

© Коллектив авторов, 2020

Т.В. ЖУК^{1,2}, С.Д. ЯВОРСКАЯ¹, В.В. ВОСТРИКОВ²,
 В.М. НАГАЙЦЕВ², А.О. КОТОВ²

ОПЫТ ПОДГОТОВКИ К ЛЕЧЕНИЮ БЕСПЛОДИЯ У ПАЦИЕНТОК С ОЖИРЕНИЕМ

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия

²ООО «Сибирский институт репродукции и генетики человека», Барнаул, Россия

Цель. Изучить возможность применения препарата «Редуксин Форте» у пациенток с ожирением, планирующих экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО).

Материалы и методы. Проведено обследование и лечение 30 женщин с ожирением 1-й степени. Наряду с физическими упражнениями и диетой пациенткам назначали препарат «Редуксин Форте» (сIBUTРАМИН 10–15 мг/сутки + метформин 850 мг/сутки) в течение 3 месяцев. До и после лечения оценивали антропометрические показатели, параметры углеводного обмена, показатель оксидативного стресса (ОС) 8-ОН-деоксигуанозин (8-ОНдГ).

Результаты. Снижение веса на 10,8% (90,597±5,79 кг против 80,773±5,58 кг; $p=0,017$), ИМТ (33,324±1,53 против 29,719±1,55; $p=0,002$), уменьшение ОТ (96,733±3,92 см против 89,133±3,91 см; $p=0,008$) и ОБ (114,067±4,40 см против 107,733±3,54 см; $p=0,028$) в сравнении до и после лечения. Следует подчеркнуть снижение уровня инсулина (15,271±2,67 мкЕд/мл против 10,049±1,72 мкЕд/мл; $p=0,002$) и индекса НОМА (3,673±0,67 против 2,28±0,41; $p<0,001$), а также уровня маркера ОС 8-ОНдГ (0,361±0,082 нг/мл против 0,240±0,029 нг/мл; $p=0,007$).

Заключение. Применение препарата «Редуксин Форте» в течение 3 месяцев у пациенток с ожирением 1-й степени, планирующих ЭКО, привело к улучшению антропометрических показателей и нормализации углеводного обмена, снижению уровня 8-ОНдГ. Беременность наступила у 8/18 (44,4%) женщин после ЭКО и у 8/26 (30,7%) женщин в естественном цикле.

Ключевые слова: бесплодие, ЭКО, оксидативный стресс, антиоксидантная система.

Вклад авторов. Жук Т.В., Яворская С.Д., Востриков В.В., Нагайцев В.М., Котов А.О.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Работы выполнены без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Жук Т.В., Яворская С.Д., Востриков В.В., Нагайцев В.М., Котов А.О.

Опыт подготовки к лечению бесплодия у пациенток с ожирением.

Акушерство и гинекология. 2020; 3:

<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3>

T.V. ZHUK^{1,2}, S.D. YAVORSKAYA¹, V.V. VOSTRIKOV²,
 V.M. NAGAITSEV², A.O. KOTOV²

EXPERIENCE IN PREPARING OBESE PATIENTS FOR INFERTILITY TREATMENT

¹Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, Russia

²Siberian Institute of Human Reproduction and Genetics, Barnaul, Russia

Objective. To study whether Reduxin Forte can be used in obese patients planning IVF.

Subjects and methods. Thirty women with grade 1 obesity were examined and treated. Along with physical exercises and diet, Reduxin Forte (sibutramine 10–15 mg/day + metformin 850 mg/day) was used in the patients for 3 months. Anthropometric and carbohydrate metabolic parameters and the oxidative stress marker 8-ОН-deoxyguanosine (8-ОНдГ) were estimated before and after treatment.

Results. Prior to and following treatment, there were reductions in weight by 10.8% (90.597±5.79 vs. 80.773±5.58 kg; $p = 0.017$), BMI (33.324±1.53 vs. 29.719±1.55; $p = 0.002$), waist (96.733±3.92 vs. 89.133±3.91 cm; $p = 0.008$) and hip (114.067±4.40 vs. 107.733±3.54 cm; $p = 0.028$) circumferences. It should be emphasized that there were also decreases in insulin levels (15.271±2.67 vs. 10.049±1.72 μ U/ml; $p = 0.002$), HOMA index (3.673±0.67 vs. 2.28±0.41; $p < 0.001$), and the levels of the oxidative stress marker 8-ОНдГ (0.361±0.082 vs. 0.240±0.029 ng/ml; $p = 0.007$).

Conclusion. Three-month use of Reduxin Forte in patients with grade I obesity, who planned IVF, improved anthropometric parameters, normalized carbohydrate metabolism, and decreased 8-ОНдГ levels. Pregnancy after VF and in a natural cycle occurred in 8/18 (44.4%) and 8/26 (30.7%) of women, respectively.

Keywords: *infertility, IVF, oxidative stress, antioxidant system.*

Author contributions: Zhuk T.V., Yavorskaya S.D., Vostrikov V.V., Nagaitsev V.M., Kotov A.O.: development of the design of the investigation; obtaining data for analysis; review of publications on the topic of the article; analysis of the findings; writing the text of the manuscript.

Conflict of interests. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Financing. The investigation has not been supported.

For citation: Zhuk T.V., Yavorskaya S.D., Vostrikov V.V., Nagaitsev V.M., Kotov A.O. Experience in preparing obese patients for infertility treatment. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and gynecology. 2020; 3: (In Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3>.

За последние десятилетия частота ожирения среди женщин детородного возраста резко увеличилась, что становится предметом для беспокойства здравоохранения всей страны [1]. Все больше появляется неутешительных данных о том, что ожирение до беременности и на ее фоне – это значимые риски как для здоровья матери, так и для будущего потомства [2]. Доказано, что ожирение снижает фертильность и увеличивает время, необходимое для зачатия. Если речь заходит о вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ), то среди женщин с ожирением ниже результативность в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), им требуется больше попыток для достижения беременности [3]. При наступлении беременности среди женщин с ожирением выше риск ранней спонтанной ее потери [4]. Частота пороков развития эмбриона также увеличивается, что проявляется в основном патологией нервной трубки и пороками сердца [5]. Во второй половине беременности при ожирении возрастает риск развития гестационного сахарного диабета (ГСД), преэклампсии (ПЭ), артериальной гипертензии (АГ) [6]. Кроме того, шансы на кесарево сечение (КС) у женщин с ожирением в два раза выше, чем у беременных с исходно нормальной массой тела, повышен риск развития анестезиологических и послеродовых осложнений [7].

Патогенез ожирения сложен и не до конца изучен. Доказано наличие метаболической и гормональной дисрегуляции, хронического воспаления, нарушения липидного обмена, формирования инсулинорезистентности (ИР) и стресса эндоплазматического ретикулаума [8]. Известно, что для нормального функционирования организма необходим баланс между антиоксидантной защитой и свободнорадикальным окислением. Если количество свободных радикалов превышает активность антиоксидантной защиты, формируется состояние, называемое оксидативным стрессом (ОС) [9]. В настоящее время все больше внимания уделяется изучению роли ОС, который может быть первопричиной формирования многих патологических изменений в организме человека либо усугублять их [10]. Реактивные формы кислорода в физиологической концентрации ведут себя как вторичные мессенджеры в сигнальных путях и являются важными компонентами для нормальной клеточной функции. В то же время они признаны в качестве ключевого фактора запуска многочисленных патологических состояний (сердечно-сосудистые заболевания,

рак, диабет), включая и ожирение. Жировая ткань выступает в качестве главного источника синтеза реактивных форм кислорода, которые патологически воздействуют на другие ткани, являясь одними из главных виновников формирования свободного радикального окисления [11]. Этим можно объяснить связь ожирения с развитием других заболеваний [12].

Доказана тесная связь между ОС и воспалением. Повышение уровня провоспалительных цитокинов приводит к активации НАДФН-оксидазного комплекса, который является первичным источником активных форм кислорода [13]. В основе таких патологических состояний, как гипергликемия, гиперлептинемия, эндотелиальная дисфункция, гиперлипидемия, митохондриальная дисфункция, лежит ОС [14]. На первых стадиях ожирения наблюдаются усиление активности антиоксидантных ферментов и снижение оксидативного повреждения (стресса), однако по мере накопления жировой ткани и усугубления хронического воспаления антиоксидантная защита начинает терять свою активность, ОС усугубляется [15].

Известно, что ОС имеет место у человека и при физиологических состояниях, например, во время беременности. Активные формы кислорода участвуют в регуляции ангиогенеза, пролиферации и инвазии трофобласта, что очень важно для формирования здоровой беременности [16]. Как ожирение, так и беременность характеризуются повышением ОС. Наслаивание этих двух состояний приводит к серьезной нагрузке организма, а нарастание уровня свободнорадикального окисления является одним из предполагаемых механизмов, связанных со многими нарушениями репродуктивной функции и периода гестации [17].

Указанные данные фундаментальной медицины явились для нас основанием для изучения баланса оксидативной и антиоксидантной системы у пациенток с ожирением и бесплодием, планирующих программу ВРТ (ЭКО).

Для оценки ОС был выбран маркер 8-ОН-дезоксигуанозин, который является наиболее распространенным видом окислительного повреждения нуклеиновых кислот и считается одним из основных биомаркеров ОС, отражающего степень повреждения ДНК, вызванного воздействием активных форм кислорода [18].

Цель исследования – изучить возможность применения препарата «Редуксин Форте» у пациенток с ожирением, планирующих ЭКО.

Материалы и методы

В наблюдение были включены 30 пациенток с бесплодием и ожирением, планирующих проведение программы ЭКО. Пациентки с ожирением имели индекс массы тела (ИМТ) более 30 и впервые диагностированную или ранее существующую ИР (НОМА-IR более 2,7). Критерии включения: возраст до 35 лет, бесплодие, планирование программы ЭКО. Критерии исключения: необходимость других методов ВРТ (использование донорских ооцитов, суррогатное материнство, ИКСИ), мужской фактор бесплодия, врожденные или приобретенные деформации полости матки, эндометриоз 3–4-й степени, наличие тяжелой экстрагенитальной патологии. Участие в исследовании подтверждалось подписанием добровольного информированного согласия. Пациентки перед циклом ЭКО вступали в программу прегравидарной подготовки, которая была рассчитана на 3 месяца. Программа включала рекомендации по питанию и физическим нагрузкам, а также медикаментозную коррекцию ожирения и ИР препаратом «Редуксин Форте» (сибутрамин 10–15 мг/сутки + метформин 850 мг/сутки). С целью регистрации нежелательных явлений и переносимости препарата использовали специальные анкеты.

Все пациентки проходили клинико-лабораторное обследование согласно приказу №107 Н МЗ РФ, включая сбор анамнеза, физикальное и антропометрическое обследования (рост, вес, ИМТ, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), ОТ/ОБ). Дополнительно проводилась оценка уровней инсулина, глюкозы, НОМА-IR, а также маркера ОС 8-ОН-дезоксигуанозина (8-ОНдГ). Определение 8-ОНдГ в сыворотке крови человека проводили методами биохимической реакции и иммуноферментного анализа на аппарате Multiskan Plus Plate Reader Thermo Fisher Scientific (Type 355, Serial 355019186) при помощи специального программного обеспечения Multiscan Magic v 3.1, с использованием следующих тест-систем: Antioxidant Assay Kit (Item: 709001; Batch: 0519127) «Набор для определения общей антиоксидантной способности»; DNA Damage ELISA Kit (Cat. no.: ADI-EKS-350; Lot. no.: 11011707G) «Имуноферментный набор для специфического определения и измерения уровня 8-ОН-2-дезоксигуанозина в моче, сыворотке и слюне».

Оценку всех параметров проводили дважды, до и после лечения. По окончании программы прегравидарной подготовки пациентки вступали в программу ЭКО.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток, вступивших в программу прегравидарной подготовки, составил 32,0 года. Анамнестическая оценка места проживания и занятости характеризовалась следующими показателями. Большая часть пациенток проживала в городе – 28/30 (93,4%) и только 2/30 (6,6%) – в сельской местности. У 17/30 (56,6%) работа была связана с умственным трудом и малой физической активностью в течение рабочего дня, 6/30 (20%) занимались физическим трудом, 9/30 (30%) не работали.

При оценке акушерско-гинекологического анамнеза было выявлено, что средняя продолжительность бесплодия в группе составляла 5,1 года. У 14/30 (46,6%) бесплодие было первичным, у 16/30 (53,3%) – вторичным. По факторам, классифицирующим бесплодие, группа была гетерогенной. Трубно-перитонеальный фактор имел место у 2/30 (6,67%) пациенток, эндокринный фактор – у 13/30 (43,3%), сочетание трубного и эндокринного бесплодия наблюдалось у 4/30 (13,3%) женщин, у 10/30 (33,3%) – бесплодие неуточненного генеза. В анамнезе среди гинекологической патологии наиболее часто отмечены: доброкачественная дисплазия молочных желез – у 20/30 (66,6%) пациенток, нарушение менструального цикла – у 18/30 (60%), синдром поликистозных яичников – у 11/30 (36,6%) и воспалительные заболевания органов малого таза – у 11/30 (36,6%). Значительно реже встречались: миома матки – у 5/30 (16,6%), гиперпластический процесс эндометрия – у 4/30 (13,3%) и эндометриоз – у 2/30 (6%). Гиперандрогения надпочечникового генеза выявлена у 6/30 (20%) женщин и гипотиреоз – у 6/30 (20%), функциональная гиперпролактинемия установлена у 5/30 (16,6%) пациенток. Известно, что ожирение ассоциировано с развитием экстрагенитальной патологии [19]. Контролируемая АГ имела место у каждой третьей (33,3%) пациентки, у 6/30 (20%) пациенток отмечены заболевания печени и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Установлено, что в группе пациенток с ожирением до проведения программы средний уровень глюкозы составлял $5,423 \pm 0,18$ ммоль/л, инсулина – $15,271 \pm 2,67$ мкЕд/мл, НОМА-IR – $3,673 \pm 0,67$, гликированного гемоглобина (HbA1c) – $5,51 \pm 0,15\%$, маркера ОС (8-ОНдГ) – $0,361 \pm 0,082$ нг/мл. Таким образом, у пациенток с ожирением 1-й степени до лечения отмечена ИР и повышен 8-ОНдГ (табл. 1).

Таблица 1. Динамика средних показателей параметров углеводного обмена в крови пациенток до и после 3-месячного курса терапии препаратом «Редуксин Форте»

Показатель	До терапии, n=30	После терапии, n=30	p	Нормальные значения
Глюкоза, ммоль/л	5,423±0,18	5,143±0,14	0,016	4,1–5,9
Инсулин, мкЕд/мл	15,271±2,67	10,049±1,72	0,002	2,7–10,4
HbA1c, %	5,51±0,15	5,241±0,11	0,003	≥6,5
НОМА-IR	3,673±0,67	2,28±0,41	<0,001	<2,7

После обследования пациентки были включены в программу с акцентом на снижение веса и коррекцию углеводного обмена. В качестве медикаментозной терапии был предложен препарат «Редуксин Форте», одобренный в нашей стране для лечения ожирения и профилактики метаболических нарушений. Препарат представляет фиксированную комбинацию сибутрамина в дозе 10 мг и метформина в дозе 850 мг в одной таблетке. Данная комбинация позволяет повысить эффективность и безопасность терапии ожирения за счет комплексного многофакторного воздействия, при этом сможет увеличить приверженность к терапии за счет простого понятного режима дозирования и удобного способа применения. Эффективность и безопасность совместного применения компонентов препарата подробно изучены в рамках масштабной программы «АВРОРА». Всероссийская неинтервенционная наблюдательная программа «АВРОРА», которая включала наблюдение в динамике за 5812 пациентами разных возрастных групп, показала высокую эффективность комбинированного применения редуксина с метформином в лечении ожирения, коррекции углеводного и липидного обменов, при низкой частоте нежелательных явлений [20]. Кроме того, метформин, являющийся компонентом препарата «Редуксин Форте», является одним из эффективных средств коррекции нарушений ИР, что очень важно в рамках профилактики синдрома гиперстимуляции яичников, частота развития которого в программах ВРТ имеет место в 5–10% случаев [21].

Важным фактором на пути к преодолению бесплодия является время. Доказано, что увеличение продолжительности бесплодия негативно влияет на результативность в программах ЭКО [22]. Важно, чтобы программа прегравидарной подготовки была оптимизирована по срокам, а на прегравидарном этапе использовали препараты с доказанной эффективностью. В нашем исследовании продолжительность прегравидарной подготовки составляла 3 месяца. По ее завершении проводили сравнительную оценку антропометрических

параметров и биохимических показателей. После окончания лечения у женщин с ожирением 1-й степени произошли подтвержденные изменения: снижение веса на 10,8% (90,597±5,79 кг против 80,773±5,58 кг; $p=0,017$), ИМТ (33,324±1,53 кг/м² против 29,719±1,55 кг/м²; $p=0,002$), уменьшение ОТ (96,733±3,92 см против 89,133±3,91 см; $p=0,008$) и ОБ (114,067±4,40 см против 107,733±3,54 см; $p=0,028$) (табл. 2).

Кроме улучшения антропометрических характеристик, отмечены положительные изменения биохимических показателей крови (см. табл. 1). Следует подчеркнуть снижение уровня инсулина (15,271±2,67 мкЕд/мл против 10,049±1,72 мкЕд/мл; $p=0,002$) и индекса НОМА (3,673±0,67 против 2,28±0,41; $p<0,001$), а также уровня маркера ОС 8-ОНдГ (0,361±0,082 нг/мл против 0,240±0,029 нг/мл; $p=0,007$) (табл. 3).

Нежелательные явления (сухость во рту, головные боли, тошнота) при приеме препарата «Редуксин Форте» за время терапии наблюдались у 7/30 (2,3%) пациенток в начале лечения, они носили преходящий характер и не требовали отмены препарата.

Главной задачей прегравидарной подготовки является создание благоприятных условий для зачатия и беременности, а для пациенток, планирующих ЭКО, еще и повышение результативности ВРТ. Ранее нами было проведено ретроспективное исследование, которое показало, что у пациенток с ожирением частота наступления беременности в программах ВРТ составляет 22,03±10,58%, а у пациенток с нормальной массой тела — 37±9,46% ($p=0,04$), что доказывает неблагоприятное воздействие ожирения на репродуктивную систему [23].

В последующие 1–3 месяца, после завершения программы прегравидарной подготовки, пациентки планировали вступление в программу ЭКО. После завершения прегравидарной подготовки 4/30 (13,3%) пациентки перенесли вступление в программу на более поздний срок по семейным обстоятельствам. В протокол ЭКО вступили 18/26 (69,2%) пациенток, так как у 8/26 (30,7%) пациенток наступила спонтанная беременность. Из 18 вступивших

Таблица 2. Динамика средних значений антропометрических показателей до и после 3-месячного курса терапии препаратом «Редуксин Форте»

Показатель	До терапии (n=30)	После терапии (n=30)	p
Вес, кг	90,597±5,79	80,773±5,58	0,017
ИМТ, кг/м ²	33,324±1,53	29,719±1,55	0,002
ОТ, см	96,733±3,92	89,133±3,91	0,008
ОБ, см	114,067±4,40	107,733±3,54	0,028

Таблица 3. Динамика средних показателей маркеров оксидативного стресса и антиоксидантной системы в крови пациенток до и после 3-месячного курса терапии препаратом «Редуксин Форте»

Показатель	До терапии, n=30	После терапии, n=30	p	Нормальные значения
8-ОНдГ, нг/мл	0,361±0,082	0,24±0,029	0,007	0,1–0,3
Общая антиоксидантная активность, мМ тр/л	1,821±0,0929	1,832±0,796	0,94	0,5–2

в программу ЭКО пациенток после прегравидарной подготовки беременность наступила у 8 (44,4%). Таким образом, наши данные показывают, что после лечения частота наступления беременности сопоставима с таковой у пациенток с исходно нормальной массой тела, без ИР.

Заключение

Таким образом, применение лекарственного препарата «Редуксин Форте» в течение 3 месяцев наряду с физическими упражнениями и диетой у пациенток с ожирением I-й степени, планирующих ЭКО, приводит к снижению инсулина, HbA1c, что отражает коррекцию ИР; снижению маркера ОС 8-ОНдГ. Клиническим проявлением эффективности предлагаемой программы (физические упражнения, диета и применение препарата «Редуксин Форте») является улучшение антропометрических показателей пациенток. Следует особо подчеркнуть, что, по нашим данным, беременность наступила у 8/18 (44,4%) женщин после ЭКО и у 8/26 (30,7%) женщин в естественном цикле.

Литература/References

- Correa A., Marcinkevage J. Prepregnancy obesity and the risk of birth defects: an update. *Nutr Rev.* 2013; 71(Suppl. 1): 68–77. doi: 10.1111/nure.12058.
- Dolin C.D., Kominiarek M.A. Pregnancy in women with obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018; 45: 217–32. http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2018.01.005
- Sneed M.L., Uhler M.L., Grotjan H.E., et al. Body mass index: impact on IVF success appears age-related. *Hum Reprod.* 2008; 23(8): 1835–9. https://doi.org/10.1093/humrep/den188
- Poston L., Caleyachetty R., Chantingius S., Corvalan C., Uauy R., Herring S., et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(12): 1025–1036. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30217-0.
- Rasmussen S.A., Chu S.Y., Kim S.Y., Schmid C.H., Lau J. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198(6): 611–9. doi: 10.1016/j.ajog.2008.04.021.
- Poston L., Caleyachetty R., Chantingius S., Corvalan C., Uauy R., Herring S., et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 4: 1025–36. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30217-0.
- Most J., Marlatt K.L., Altazan A. D., Redman L. M. Advances in assessing body composition during pregnancy. *Eur J Clin Nutr.* 2018; 72: 645–56. doi: 10.1038/s41430-018-0152-8.
- Bozkurt L., Gobl C. S., Hormayer A.T., Luger A., Pacini G., Kautzky-Willer A. The impact of preconceptional obesity on trajectories of maternal lipids during gestation. *Sci. Rep.* 2016; 6: 29971. doi: 10.1038/srep29971.
- Burton G.J., Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2011; 25(3): 287–99. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016
- Alcala M., Sanchez-Vera I., Sevillano J., Herrero L., Serra D., Ramos M.P., et al. Vitamin E reduces adipose tissue fibrosis, inflammation, and oxidative stress and improves metabolic profile in obesity. *Obesity.* 2015; 23(8): 1598–1606. doi: 10.1002/oby.21135
- Agarwal A., Aziz N., Rizk B. *Studies on Women's Health.* Humana Press, New York; 2013; 33–60. doi:https://doi.org/10.1007/978-1-62703-041-0.
- Matsuda M., Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2013; 7: 330–341. doi: 10.1016/j.orpc.2013.05.004
- Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J., et al. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012; 10(1): 49. doi: 10.1186/1477-7827-10-49.
- Savini I., Catani M.V., Evangelista D., Gasperi V., Avigliano L. Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14: 10497–538. doi: 10.3390/ijms140510497.
- Alcala M., Calderon-Dominguez M., Serra D., Herrero L., Ramos M.P., Viana M. Short-term vitamin E treatment impairs reactive oxygen species signaling required for adipose tissue expansion, resulting in fatty liver and insulin resistance in obese mice. *PLoS One* 2017; 23–56. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186579
- Wu F., Tian F.J., Lin Y. Oxidative stress in placenta: health and diseases. *Biomed. Res. Int.* 2015; 293271. https://doi.org/10.1155/2015/293271
- Malti N., Merzouk H., Merzouk S.A., Loukidi B., Karaouzene N., Malti A., et al. Oxidative stress and maternal obesity: feto-placental unit interaction. *Placenta* 2014; 35: 411–6. doi: 10.1016/j.placenta.2014.03.010.
- Ock C.Y., Kim E.H., Choi D.J., Lee H.J., Hahn K.B., Chung M.H. 8-Hydroxydeoxyguanosine: not mere biomarker for oxidative stress, but remedy for oxidative stress-implicated gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(4): 302–8. doi: 10.3748/wjg.v18.i4.302.
- Nguyen D.M., El-Serag H.B. The epidemiology of obesity. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010; 39(1):1–7. https://doi.org/10.1016/j.gtc.2009.12.014
- Дедов И.И., Романцова Т.И., Шестакова М.В. Рациональный подход к терапии пациентов с СД2 и ожирением: итоги всероссийской наблюдательной программы «АВРОРА» Ожирение и метаболизм. 2018; 15(4): 48–58. [Dedov I.I., Romantsova T.I., Shestakova M.V. Rational approach to the treatment of patients with diabetes and obesity: the results of the all-Russian observational program “AURORA” Obesity and metabolism. 2018; 15 (4): 48–58. (in Russian)]
- Востриков В.В., Маркова Е.А., Кузнецова Т.А., Елизарьев А.Ю. Этиология и патогенез синдрома гиперстимуляции яичников. Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики. Барнаул: Алтайский медицинский университет, 2016. 60 с. [Vostrikov V.V., Markova E.A., Kuznetsova T.A., Elizaryev A. Y. Barnaul: Altai medical University, 2016. 60 p. (in Russian)].
- Иванова А.Р. Медико-психологические особенности женщин во время лечения бесплодия: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. [Ivanova A.R. Medical and psychological characteristics of women during the treatment of infertility: author. Dis.... Cand. M., 2010. (in Russian)].
- Жук Т.В., Яворская С.Д., Востриков В.В., Немцева Г.В. Прогноз эффективности экстракорпорального оплодотворения у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием и ожирением. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019; 19(1): 66–9. [Zhuk T.V., Yavorskaya S.D., Vostrikov V.V., Nemtseva G.V. Prognosis of in vitro fertilization effectiveness in patients with tuboperitoneal infertility and obesity. Russian bulletin of obstetrician-gynaecologist. 2019; 2019; 19(1): 66–9 (in Russian)]. doi: 10.17116/rosakush20191901166

Поступила 05.02.2020

Принята в печать 07.02.2020

Received 05.02.2020

Accepted 07.02.2020

Сведения об авторах:

Жук Тамара Владимировна, кафедра акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет».

Адрес: 656038, Российская Федерация, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.

Яворская Светлана Дмитриевна, д.м.н., доцент, профессор ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул.

656038, Российская Федерация, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.

Востриков Вячеслав Валерьевич, к.м.н., врач акушер-гинеколог, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1 Алтайского государственного медицинского университета; гл. врач Сибирского института репродукции и генетики человека. Тел.: +7 (3852)50-10-88. E-Mail: wkoctar@mail.ru

Адрес: 656006, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 123, пом. Н6.

Нагайцев Владимир Михайлович, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики, лабораторный генетик, врач-эмбриолог заведующий лабораторией Сибирского института репродукции и генетики человека. Тел.: +7 (3852)50-10-88. E-Mail: ivfalta@mail.ru

Адрес: 656006, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 123, пом. Н6.

Котов Алексей Олегович, врач клинической лабораторной диагностики, заместитель заведующего лабораторией Сибирского института репродукции и генетики человека. Тел.: +7 (3852)50-10-77. E-Mail: 501077@bk.ru

Адрес: 656006, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 123, пом. Н6.

About the authors:

Tamara V. Zhuk, Department of Obstetrics and Gynecology with a course DPO FSBEI HE AGMU Russian Ministry of Health.

656038, Russian Federation, Altai Territory, Barnaul, Lenin Avenue, d. 40.

Svetlana D. Yavorskaya, MD, Associate Professor, Professor, Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul.

656038, Russian Federation, Altai Territory, Barnaul, Lenin Avenue, d. 40.

Vyacheslav V. Vostrikov, candidate of medical sciences, obstetrician-gynecologist, assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of Altai State Medical University; ch. Doctor of the Siberian Institute of Reproduction and Human Genetics. Tel. : +7 (3852) 50-10-88. E-mail: wkoctar@mail.ru

656006, Russian Federation, Barnaul, Malakhova St., 123, room N6.

Vladimir M. Nagaytsev, candidate of medical sciences, doctor of clinical laboratory diagnostics, laboratory geneticist, doctor embryologist, head of the laboratory of the Siberian Institute of Human Reproduction and Genetics. Tel. : +7 (3852) 50-10-88. E-mail: ivfalta@mail.ru

656006, Russian Federation, Barnaul, Malakhova St., 123, room N6.

Alexey O. Kotov, doctor of clinical laboratory diagnostics, deputy head of the laboratory of the Siberian Institute of Human Reproduction and Genetics.

Tel. : +7 (3852) 50-10-77. E-mail: 501077@bk.ru

656006, Russian Federation, Barnaul, Malakhova St., 123, room N6.

ЭВОЛЮЦИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ В ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ

Редуксин® Форте

метформин + сибутрамин



Потенцирование эффекта*



Повышение
эффективности
терапии

Синергизм действия*



Улучшение
переносимости
терапии

Фиксированная комбинация*



Повышение
приверженности
к терапии

УСИЛЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ В 1 ТАБЛЕТКЕ

Редуксин® Форте**

МНН: Метформин + Сибутрамин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, которые содержат метформина гидрохлорид 850,0 мг + сибутрамина гидрохлорида моногидрат 10,0 мг или метформина гидрохлорид 850,0 мг + сибутрамина гидрохлорида моногидрат 15,0 мг. **Показания к применению:** Снижение массы тела при алиментарном ожирении у пациентов с индексом массы тела 27 кг/м² и более в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией или снижение массы тела при алиментарном ожирении с индексом массы тела более 30 кг/м² у пациентов с предиабетом и дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; нарушение функции почек и/или печени; беременность и период кормления грудью; возраст до 18 лет и старше 65 лет; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома; сердечно-сосудистые заболевания (в анамнезе и в настоящее время); ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда, стенокардия), хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, окклюзирующие заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения); неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление (АД) выше 145/90 мм рт. ст.). **С осторожностью** следует назначать препарат при следующих состояниях: аритмии в анамнезе; хронической недостаточности кровообращения; заболеваниях коронарных артерий (в т.ч. в анамнезе), кроме ишемической болезни сердца (ИМ, стенокардии); глаукоме, кроме закрытоугольной глаукомы; холелитиазе; артериальной гипертензии (контролируемой и в анамнезе); неврологических нарушениях, включая задержку умственного развития и судороги (в т.ч. в анамнезе); эпилепсии; нарушении функции почек легкой и средней степени тяжести; моторных и вербальных тиках в анамнезе; склонности к кровотечениям, нарушению свертываемости крови; приеме препаратов, влияющих на гемостаз или функцию тромбоцитов; лицам старше 60 лет, выполняющим тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза. **Способ применения и дозы:** Препарат Редуксин® Форте принимается внутрь 1 раз в сутки утром, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости. Если в течение 4-х недель от начала лечения не достигнуто снижение массы тела на 5% и более, то доза увеличивается до 850 мг + 15 мг в сутки. Лечение препаратом Редуксин® Форте не должно продолжаться более 3 месяцев у пациентов, которым в течение 3-х месяцев лечения не удается достигнуть 5% уровня снижения массы тела. Лечение не следует продолжать, если пациент вновь прибавляет в массу тела 3 кг и более. Длительность лечения не должна превышать 1 года. Лечение препаратом Редуксин® Форте должно осуществляться в комплексе с диетой и физическими упражнениями. **Побочное действие:** сухость во рту, бессонница, головная боль, головокружение, тахикардия, повышение артериального давления, запор, повышенное потоотделение, лактоацидоз; желудочно-кишечные расстройства; кожные высыпания; нарушение показателей функции печени. Чаще всего побочные эффекты возникают в первые 4 недели лечения, их выраженность и частота с течением времени ослабевают и носят, в целом, незначительный и обратимый характер. Для получения более подробной информации следует ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

* Pradum Pundlikrao Indian Journal of Novel Drug Delivery, 9 (1), 2017; А.С. Аметов с соавт. Эндокринология: новости, мнения, обучение, 2019, Т.8, №2

** Инструкция по медицинскому применению препарата Редуксин® Форте ЛП-005315 от 25.01.19

ООО «ПРОМОМЕД ДМ»

129090, Россия, г. Москва, Проспект Мира д.13, стр. 1, оф. 107/2.
Тел.: + 7 (495) 640-25-28; факс: + 7 (495) 640-25-27

