vliyaniye massy tela na effektivnost' programm vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy. (Conference proceedings) II Mezhdunarodnyy kongress po reproduktivnoy meditsine "Reproduktivnoye zdorov'ye i planirovaniye sem'i"; 2008 January 21-24. Moscow; 2008. P. 366. (In Russ.)]
16. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment. A position paper of the obesity society and the American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens*. 2013;21(1):8-24. <https://doi.org/10.1002/oby.20181>.
17. Геворкян М.А. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины // Ожирение и метаболизм. – 2008. – Т. 5. – № 3. – С. 13–16. [Gevorkyan MA. Ozhirenie i reproduktivnoye zdorov'e zhenshchiny. *Obesity and metabolism*. 2008;5(3):13-16. (In Russ.)]
18. Николаенков И.П., Потин В.В., Тарасова М.А., и др. Активность овариальной ароматазы у больных с синдромом поликистозных яичников // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – Т. 63. – № 1. – С. 10–16. [Nikolaenkov IP, Potin VV, Tarasova MA, et al. Ovarian aromatase activity in patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2014;63(1):10-16. (In Russ.)]
19. Ткачева М.В., Гордеева А.Ю., Белостоцкий А.В., и др. Этиология и патогенез бесплодия при ожирении как компонент метаболического синдрома // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9. – № 5. – С. 75–79. [Tkacheva MV, Gordeeva AYU, Belostotsky AV, et al. Etiology and pathogenesis of infertility in obesity as a component of metabolic syndrome. *Bulletin of contemporary clinical medicine*. 2016;9(5):75-79. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9\(4\).75-79](https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9(4).75-79).
20. Шакирова Е.А., Зотова О.А. Состояние метаболических процессов у женщин репродуктивного возраста с ожирением и гиперпластическими процессами эндометрия // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2016. – Т. 1. – № 2. – С. 76–82. [Shakirova EA, Zotova OA. Metabolic processes in women of reproductive age with obesity and endometrial hyperplasia. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2016;1(2):76-82. (In Russ.)]
21. Himelein MJ, Thatcher SS. Depression and body image among women with polycystic ovary syndrome. *J Health Psychol*. 2006;11(4):613-625. <https://doi.org/10.1177/1359105306065021>.

22. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Чеботникова Т.В., и др. Распространенность и клиническая картина синдрома поликистозных яичников в популяции Москвы // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т. 56. – № 4. – С. 3–8. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Chebotnikova TV, et al. The prevalence and clinical features of polycystic ovary syndrome in a Moscow population. *Problemy endokrinologii*. 2010;56(4):3-8. (In Russ.)]
23. Chen Y, Lawless C, Gillespie CS, et al. Cali Bayes and BASIS: integrated tools for the calibration, simulation and storage of biological simulation models. *Brief Bioinform*. 2010;11(3):278-289. <https://doi.org/10.1093/bib/bbp072>.
24. Simonis-Bik AM, Boomsma DI, Dekker JM, et al. The heritability of beta cell function parameters in a mixed meal test design. *Diabetologia*. 2011;54(5):1043-1051. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2060-5>.
25. Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2012;27(1):14-24. <https://doi.org/10.1093/humrep/der396>.
26. La Marca A, Orvieto R, Giulini S, et al. Mullerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics. *Fertil Steril*. 2004;82(4):970-972. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.06.001>.
27. Самойлович Я.А., Потин В.В., Тарасова М.А., и др. Дефицит овариальной ароматазы как причина нормогонадотропной ановуляции // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – № 2. – С. 25–30. [Samoylovich YaA, Potin VV, Tarasova MA, et al. Ovarian aromatase deficiency as a cause of normogonadotropic anovulation. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2015;(1):25-30. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/rosakush201515225-30>.
28. Мариотти С. Нормальная физиология гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и ее связь с другими эндокринными железами и нервной системой // Клиническая тиреология. – 2003. – № 1. – С. 10–17. [Mariatoti S. Normal'naya fiziologiya gipotalamo-gipofizarno-tireoidnoy sistemy i eye svyaz' s drugimi endokrinnymi zhelezami i nervnoy sistemoy. *Clinical thyroidology*. 2003;(1):10-17. (In Russ.)]
29. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения // Ожирение и метаболизм. – 2004. – Т. 1. – № 1. – С. 3–9. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Romancova TI. Patogeneticheskie aspekty ozhireniya. *Obesity and metabolism*. 2004;1(1):3-9. (In Russ.)]
30. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1796-1808. <https://doi.org/10.1172/JCI19246>.
31. Красильникова Е.И., Баранова Е.И., Благосклонная Я.В., и др. Механизмы развития артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17. – № 5. – С. 406–414. [Krasil'nikova EI, Baranova EI, Blagosklonnaya YaV, et al. Mechanisms of arterial hypertension in metabolic syndrome. *Arterial'naya gipertenziya*. 2011;17(5):406-414. (In Russ.)]
32. Добротина А.Ф., Егорова Н.А., Струкова В.И., Загрядская Л.П. Беременность и роды у женщин с нейроэндокринно-обменными заболеваниями. – Нижний Новгород: НГМА, 2000. – 49 с. [Dobrotina AF, Egorova NA, Strukova VI, Zagryadskaya LP. Beremennost' i rody u zhenshchin s neuroendokrinno-obmennymi zabolovaniyami. Nizhny Novgorod: Nizhegorodskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya; 2000. 49 p. (In Russ.)]
33. Прилепская В.Н., Цаллагова Е.В. Проблема ожирения и здоровье женщины // Гинекология. – 2005. – Т. 7. – № 4. – С. 220–223. [Prilepskaya VN, Callagova EV. Problema ozhireniya i zdorov'e zhenshchiny. *Gynecology*. 2005;7(4):220-223. (In Russ.)]
34. Николаенков И.П. Особенности родоразрешения беременных с ожирением // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 5. – С. 54–55. [Nikolaenkov IP. Osobennosti rodorazresheniya beremennyh s ozhireniem. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2017;66(5):54-55. (In Russ.)]
35. Макаров И.О., Шилов Е.М., Петунина Н.А., и др. Течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с метаболическим синдромом // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 3. – С. 36–41. [Makarov IO, Shilov EM, Petunina NA, et al. The course of pregnancy, labor, and postpartum in women with metabolic syndrome. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2012;(3):36-41. (In Russ.)]
36. Chan DC, Watts GF. Dyslipidaemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: pathogenesis, priorities, pharmacotherapies. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(1):13-30. <https://doi.org/10.1517/14656566.2010.502529>.
37. Vrbikova J, Cibula D, Dvorakova K, et al. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2942-2945. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031378>.
38. Woerdeman J, Meijer RI, Eringa EC, et al. Insulin sensitivity determines effects of insulin and meal ingestion on systemic vascular resistance in healthy subjects. *Microcirculation*. 2016;23(1):62-68. <https://doi.org/10.1111/micc.12258>.

39. Hay WW, Hod M, Jovanovic LG, et al. Nutrient delivery and metabolism in the fetus. In: Textbook of diabetes and pregnancy. 2nd ed. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2008. P. 57-70.
40. Капустин Р.В., Онопричук А.Р., Аржанова О.Н., и др. Патопизиология плаценты и плода при сахарном диабете // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67. – № 6. – С. 79–92. [Kapustin RV, Onopriyuchuk AR, Arzhanova ON, et al. Pathophysiology of placenta and fetus in diabetes mellitus. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2018;67(6):79-92. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD67679-92>.
41. Elias I, Franckhauser S, Ferre T, et al. Adipose tissue overexpression of vascular endothelial growth factor protects against diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2012;61(7):1801-1813. <https://doi.org/10.2337/db11-0832>.
42. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2004;89(6):2548-2556. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>.
43. Колчанов Н.А., Воевода М.И., Кузнецова Т.Н., и др. Генные сети липидного метаболизма // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2006. – Т. 26. – № 2. – С. 29–42. [Kolchanov NA, Voevoda MI, Kuznecova TN, et al. Gene networks of lipid metabolism. *Biulleten' Sibirskogo otdeleniia Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2006;26(2):29-42. (In Russ.)]
44. Сиракян И.К. Течение послеродового периода и состояние новорожденных у женщин с метаболическим синдромом: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 96 с. [Sirakanyan IK. Techenie poslerodovogo perioda i sostoyanie novorozhdennyh u zhenshchin s metabolicheskim sindromom. [dissertation] Moscow; 2005. 96 p. (In Russ.)]. Доступ по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004070849>. Ссылка активна на 14.12.2019.
45. Ram KT, Bobby P, Hailpern SM, et al. Duration of lactation is associated with lower prevalence of the metabolic syndrome in midlife-SWAN, the study of women's health across the nation. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(3):268.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.11.044>.
46. Toprak S, Yonem A, Cakir B, et al. Insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Res*. 2001;55(2):65-70. <https://doi.org/10.1159/000049972>.
47. Romero R, Scoccia B, Mazor M, et al. Evidence for a local change in the progesterone/estrogen ratio in human parturition. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;159(3):657-660. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(88\)80029-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(88)80029-2).
48. Григорян О.Р., Михеев Р.К., Волеводз Н.Н., и др. Эндокринные аспекты функционирования фетоплацентарного комплекса (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23. – № 1. – С. 15–24. [Grigoryan OR, Mikheev RK, Volevodz NN, et al. Endocrine aspects of fetoplacental complex function (a review). *Problemy reproduktivnoy reprodukcii*. 2017;23(1):15-24. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/repro201723115-24>.
49. Lee IT, Chiu YF, Hwu CM, et al. Central obesity is important but not essential component of the metabolic syndrome for predicting diabetes mellitus in a hypertensive family-based cohort. Results from the Stanford Asia-Pacific Program for Hypertension and Insulin Resistance (SAPPHIRE) Taiwan follow-up study. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:43. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-43>.
50. Benguigui C, Bongard V, Ruidavets JB, et al. Evaluation of oral health related to body mass index. *Oral Dis*. 2012;18(8):748-755. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2012.01940.x>.
51. Aknc A, Karakurt C, Gurbuz S, et al. Association of cardiac changes with serum adiponectin and resistin levels in obese and overweight children. *J Cardiovasc Med*. 2012;14(3):228-234. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e328351674e>.
52. Метаболический синдром / под ред. Г.Е. Ройтенберга. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 224 с. [Metabolicheskiy sindrom. Ed. by G.E. Roytenberg. Moscow: MEDpress-inform; 2007. 224 p. (In Russ.)]
53. Kahn R. Metabolic syndrome — what is the clinical usefulness? *Lancet*. 2008;371(9628):1892-1893. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60731-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60731-X).
54. Петрова Е.А, Абрамова С.В, Беликова Е.В, Авдеева Н.А. Сравнительная характеристика течения беременности и родов у женщин различных возрастных групп // Материалы XIV Республиканской научно-практической конференции «Наука и инновации в Республике Мордовия», 7–14 февраля. – Саранск, 2015. – С. 115–116. [Petrova EA, Abramova SV, Belikova EV, Avdeeva NA. Sravnitel'naya harakteristika techeniya beremennosti i rodov u zhenshchin razlichnyh vozrastnyh grupp. (Conference proceedings) XIV Respublikanskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya "Nauka i innovaciya v Respublike Mordoviya"; February 7-14. Saransk; 2015. P. 115-116. (In Russ.)]
55. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9. – № 2. – С. 56–62. [Bugrova SA. Metabolicheskiy sindrom: patogenez, klinika, diagnostika, podkhody k lecheniyu. *Russkii meditsinskiy zhurnal*. 2001;9(2):56-62. (In Russ.)]
56. Серов В.Н. Метаболический синдром: гинекологические проблемы // Акушерство и гинекология. – 2006. – № S1. – С. 9–10. [Serov VN. Metabolicheskiy sindrom: ginekologicheskiye problem. *Akush Ginekol (Mosk)*. 2006;(S1):9-10. (In Russ.)]

■ 作者信息 (*Information about the authors*)

Darya S. Seryogina — MD, Postgraduate Student. The Delivery Department, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** d.sereogina2010@yandex.ru.

Igor P. Nikolayenkov — MD, PhD. The Delivery Department, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** nikolaenkovigor@mail.ru.

Tatyana U. Kuzminykh — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. Scopus Author ID: 56719818800. Researcher ID: U-8950-2017. **E-mail:** 9260@mail.ru.