

О.Б. КАЛИНКИНА¹, Ю.В. ТЕЗИКОВ¹, И.С. ЛИПАТОВ¹, О.Р. АРАВИНА^{1,2}¹ Самарский государственный медицинский университет² ГБУЗ СО СГБ № 6, женская консультативная поликлиника № 2**ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ
НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ**

Стандартные категории индекса массы тела (ИМТ) не позволяют провести прямую корреляцию между степенью ожирения у молодых женщин с риском нарушения репродуктивной функции. В данной статье приводится обзор некоторых факторов риска и возможных механизмов их влияния на репродуктивное здоровье женщин, помимо повышенного ИМТ. Приведены результаты собственного исследования биоценоза влагалища у 32 женщин, страдающих ожирением вне беременности, и исследование биоценоза влагалища у 36 пациенток во время беременности. У всех пациенток в прегравидарном периоде проведен анализ биохимических параметров крови, параметров общего анализа крови и гормонального фона. Результаты сравнивались с результатами контрольной группы, состоящей из 96 пациенток с нормальными показателями ИМТ и отсутствием эндокринной патологии вне беременности. У женщин с ожирением обнаружены патологические изменения в липидном спектре крови, метаболические предпосылки к возникновению воспалительного ответа, относительная активация выработки гонадотропинов – ФСГ, ЛГ, ТТГ со снижением уровня пролактина, прогестерона, свободного тироксина относительно пациенток с нормальной массой тела. Отмечена прямая корреляция между уровнями ФСГ и ЛГ с ИМТ. У женщин с ожирением не увеличена частота распространённости дисбиотических процессов во влагалище. Желательны дальнейшие исследования, позволяющие выделить убедительные прогностические факторы, помимо ИМТ, связывающие степень ожирения с репродуктивным здоровьем.

Ключевые слова: ожирение, ИМТ, беременность, репродуктивное здоровье, бесплодие, ановуляция, биоценоз влагалища, факторы риска, гормональный профиль, метаболический профиль

Калинкина Ольга Борисовна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1. E-mail: maiorof@mail.ru

Тезиков Юрий Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1. E-mail: yura.75@rambler.ru

Липатов Игорь Станиславович – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

Аравина Оксана Романовна – старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии № 1, врач акушер-гинеколог женской консультативной поликлиники № 2. E-mail: dr.omaslova@gmail.com

O.B. KALINKINA¹, Y.V. TEZIKOV¹, I.S. LIPATOV¹, O.R. ARAVINA^{1,2}¹ Samara State Medical University² Samara State Hospital №6 Women Outpatient Clinic № 2**IMPACT OF OBESITY ON FEMALE REPRODUCTIVE FUNCTION**

Standard body mass index or BMI categories fail to demonstrate correlation between obesity and the risk of poor reproductive function in young women. This article focuses on more specific risk factors associated with reproductive health in women apart increased BMI. The aim of this study was to evaluate the investigation of vaginal flora effectiveness as an existing screening routine technique on predicting poor reproductive outcome in obese women. For this reason we examined vaginal flora in 32 obese non-pregnant and 36 obese pregnant women. Also biochemical blood tests and examination of hormone levels was performed and compared with data obtained from 96 non-pregnant females with normal body mass index and without endocrine disorders. Unlike females with normal BMI obese patients were found to have dyslipidemia, increased level of inflammatory proteins and leucocytes, activation of production of gonadotropin stimulating hormones and TSH with decreased level of prolactin, progesterone and free T4. In addition we found direct correlation between FSH, LH levels and BMI. The risk of vaginal dysbioses is not increased in obese women before and during pregnancy. Therefore further investigation and data are required in order to figure out valid route screening method in order to predict reproductive health risks in obese patients.

Key words: obesity, BMI, reproductive risks, pregnancy, vaginal flora, hormone levels, biochemistry blood test, dysbioses.

Olga Borisovna Kalinkina – Doctor of Medicine, Professor, Obstetrics and Gynecology Chair.
Email: maiorof@mail.ru

Yury Vladimirovich Tezikov – Doctor of Medicine, Head of the Obstetrics and Gynecology Chair.
Email: yra.75@inbox.ru

Igor Stanislavovich Lipatov – Doctor of Medicine, Professor, Obstetrics and Gynecology Chair.
E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

Oksana Romanovna Aravina – Obstetrician-gynecologist at Samara State Hospital №6
Women Outpatient Clinic № 2, Research Technician of the Obstetrics and Gynecology Chair.
E-mail: dr.omaslova@gmail.com

Ожирение может быть определено как избыточный уровень массы тела, которая наносит вред здоровью, проявляющийся увеличенным риском различных хронических заболеваний, включая артериальную гипертензию, инсульт, диабет 2 типа, сердечно-сосудистые осложнения и некоторые формы рака [1]. Несмотря на то, что механизмы и сила эффекта этой взаимосвязи остаются не полностью изученными, существует ряд данных, свидетельствующих о том, что степень ожирения усугубляет течение указанных заболеваний. Например, в некоторых исследованиях демонстрируется взаимосвязь центрального ожирения и риска сердечно-сосудистых осложнений [2]. Ожирение считают главным бременем здравоохранения как в промышленно-развитых, так и в развивающихся странах, для профилактики которого Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) разработана скоординированная стратегия. Сегодня ожирение имеет около 30% жителей планеты, что охарактеризовано ВОЗ как неинфекционная эпидемия [3].

У женщин частота ожирения колеблется в пределах от 30 до 40%, затрагивая в большей степени лиц репродуктивного возраста [4]. Частота ожирения среди беременных в ряде стран различна. По данным литературы, процент распространения ожирения у беременных в США колеблется от 18,5 до 38,3%, в Великобритании он достигает 44,5%, самый низкий процент ожирения у беременных женщин зарегистрирован в Китае (1,8%) [5].

Несмотря на убедительные данные о том, что ожирение плохо влияет на здоровье человека, усилия системы здравоохранения по уменьшению его распространенности, а также клинический эффект существующей терапии ожирения весьма незначительны [6]. Этому отчасти может способствовать недостаточное понимание природы ожирения. Оно не подходит под стандартную медицинскую модель болезни, которая развивалась исторически, в ответ на действие биологических инфекционных агентов. Ожирение – понятие, для определения которого в большей степени используются статистические критерии, нежели конкретная патофизиологическая модель [7].

Выявление отдельных компонентов ожирения, связанных с негативным влиянием на здоровье, весьма затруднительно. Индекс массы тела (ИМТ) или полный вес тела, в пересчете на квадрат роста, очевидно, – самая простая мера, поскольку инструменты для ее измерения доступны.

В общем, риск связанной с ожирением репродуктивной заболеваемости связан с увеличением ИМТ. Категории ИМТ следующие: избыточный вес – 25–29,9 кг/м²; увеличенный риск заболевания; ожирение 1 степени – 30–34,9 кг/м²; высокий риск заболевания; ожирение 2 степени – 35–39,9 кг/м²; очень высокий риск заболевания; морбидное ожирение ≥ 40 кг/м²; чрезвычайно высокий риск заболеваемости [8].

Стандартные категории ИМТ составлены на основании параллелей, проведенных между ожирением и рисками развития хронических заболеваний, таких как диабет и сердечно-сосудистые заболевания.

В то время как описанные заболевания развиваются при довольно длительном влиянии ожирения на здоровье, у молодых женщин, возможно, проблемы с репродуктивной функцией, такие как олиго/ановуляция и сниженная способность к зачатию, могут быть в первую очередь связаны с ожирением. Стандартные категории ИМТ не позволяют провести прямую корреляцию между степенью ожирения у молодых женщин и риском нарушения репродуктивной функции. Несмотря на это, ИМТ – мера, используемая чаще всего в рекомендациях страдающим ожирением женщинам относительно возможных проблем с зачатием и для прогнозирования возможных рисков для текущей беременности. Фактически, некоторые практикующие клиники и общества репродуктологов выступают за внесение противопоказаний и ограничений для методов лечения с помощью ВРТ у женщин, основываясь на ИМТ [9].

На сегодняшний день известны более специфические параметры, характеризующие репродуктивные риски у женщин с избытком веса, нежели только ИМТ, т.к. последний представляет меру общего энергетического баланса тела. В одной

из работ зарубежных авторов продемонстрировано, что есть более информативные показатели метаболического риска, такие как количество висцеральной жировой ткани и внутрипеченочное содержание триглицеридов [10]. Кроме того, эпидемиологическая работа коллектива авторов показала прочную взаимосвязь между факторами образа жизни, такими как диета и физическая активность, и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, при этом оба фактора влияют на энергетический баланс и ИМТ независимо друг от друга [11]. Наиболее специфичный и практичный критерий оценки степени риска влияния ожирения на репродуктивную систему, чем ИМТ, еще не определен [12]. Необходимы дальнейшие исследования, касающиеся взаимосвязи адипокинов, различных степеней ожирения, факторов образа жизни, таких как диета и физическая активность, и репродуктивных результатов, которые могут привести к выработке подобного критерия. Исследования, касающиеся репродуктивного риска и ожирения, основанные на степени ИМТ, на данный момент являются наиболее разработанными, и их результаты могут использоваться в клинических рекомендациях страдающим ожирением женщинам. Рассмотрим некоторые факторы риска и их влияние на репродуктивное здоровье женщины.

Влияние образа жизни: диетические факторы

Выбор рациона, который способствует ожирению, может также играть роль в неблагоприятных репродуктивных исходах, связанных с ожирением. Потенциальная роль диеты в репродуктивной функции была продемонстрирована в работе зарубежных авторов под названием «Исследование Здоровья Медсестер II» (ИЗМ II). Это проспективное эпидемиологическое исследование, в котором описывается влияние особенностей образа жизни медсестер, в частности, характера питания, на их состояние здоровья. В данной публикации представлены следующие особенности рациона, такие как: предпочтение овощных источников белка белку животного происхождения, ограничение потребления трансжиров и рафинированных углеводов, потребление которых, как доказали авторы, связано со сниженными рисками ановуляторного бесплодия, независимого от ИМТ и общего количества потребляемых калорий [13]. Хотя результаты данного проспективного исследования и дают основание клиническим врачам модифицировать образ жизни пациентов в целях сни-

жения веса для улучшения овуляторной функции у женщин, страдающих ожирением, очевидной все же становится необходимость проведения новых исследовательских работ, подтверждающих, что изменения в диете улучшают овуляторную функцию у страдающих ожирением женщин с хронической ановуляцией [14].

Липотоксичность – предположительный механизм, приводящий к тому, что избыточное потребление жиров может влиять на ткани репродуктивных органов [15]. Процесс характеризуется избытком длинно-цепочечных насыщенных жирных кислот, производимых непосредственно адипоцитами и циркулирующих в крови, а также поступающих в организм с пищей. Когда адипоциты перенасыщены этими кислотами, другие нежировые клетки начинают запасать жир. Это приводит к увеличенной продукции свободных радикалов с последующей митохондриальной дисфункцией, стрессом эндоплазматического ретикулума и, в конечном счете, гибелью клетки [16]. Из тканей репродуктивной системы подобным влияниям подвергаются клетки гранулозы и ооциты, что в итоге приводит к снижению способности ооцита к созреванию и худшему качеству ооцитов [17,18]. На мышинной модели рядом авторов было недавно показано, что даже кратковременное действие избытка пальмовой насыщенной длинно-цепочечной кислоты, получаемой с пищей и производимой адипоцитами, может привести к ограничению эмбрионального роста с последующей задержкой роста плода и постнатальным ограничением роста, а также метаболически-подобному синдрому во взрослом состоянии [19]. Насколько эти данные можно экстраполировать на человеческую популяцию, до конца не ясно, однако, следует задуматься о влиянии диеты до и во время беременности, а также ожирения на здоровье потомства.

Образ жизни: физическая активность.

Нехватка физической активности уменьшает энергетические расходы и способствует развитию ожирения. Способствует ли нехватка активности осуществлению непосредственно патофизиологических механизмов, связывающих ожирение с болезнью, неясно [20]. В мета-анализе, использующем данные ИЗМ II, женщины, которые регулировали свой ИМТ с помощью высоких уровней физической активности, менее подвержены развитию ановуляторного бесплодия, чем женщины, у которых были низкие уровни физической активности [21]. В другом недавнем исследовании физи-

ческой активности и сроков наступления беременности установлено, что увеличенные уровни физической активности были связаны с более быстрым наступлением планируемой беременности [22]. В целом, плохой диетический выбор и сниженные уровни физической активности способствуют развитию ожирения, и поэтому физическая активность может быть важным компонентом для улучшения репродуктивной функции [23].

Сочетанное действие рассмотренных факторов риска: неблагоприятные репродуктивные исходы при ожирении.

Ановуляция

Увеличение ИМТ и ожирения связано с увеличенными репродуктивными рисками, включая менструальные расстройства, как правило, приводящие к ановуляции [24]. Метаболические расстройства, вызванные ожирением, такие как инсулинорезистентность, могут вызвать развитие синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) – состояние, характеризующиеся наличием олигоменореи и гиперандрогении, однако, не все женщины с ановуляцией, страдающие ожирением, соответствуют принятым диагностическим критериям СПКЯ. Адипокины, вырабатываемые избытком жировой ткани, могут влиять на гипоталамическо-гипофизарную передачу сигналов и по механизму обратной связи приводить к ингибированию овуляции, таким образом обуславливая другой механизм, с помощью которого ожирение может приводить к ановуляции [25]. У различных женщин может отличаться порог для прекращения овуляции при разных массах тела и уровнях избыточного веса, так как гипоталамо-гипофизарная система зависит и от других экологических воздействий и генетических факторов [26].

Субфертильность

В то время как прекращение овуляции, конечно, способствует нарушению репродуктивной функции среди страдающих ожирением женщин, но даже у женщин с избыточной массой тела и регулярными циклами время до наступления беременности может увеличиваться, по сравнению с женщинами, имеющими нормальный вес [27]. Предположительно, это происходит из-за сниженной частоты половых контактов среди страдающих ожирением женщин, однако, в работе ряда авторов [28] было показано, что ожирение не связано со сниженной частотой полового акта в парах, стремящихся к зачатию. Является ли субфертильность у овулирующих женщин с ожирением результатом низкого качества ооци-

тов или эмбрионов, нарушений в имплантации эмбриона, или комбинацией всех этих факторов, до конца не изучено [29].

Неблагоприятные исходы беременности

Во время беременности ожирение приводит к значительному увеличению риска материнской и эмбриональной заболеваемости, включая увеличенный риск преэклампсии, развития гестационного диабета, нарушения эмбрионального роста, мертворождения, врожденных расстройств и необходимости в родоразрешении оперативным путем. Это касается и страдающих ожирением женщин, которые планируют беременность с помощью экстракорпорального оплодотворения [30].

Репродуктивный фенотип женщин, страдающих ожирением, весьма разнообразен: некоторые женщины беременеют самостоятельно без труда и вынашивают беременность без осложнений, в то время как другие могут страдать от бесплодия, или ожирение может существенно повлиять на исход беременности и стать причиной осложнений [30]. В настоящее время помимо измерений ИМТ и существующего ранее диабета в анамнезе, практически нет других верных предикторов неблагоприятных исходов беременности у страдающих ожирением женщин. Механизмы, приводящие к увеличенному риску ожирения в потомстве, являются неизвестными, но по некоторым лабораторным данным, полученным на моделях животных, выдвинуто предположение, что материнское ожирение способствует эпигенетическим изменениям, которые приводят к ожирению [31].

Исследование биоценоза влагалища

В связи с тем, что сочетанное или изолированное действие перечисленных факторов риска может привести к изменениям в биоценозе влагалища женщин [32], исследование которого является обязательным и рутинным методом обследования женщин во время и вне беременности уже значительный период времени, нами была поставлена задача отследить: существует ли взаимосвязь между ожирением и изменением показателей биоценоза влагалища? И если такая связь существует, – возможно ли использовать микроскопию мазка как дополнительный критерий совместно с ИМТ при прогнозировании влияния степени ожирения на репродуктивное здоровье женщин?

С этой целью нами были изучены биоценоз влагалища у 68 женщин в возрасте 23-35 лет с ожирением в сочетании с метаболическим синдромом и состоянием инсулино-

резистентности. Микроскопия мазка, окрашенного по Граму, проводилась с оценкой количества лейкоцитов и эпителиоцитов. Методом светоптической микроскопии идентифицировалось наличие или отсутствие следующих морфотипов микроорганизмов: *Lactobacillus* spp., *Candida* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*.

С целью изучить сочетанное влияние ожирения на репродуктивное здоровье женщин нами были изучены особенности биоценоза влагалища у 32 женщин с глюкофеморальным ожирением до наступления беременности. Критериями исключения из исследования послужили следующие: наличие эндокринной патологии, повышение уровня глюкозы в крови более 4,5 ммоль/л, ожирение у женщин с индексом массы тела более 40 [33]. Были получены следующие данные: дисбиоз, согласно общепринятым критериям R. Amsel, выявлен только у 2 пациенток (6,25 % от общего числа), нормоценоз – у 26 (87,5 %), «промежуточный» тип биоценоза – у 4 (12,5 %).

Впоследствии были изучены особенности биоценоза у 36 беременных с ожи-

рением со сроком гестации 18,35±1,47 недель и получены следующие данные: нормоценоз – у 28 (77,8 %), «промежуточный» тип биоценоза – у 6 (16,6 %), дисбиоз – у 2 (5,6 %).

Дополнительно проводилось исследование клинического анализа крови у всех пациенток, вошедших в исследование, и 96 пациенток с нормальными показателями ИМТ вне беременности, без эндокринной патологии в качестве контрольной группы, сопоставимые по возрасту, паритету, условиям проживания и труда с пациентками основной группы. У женщин с ожирением до наступления беременности нами выявлено более высокое количество лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, ретикулоцитов, более низкое количество палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов в сравнении с показателями у женщин с нормальной массой тела (таблица 1).

Также нами были проанализированы биохимические параметры крови пациенток. Сравнительный анализ показателей метаболизма, которые учитывались в исследовании, представлен в таблице 2.

Таблица 1

Показатели клинического анализа крови до беременности у женщин с глюкофеморальным ожирением и контрольной группой

ИМТ	18,5-24,9 (пациентки с нормальным ИМТ)	30 и более (пациентки с ожирением)	P
Гемоглобин, г/л	132,28±0,89	134,29±3,05	0,007
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,81±0,19	7,20±0,35	<0,001
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	224,30±4,23	236,88±6,45	<0,001
Ретикулоциты, %	4,18±0,08	4,52±0,20	<0,001
Палочкоядерные, %	3,35±0,29	2,67±0,49	<0,001
Сегментоядерные, %	64,73±0,94	56,67±4,80	<0,001

Таблица 2

Сравнительный анализ показателей метаболизма у небеременных женщин с глюкофеморальным ожирением и пациенток контрольной группы

ИМТ	18,5-24,9 (пациентки с нормальным ИМТ)	30 и более (пациентки с ожирением)	P
Общий белок, г/л	72,24±0,65	72,97±0,94	0,007
СРБ, мг/л	0,90±0,00	0,93±0,02	<0,001
Фибриноген, г/л	3,60±0,13	3,87±0,25	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,14±0,08	4,45±0,12	<0,001
Холестерин, ммоль/л	4,67±0,15	4,80±0,22	0,035
β-липопротеины, ед	3,94±0,48	4,85±0,58	<0,001
АЛАТ, МЕ/л	21,48±0,61	19,33±2,40	<0,001
АСАТ, МЕ/л	22,57±0,62	20,00±1,51	<0,001
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	146,00±8,24	142,00±16,37	<0,001
амилаза, МЕ/л	26,81±4,31	23,62±2,95	0,010

При анализе результатов нами выявлено следующее: у пациенток с глюкофеморальным ожирением отмечено повышение общего и С-реактивного белка, фибриногена, более высокий уровень глюкозы, дислипидемия, снижение активности печеночных трансаминаз и других ферментов крови.

У всех пациенток вне беременности оценивался гормональный фон: пролактин, ЛГ, ФСГ, тестостерон, кортизол, ДГЭА, ТТГ, свободный Т4 определяли до

беременности на 3-й-5-й, а прогестерон в 15-й-20-й дни менструального цикла. Нами обнаружено, что у женщин с глюкофеморальным ожирением вне беременности показатели гормонального фона находились в пределах референсного диапазона, однако наблюдались повышение уровней ФСГ, ЛГ, ТТГ, низкий показатель пролактина, прогестерона, свободного тироксина относительно пациенток с нормальной массой тела (таблица 3).

Таблица 3

Гормональный фон пациенток при глюкофеморальном ожирении в сравнении с контрольной группой вне беременности

ИМТ	18,5-24,9 (пациентки с нормальным ИМТ)	30 и более (пациентки с ожирением)	p
ФСГ, мМЕ/мл	7,71±0,24	8,91±0,81	<0,001
ЛГ, мМЕ/мл	10,07±0,38	11,25±2,11	0,018
Пролактин, пг/мл	10,12±0,67	6,99±1,91	0,001
Прогестерон, пг/мл	22,81±0,88	18,02±3,04	0,001
Тестостерон своб, мг/мл	0,29±0,03	0,31±0,09	
Кортизол	22,96±1,43	24,33±4,57	
ТТГ, мкМЕ/мл	0,4±0,17	0,7±0,1	0,001
Т4 своб, нг/дл	1,20±0,18	1,0±0,25	0,006

Таким образом, нами были сделаны следующие **выводы**. У женщин с глюкофеморальным ожирением вне беременности обнаружены: патологические изменения в липидном спектре крови; метаболические предпосылки к возникновению воспалительного ответа (повышение количества лейкоцитов, содержания фибриногена, С-реактивного белка); снижение активности печеночных трансаминаз и других ферментов крови, что является метаболической основой энергетической недостаточности и нарушений пластических процессов; относительная активация выработки гонадотропинов ФСГ, ЛГ, ТТГ со снижением уровня пролактина, прогестерона, свободного тироксина – относительно пациенток с нормальной массой тела, прямой корреляционной связью уровня ФСГ ($p=0,014$) и ЛГ ($p=0,045$) с ИМТ. Наличие глюкофеморального ожирения у женщины во время и вне беременности не увеличивает степень дисбиотических процессов во влагалище. Необходим дополнительный поиск критериев – предикторов состояния репродуктивного здоровья у женщин, страдающих ожирением.

Список литературы

1. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение: влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. – М., 2002. – 127 с.

2. Калинкина О.Б., Мельников В.А. Терапия бактериального вагиноза у пациенток с синдромом поликистозных яичников в современных экологических условиях // Известия Самарского научного центра РАН. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. – 2011. – Т. 13. – № 1-7. – С. 1589-1591.

3. Ожирение: рук. для врачей / ред. И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М.: МИА, 2006. – 452 с.

4. Прилепская В.Н., Цаллагова Е.В. Ожирение у женщин в различные возрастные периоды // Гинекология. – 2002. – № 1. – С. 30-32.

5. Сметник В.П. Ожирение и метаболизм // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3. – С. 17-23.

6. Состояние углеводного и жирового обмена и риск перинатальной патологии у беременных с ожирением / Л.Д. Белоцерковцева, Т.М. Васечко, Е.Н. Ерченко [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV. – № 2. – С. 56-59.

7. Сычева О.Ю., Вольков В.Г., Копырин И.Ю. Оценка течения беременности и исхода родов при ожирении: ретроспективное когортное исследование // Проблемы женского здоровья. – 2011. – Т. 6. – № 4. – С. 41-45.

8. A draft sequence of the Neandertal genome / R.E. Green, J. Krause, A.W. Briggs et al. // Science. – 2010. – Vol. 328. – P. 710-722.

9. An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy / L.A. Wise, K.J. Rothman, E.M. Mikkelsen [et al.] // Hum Reprod. – 2010. – Vol. 25(1). – P. 253-264.

10. Associations between free fatty acids, cumulus oocyte complex morphology and ovarian

function during in vitro fertilization / E.S. Jungheim, G.A. Macones, R.R. Odem et al. // *Fertility and sterility*. – 2011. – May. – Vol. 95(6). – P. 1970-1974.

11. A prospective cohort study of physical activity and time to pregnancy / L.A. Wise, K.J. Rothman, E.M. Mikkelsen et al. // *Fertility and sterility*. – 2012. – Vol. 97(5). – P. 1136-1142.

12. A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility / J.E. Chavarro, J.W. Rich-Edwards, B.A. Rosner // *European journal of clinical nutrition*. – 2009. J. – Vol. 63(1). – P. 78-86.

13. Association between urban life-years and cardiometabolic risk: the Indian migration study / S. Kinra, E. Andersen, Y. Ben-Shlomo et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 2011. – Vol. 174. – P. 154-164.

14. Body mass index and intercourse compliance / K. Pagidas, S.A. Carson, P.G. McGovern [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2010. – Vol. 94(4). – P. 1447-1450.

15. Balen A.H., Anderson R.A. Impact of obesity on female reproductive health: British Fertility Society, Policy and Practice Guidelines // *Hum Fertil. (Camb.)*. – 2007. – Vol. 10(4). – P. 195-206.

16. Diet-induced obesity model: abnormal oocytes and persistent growth abnormalities in the offspring / E.S. Jungheim, E.L. Schoeller, K.L. Marquard et al. // *Endocrinology*. – 2010. – Vol. 151(8). – P. 4039-4046.

17. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity / E. Fabbrini, F. Magkos, B.S. Mohammed et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2009. Sep. 8. – Vol. 106(36). – P. 15430-15435.

18. Increasing heritability of BMI and stronger associations with the FTO gene over childhood / C.M. Haworth, S. Carnell, E.L. Meaburn et al. // *Obesity*. – 2008. – Vol. 16. – P. 2663-2668.

19. Luke D.A., Stamatakis K.A. Systems science methods in public health: dynamics, networks, and agents // *Annual review of public health*. – 2012. Apr. – Vol. 33. – P. 357-376.

20. Obesity and reproduction: an educational bulletin // *Fertility and sterility*. – 2008. – Vol. 90. – Sup. 3. – P. 21-29.

21. Obstetric outcomes after in vitro fertilization in obese and morbidly obese women / A.

Dokras, L. Baredziak, J. Blaine et al. // *Obstetrics and gynecology*. – 2006. – Vol. 108(1). – P. 61-69.

22. Preimplantation exposure of mouse embryos to palmitic acid results in fetal growth restriction followed by catch-up growth in the offspring / E.S. Jungheim, E.D. Loudon, M.M. Chi et al. // *Biology of reproduction*. – 2011. – Vol. 85(4). – P. 678-683.

23. Pulsatile luteinizing hormone amplitude and progesterone metabolite excretion are reduced in obese women / A. Jain, A.J. Polotsky, D. Rochester [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2007. – Vol. 92(7). – P. 2468-2473.

24. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle / M.J. Stampfer, F.B. Hu, J.E. Manson et al. // *The New England journal of medicine*. – 2000. – Vol. 343(1). – P. 16-22.

25. Robker R.L., Wu L.L., Yang X. Inflammatory pathways linking obesity and ovarian dysfunction // *Journal of reproductive immunology*. – 2011. Mar. – Vol. 88(2). – P. 142-148.

26. Schaffer J.E. Lipotoxicity: when tissues overeat // *Current opinion in lipidology*. – 2003. – Vol. 14(3). – P. 281-287.

27. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors [Electronic resource] / G. Danaei, E.L. Ding, D. Mozaffarian et al. // *PLOS|MEDICINE*. 2009. April 28. doi: info:doi/10.1371/annotation/0ef47acd-9dcc-4296-a897-872d182cde57. Access mode: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000058>. Title screen (29.09.16).

28. Wu L.L., Norman R.J., Robker R.L. The impact of obesity on oocytes: evidence for lipotoxicity mechanisms // *Reproduction, fertility, and development*. – 2011. – Vol. 24(1). – P. 29-34.

29. Wolin K.Y., Carson K., Colditz G.A. Obesity and cancer // *The oncologist*. – 2010. – Vol. 15(6). – P. 556-565.

30. Wells J.C. The evolution of human adiposity and obesity: where did it all go wrong // *Dis. Model. Mech.* – 2012. Sep. – Vol. 5(5). – P. 595-607.