



ОСНОВАН
1996
ГОДУ
ISSN 2091-5039

№1
2023



ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ПЕДИАТРИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



erythematosus are more likely to have previously been exposed to the Epstein-Barr virus, according to *Arthritis Rheum.* 44 (2001) 1122-6. 3.0.CO;2-D.

21. Nylander-French LA, Sanderson WT, Dement JM, Cohen PL, Dooley MA, Treadwell EL, St EW, Clair, G.S. Gilkeson, J.A. Hoppin, D.A. Savitz, Parks CG, Cooper GS, A population-based, case-control research in the Southeast of the United States looked at the relationship between workplace exposure to crystalline silica and the risk of systemic lupus erythematosus. 10.1002/art.10368; *Arthritis Rheum.* 46 (2002) 1840–1850.

22. Armstrong DJ, Ball E, McSorley EM, Crowe W, Allsopp PJ, Watson GE, Magee PJ, Strain JJ, A thorough evaluation of mercury as an environmental trigger for the onset of autoimmune disease, doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.020. *Autoimmun. Rev.* 16 (2017) 72–80.

23. Mandel JS, Zarmbinski JS, Messner RP Anti-dsDNA antibodies in laboratory personnel who handled blood from SLE patients, *J. Rheumatol* 19 (1992) 1380–4.

24. Chang T-J, Chiou S-H, Lan J-L, Lin S-L, Chen D-Y, Tsai N-Y, Kuan C-Y, Lin T-Y, Lin F-J Pet dogs kept by lupus sufferers are more likely to get the disease. doi: 10.1191/0961203303lu1039oa. *Lupus.* 13 (2004) 442-449.

25. Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Autoimmune Disease by Song H, Fang F, Tomasson G, Arnberg FK, Mataix-Cols D, Fernández de la Cruz L, Almqvist C, Fall K, and Valdimarsdóttir UA. *Jama.* 319 (2018) 2388–2400.

26. Association of Trauma and Posttraumatic Stress Disorder With Incident Systemic Lupus Erythematosus in a Longitudinal Cohort of Women. *Arthritis Rheumatol.* (Hoboken, N.J.) 69 (2017) 2162-2169. Roberts AL, Malspeis S, Kubzansky LD, Feldman CH, Chang S-C, Koenen KC, Costenbader KH. 10.1002/art.40222 is the doi.

27. Crow MK, *Systemic Lupus Erythematosus: Etiology and Pathogenesis*, Tenth Edit, Elsevier Inc., 2017.

28. Aberrant T cell signaling and subsets in systemic lupus erythematosus, *Front. Immunol* 9, Katsuyama T, Tsokos GC, Moulton VR (2018). the number 10.3389/fimmu.2018.01088.

29. Interferon-inducible gene expression profile in peripheral blood cells of patients with severe lupus., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 100 (2003) 2610-5. doi: 10.1073/pnas.0337679100. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, an Ortmann W, Espe KJ, Shark KB, Grande WJ, Hughes KM

Максудова Д.Р., Насырова Х.К.

ВЛИЯНИЕ НЕОГОРМОНОВ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕНЩИН И ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Ожирение в современном мире является распространенной проблемой среди женщин репродуктивного возраста, и частота этого заболевания продолжает повышаться. Жировая ткань является гормонально активной, секретирует ряд гормонов, в том числе и половых, вызывает гиперинсулинемию и инсулинорезистентность, производит избыточное количество провоспалительных цитокинов и др. Ожирение часто сопровождается нарушением овуляции, бесплодием, низкой частотой наступления беременности, потерей эмбриона на ранних сроках, врожденными пороками развития плода и повышает частоту осложнений беременности, родов и послеродового периода [2]. В результате основным методом восстановления репродуктивной функции становятся вспомогательные репродуктивные технологии. Ожирение оказывает неблаго-

приятное влияние на репродуктивное здоровье женщин. В обзоре представлены данные литературы о современных представлениях об этиологии, патогенезе ожирения и его влиянии на репродуктивное здоровье женщины. Особое внимание уделено проблемам, возникающим у женщин, страдающих ожирением, репродуктивного возраста. Увеличение доли людей с избыточной массой тела и ожирением наблюдается повсеместно и затрагивает, в том числе, женщин репродуктивного возраста. Около 30% женщин детородного возраста страдают ожирением и еще около 25% женщин данной группы имеют избыточную массу тела [1]. По данным ВОЗ, к 2025 г. ожидается увеличение частоты ожирения среди женского населения до 50% [3]. На сегодняшний день ожирение у подростков встречается в два раза чаще, чем 30 лет назад и оно является одной



из наиболее частых причин для обращения в подростковую клинику. Несмотря на то, что менее одной трети взрослых, страдающих ожирением, страдали им и в подростковом возрасте, у большинства подростков с заболеванием ожирения оно сохраняется и в зрелом возрасте. Хотя большинство осложнений, связанных с ожирением, возникают в зрелом возрасте, подростки, страдающие ожирением, с большей вероятностью, чем их сверстники, могут иметь повышенное артериальное давление. Сахарный диабет II типа развивается с возрастающей частотой у подростков из-за инсулиновой резистентности, связанной с ожирением. Из-за социального отторжения людей с ожирением, подростки, страдающие ожирением, имеют низкую самооценку и начинают вести все более малоподвижный образ жизни, становясь социально изолированными.

В настоящее время убедительно показано, что увеличение индекса массы тела и ожирение ассоциированы с развитием нарушений репродуктивного здоровья, которые включают нарушения менструального цикла, бесплодие, развитие гиперпластических процессов эндометрия и препятствия к использованию вспомогательных репродуктивных технологий [4,5]. Преобладающим типом нарушения менструальной функции является олигоменорея – у 60%, аменорея встречается в 29% случаев [6]. А при наступлении беременности пациенткам угрожают труднокорректируемый сахарный диабет, преэклампсия, задержка внутриутробного развития плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, высокая вероятность кесарева сечения, родовой травмы матери и новорожденного, мертворождение, повышенная материнская смертность, риск развития метаболических расстройств у ребенка в будущем [6,7,8]. У женщин с ожирением чаще наблюдаются такие осложнения родов, как слабость родовой деятельности, преждевременное или запоздалое излитие околоплодных вод [6].

Ожирение влияет на функцию яичников посредством гиперинсулинемии, гиперандрогении, и гипосоматотропинизма [4-6]. Исследования на людях и животных демонстрируют, что ожирение может и напрямую влиять на яйцеклетку, ухудшая ее качество. Так, при сравнении неудачно оплодотворенных ооцитов пациенток с тяжелым ожирением и с нормальным весом, было установлено, что у

женщин с ожирением значительно выше распространенность «беспорядочных мейотических веретен с невыровненными хромосомами» [7]. Один из предложенных механизмов, лежащих в основе измененного качества ооцитов у женщин с ожирением, заключается в изменении активности митохондрий, которые фактически выполняют многочисленные регуляторные функции во время созревания ооцитов, оплодотворения, преимплантации и нормального развития эмбрионов [4]. Кроме того, негативное влияние на качество яйцеклетки может оказывать липотоксичность, возникающая при избыточном поступлении свободных жирных кислот (СЖК) из рациона. СЖК хранятся в адипоцитах в виде триглицеридов. Однако при продолжающемся поступлении их с пищей, они накапливаются и в других тканях, оказывая токсическое действие, известное как липотоксичность. Высокий уровень СЖК у женщин с ожирением приводит к повреждению и апоптозу клеток, в том числе и ооцитов, за счет митохондриального стресса и стресса эндоплазматического ретикулуума, вследствие увеличения количества активных форм кислорода [8]. Этот эффект тесно связан с хроническим воспалением, что подтверждается повышенными уровнями циркулирующего С-реактивного белка, лактата и триглицеридов в фолликулярной жидкости и повышенной экспрессией генов провоспалительного и окислительного стресса [5]. Эти данные дают новое представление о механизмах, которые могут привести к нарушению овуляции, снижению качества ооцитов и эмбрионов и, следовательно, к бесплодию у женщин с ожирением. Ожирение возникает из-за дисбаланса между потреблением пищи и расходом энергии. Центральная нервная система осуществляет всесторонний контроль над приемом пищи [1]. Баланс между расходом и хранением энергии в основном регулируется периферическими тканями, такими как печень, мышцы и белая жировая ткань (БЖТ). Существует несколько путей, важных для энергетического гомеостаза, которые нарушаются при ожирении, такие как дифференцировка клеток и обмен липидов [2]. Более того, секретируются ряд сигнальных молекул, т.е. адипокинов, которые действуют локально или периферически, контролируя энергетический гомеостаз и метаболизм [9]. Нарушения секреции адипокинов связаны с метаболическими осложнениями ожирения,



такими как резистентность к инсулину. Одним из потенциальных новых адипокинов является фоллистатин, экспрессия которого регулируется ожирением в исследованиях профилей экспрессии [10]. Фоллистатин представляет собой внеклеточный гликопротеин, который первоначально был идентифицирован как ингибитор секреции ФСГ гипофизом [11]. Фоллистатин функционирует как антагонистический связывающий белок, который нейтрализует биологическую активность членов суперсемейства ТФРβ [12]. Таким образом, фоллистатин предотвращает лиганд-рецепторное взаимодействие активина, миостатина и костных морфогенетических белков (КМБ) [9]. Активин и миостатин сигнализируют, связываясь с рецептором серин/треонинкиназы типа II (активин типа IIB), который взаимодействует с рецептором типа I (ТФРβР1), чтобы вызвать фосфорилирование маленьких матерей против декапентаплегии (Smad)-2/3 и перемещается в ядро для регуляции транскрипции [10,12].

Физиологическое значение фоллистатина потенциально включает вмешательство в функции, приписываемые активину, миостатину и КМБ. И фоллистатин, и активин экспрессируются почти во всех тканях человека [13,14]. Сверхэкспрессия активина приводит к раку, кахексии и некрозу печени [15]. Активин также участвует в развитии фолликулов яичников, секреции ФСГ гипофизом, секреции инсулина и метаболизме костей [10,16]. Системная гиперэкспрессия вызывает потерю мышечной массы и жира [6]. Животные без миостатина имеют увеличенную массу скелетных мышц и сниженный адипогенез, что позволяет предположить, что миостатин регулирует ожирение, а также мышечную массу, определяя коммитацию стволовых клеток [17]. BMP регулируют дифференцировку широкого набора клеток [12]. Мало что известно о фоллистатине при ожирении. Уровни циркулирующего фоллистатина высоки при синдроме поликистозных яичников человека, но не зависят от ожирения [13,14]. Фоллистатин обращает ингибирующее действие активина и миостатина на дифференцировку бычьих преадипоцитов [15]. В настоящем исследовании мы исследовали, секретируется ли фоллистатин из WAT человека *in vitro*. Мы также количественно определили уровни мРНК фоллистатина в WAT и фракционированных клетках и связали это со статусом

ожирения, областью тела и клеточным происхождением. Наконец, мы исследовали влияние фоллистатина на дифференцировку адипоцитов человека *in vitro* [16].

Одним из важнейших направлений исследований в области репродуктивной медицины является поиск биохимических показателей качества ооцитов и прогнозирование эффективности протоколов экстракорпорального оплодотворения. И одним из таких потенциальных маркеров является релаксин [18]. Определение концентрации релаксина можно рассматривать в качестве перспективной методики прогнозирования результата стимуляции яичников, эффективности оплодотворения в протоколах экстракорпорального оплодотворения. Релаксин — это гормон, вырабатываемый яичниками и плацентой, оказывающий важное влияние на женскую репродуктивную систему и во время беременности. При подготовке к родам расслабляет связки таза, смягчает и расширяет шейку матки [19]. Релаксин представляет собой плеiotропный гормон, входящий в семейство инсулиноподобных факторов роста (ИФР), который вырабатывается в различных репродуктивных тканях, включая желтое тело, матку, яички, предстательную железу и другие. Релаксин способствует родам, участвует в сократительной способности матки, способствует ангиогенезу, играет роль в сперматогенезе или способствует подвижности сперматозоидов и реакции акросом, среди прочих физиологических функций. У женщин релаксин выделяется в кровь желтым телом яичника [20]. Во время беременности он также выделяется из плаценты, оболочек, окружающих плод, и слизистой оболочки матки. У мужчин релаксин секретируется предстательной железой и может быть обнаружен в сперме, но обычно не обнаруживается в кровотоке. Процессы роста и созревания яйцеклеток непосредственно взаимосвязаны с микроокружением развивающегося фолликула и зависят от состава фолликулярной жидкости (ФЖ), включающей компоненты плазмы крови, прошедшие через фолликулярный барьер, продукты секреторной активности гранулезных и текальных клеток фолликула [21]. При этом аспирация ФЖ во время трансвагинальной пункции фолликулов представляет рутинное и неотъемлемое звено процедуры, что делает ее доступной средой для поиска биохимических предикторов качества ооцитов и прогноза эф-



фективности протоколов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [22]. На сегодняшний день описано более 37 подобных маркеров, включающих активные формы кислорода, гонадотропные, половые стероидные гормоны и ряд других, а также цитокины, факторы роста, аминокислоты, простагландины, ингибины, витамины, витамин-зависимые белки и др. [23,24]. Одним из потенциально перспективных маркеров является гормон релаксин — плейотропный полипептид надсемейства инсулина с молекулярной массой около 5–6 кДа, оказывающий многофакторное влияние на функции различных систем и органов. Одна из наиболее изученных форм гормона, участвующая в функционировании репродуктивной системы, — релаксин-2 [25]. В организме женщины релаксин секретируют клетки желтого тела яичника, гранулезные и тека-клетки фолликула, он также образуется в эндометрии и плаценте при беременности [26]. Релаксин задействован в процессах созревания ооцитов, влияет на скорость развития и качество эмбрионов [9]. Так, рецепторы релаксина (relaxin/insulin-like family peptide receptor 1 — RXFP1) экспрессируются в клетках гранулезы первичных и вторичных фолликулов человека [25]. Установлена связь между процессами фолликулогенеза и ростом концентрации релаксина в ФЖ [27]. Интересны данные о корреляции концентрации релаксина сыворотки крови и количества полученных ооцитов [20]. В связи с вышесказанным некоторые авторы рассматри-

вали релаксин в качестве предиктора успешного переноса эмбрионов. Например, уровень релаксина, продуцируемого культурой лютеинизированных гранулезных клеток, выше 800 пг/мл был ассоциирован с имплантацией и пролонгированием беременности после цикла ЭКО, а уровень <200 пг/мл — с неэффективностью протокола [23]. Эффекты релаксина наиболее хорошо описаны во время женского репродуктивного цикла и беременности. Уровни релаксина в кровотоке повышаются после овуляции, во второй половине менструального цикла. Считается, что на этом этапе происходит расслабление стенки матки за счет подавления сокращений, а также подготовка слизистой оболочки матки к беременности. Если беременность не наступает, уровень релаксина снова падает. Во время беременности уровень релаксина наиболее высок в первом триместре [28]. Считается, что в это время он способствует имплантации развивающегося плода в стенку матки и росту плаценты. На ранних сроках беременности релаксин также подавляет сокращения стенки матки, чтобы предотвратить преждевременные роды. Релаксин может регулировать сердечно-сосудистую и почечную системы матери, помогая им адаптироваться к увеличению потребности плода в кислороде и питательных веществах и перерабатывать образующиеся отходы. Считается, что это достигается за счет расслабления кровеносных сосудов матери, что увеличивает приток крови к плаценте и почкам [25].

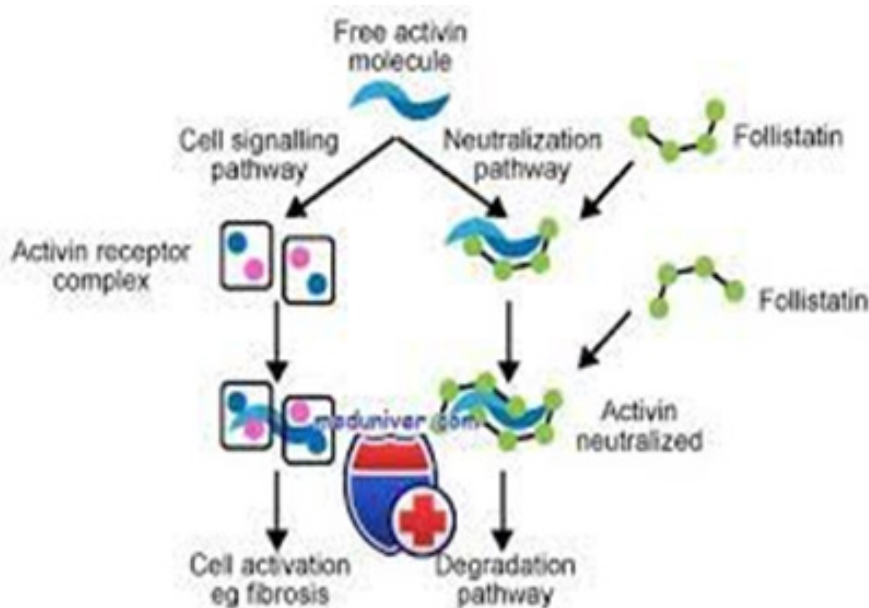


Рис.1. Функции фоллистатина. Влияние на синтез половых гормонов



К концу беременности релаксин способствует разрыву оболочек, окружающих плод, и росту, раскрытию и размягчению шейки матки и влагалища, что способствует процессу родов. Есть также некоторые доказательства того, что релаксин может расслаблять связки в передней части таза, чтобы облегчить роды [26].

Есть несколько других факторов, связанных с родами, но точный триггер остается неясным. Релаксин принадлежит к тому же семейству гормонов, что и инсулин. За последнее десятилетие было обнаружено несколько релаксиноподобных пептидов, хотя функция этих пептидов остается неясной [28]. Контроль высвобождения релаксина у людей до конца не изучен. Считается, что продукция релаксина яичником во время менструального цикла стимулируется ЛГ гипофиза, а его высвобождение во время беременности также стимулируется хорионическим гонадотропином человека [26]. Остается неясным, может ли релаксин возвращаться к гипофизу или плоду, чтобы влиять на уровень лютеинизирующего гормона или хорионического гонадотропина человека и, таким образом, контролировать его собственное высвобождение. Релаксин оказывает свое действие на репродуктивную систему и другие органы, активируя специфические рецепторы в этих тканях [29].

Таким образом, ожирение — одно из наиболее легко диагностируемых, но трудно поддающихся лечению заболеваний. Снижение веса у женщин с ожирением и бесплодием является необходимым для возобновления овуляции, улучшения частоты спонтанной беременности и снижения частоты выкидышей. В недавнем исследовании было установлено, что снижение веса на 6,9% от первоначальной массы тела достаточно для повышения частоты беременности [31]. Более ранние данные свидетельствуют о том, что потеря веса, равная 5-10% от массы тела, может определенно улучшить коэффициент фертильности [32]. В настоящее время для лечения ожирения доступны диетотерапия, поведенческая модификационная терапия, медикаментозное и хирургическое лечение. Какой из методов снижения веса является наиболее предпочтительным для восстановления фертильности еще только предстоит выяснить. Имеются данные, свидетельствующие о том, что у женщин с тяжелым ожирением бариатрическая хирургия улуч-

шает фертильность, но на сегодняшний день нет единого мнения о роли бариатрических операций в лечении бесплодия, ассоциированного с ожирением. Благоприятное влияние бариатрической хирургии на ановуляторное бесплодие было продемонстрировано в опросном исследовании 195 женщин с ожирением, страдающих ановуляцией. В 71% случаев после операции овуляция была восстановлена [3]. С другой стороны, недавно проведенное пилотное исследование продемонстрировало, что кратковременное интенсивное вмешательство по снижению веса у бесплодных женщин с тяжелым ожирением приводило к улучшению овуляции, подобно бариатрической хирургии [33]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы подтвердить эти результаты, которые могут определить алгоритм ведения пациенток с бесплодием вследствие ожирения. Независимо от выбранного метода лечения ожирения у бесплодных женщин, снижение веса является самым недорогим и наиболее физиологическим методом восстановления фертильности, без побочных эффектов и с другими преимуществами для здоровья, и, следовательно, он должен быть лечением первой линии для женщин с ожирением и ановуляторным бесплодием. Однако решение отложить лечение бесплодия, чтобы снизить вес, часто приводит к дальнейшему увеличению материнского возраста у женщин. Эффект снижения массы тела на восстановление фертильности, по-видимому, уменьшается с возрастом, и у женщин 36 лет и старше потеря веса может приводить к неэффективности влияния на фертильность женщины [5]. Вероятно, материнский возраст является одним из наиболее значимых факторов при выборе метода снижения веса для восстановления фертильности у женщин с ожирением [8].

Ожирение ассоциировано с бесплодием у женщин через многочисленные, сложные и до конца не изученные механизмы. Жировая ткань за счет продукции многих биологически активных факторов, таких как лептин, свободные жирные кислоты и цитокины, может влиять как на функции яичника, так и на эндометрий, с окончательным изменением созревания ооцитов и восприимчивости эндометрия. Кроме того, благодаря развитию периферической резистентности к инсулину ожирение вызывает состояние функционального гиперандрогенизма и гиперэстрогенизма, которые



способствуют возникновению ановуляции и уменьшают восприимчивость эндометрия и, следовательно, участвуют в возникновении бесплодия. Все эти данные подтверждают мнение о том, что ожирение может привести к нарушению овуляции, снижению качества ооцитов и эмбрионов, и, следовательно, к бесплодию, которое также поддерживается неблагоприятной внутриутробной средой и нарушенной восприимчивостью эндометрия. Потеря веса, вероятнее всего, способна вос-

становить фертильность в большинстве случаев, но нет практических указаний, которые бы помогли клиницисту выбрать наилучший метод по снижению массы тела из увеличения физической активности, диетических ограничений, медикаментозной терапии и бариатрической хирургии. Несомненно, возраст женщины имеет важное значение для определения тактики лечения бесплодия у женщин с ожирением, однако нужно больше качественных исследований для решения этого вопроса.

Литература

1. Haslam D, James W. Obesity. *The Lancet*. 2005;366(9492):1197-1209.
2. Broughton D, Moley K. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017;107(4):840-847.
3. Persson M, Cnattingius S, Villamor E et al. Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: cohort study of 1.2 million singletons. *BMJ*. 2017;j2563.
4. Gambineri A, Laudisio D, Marocco C, Radellini S, Colao A, Savastano S. Female infertility: which role for obesity?. *Int J Obes Suppl*. 2019;9(1):65-72.
5. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018;16(1).
6. Savastano S, Di Somma C, Barrea L, Colao A. The complex relationship between obesity and the somatotropic axis: The long and winding road. *Growth Hormone & IGF Research*. 2014;24(6):221-226.
7. Machtinger R, Combelles C, Missmer S, Correia K, Fox J, Racowsky C. The association between severe obesity and characteristics of failed fertilized oocytes. *Human Reproduction*. 2012;27(11):3198-3207.
8. Broughton D, Jungheim E. A Focused Look at Obesity and the Preimplantation Trophoblast. *Semin Reprod Med*. 2015;34(01):005-010.
9. Wu T, Patel H, Mukai S, et al. Activin, inhibin, and follistatin in zebrafish ovary: expression and role in oocyte maturation. *Biol Reprod*. 2000;62:1585-1592.
10. Jiang N, Jin X, He J, et al. The roles of follistatin 1 in regulation of zebrafish fecundity and sexual differentiation. *Biol Reprod*. 2012;87:1-8.
11. Meehan T, Schlatt S, O'Bryan MK, et al. Regulation of germ cell and Sertoli cell development by activin, follistatin, and FSH. *Dev Biol*. 2000;220:225-237.
12. Brown ML, Kimura F, Bonomi LM, et al. Differential synthesis and action of TGFβ superfamily ligands in mouse and rat islets. *Islets*. 2011;3:367-375.
13. Yoshioka K, Suzuki C, Iwamura S. Activin A and follistatin regulate developmental competence of in vitro-produced bovine embryos. *Biol Reprod*. 1998;59:1017-1022.
14. Cipriano SC, Chen L, Kumar TR, Matzuk MM. Follistatin is a modulator of gonadal tumor progression and the activin-induced wasting syndrome in inhibin-deficient mice. *Endocrinology*. 2000;141:2319-2327.
15. Looyenga BD, Wiater E, Vale W, Hammer GD. Inhibin-A antagonizes TGFβ2 signaling by downregulating cell surface expression of the TGFβ coreceptor Betaglycan. *Mol. Endocrinol*. 2010;24:608-620.
16. de Kretser DM, Hedger MP, Loveland KL, Phillips DJ. Inhibins, activins and follistatin in reproduction. *Hum Reprod Update*. 2002; 8:529-541.
17. Rhee J, Saben J, Mayer A et al. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: a potential role for impaired autophagy. *Human Reproduction*. 2016;31(6):1315-1326.
18. Bathgate RA, Halls ML, van der Westhuizen ET, Callander GE, Kocan M, Summers RJ. Relaxin family peptides and their receptors. *Physiol Rev*. 2013;93(1):405-480.



19. Jeyabalan A, Shroff SG, Novak J, Conrad KP. The vascular actions of relaxin. *Adv Exp Med Biol.* 2007;612:65-87.
20. Dschietzig T, Richter C, Bartsch C, et al. The pregnancy hormone relaxin is a player in human heart failure. *FASEB J.* 2001;15(12): 2187-2195.
11. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-21, for treatment of acute heart failure (relax-ahf): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;381(9680): 29-39.
22. Perna AM, Masini E, Nistri S, et al. Novel drug development opportunity for relaxin in acute myocardial infarction: evidences from a swine model. *FASEB J.* 2005;19(11):1525-1527.
23. Bani D, Masini E, Bello MG, Bigazzi M, Sacchi TB. Relaxin protects against myocardial injury caused by ischemia and reperfusion in rat heart. *Am J Pathol.* 1998;152(5):1367-1376.
24. Hsu SY, Nakabayashi K, Nishi S, et al. Activation of orphan receptors by the hormone relaxin. *Science.* 2002;295(5555): 671-674.
25. Nistri S, Bani D. Relaxin receptors and nitric oxide synthases: search for the missing link. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1:5.
26. Zhang X, Ma X, Zhao M, et al. H2 and h3 relaxin inhibit high glucose-induced apoptosis in neonatal rat ventricular myocytes. *Biochimie.* 2014;108:59-67.
27. Boccalini G, Sassoli C, Formigli L, Bani D, Nistri S. Relaxin protects cardiac muscle cells from hypoxia/reoxygenation injury: involvement of the notch-1 pathway. *FASEB J.* 2015;29(1): 239-249.
28. Nistri S, Chiappini L, Sassoli C, Bani D. Relaxin inhibits lipopolysaccharide-induced adhesion of neutrophils to coronary endothelial cells by a nitric oxide-mediated mechanism. *FASEB J.* 2003;17(14):2109-2111.
29. Summers RJ. Recent progress in the understanding of relaxin family peptides and their receptors. *Br J Pharmacol* 174: 915-920, 2017.
30. Palomba S, de Wilde M, Falbo A, Koster M, La Sala G, Fauser B. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2015;21(5):575-592.
31. Metwally M, Preece R, Thomas J, Ledger W, Li T. A proteomic analysis of the endometrium in obese and overweight women with recurrent miscarriage: preliminary evidence for an endometrial defect. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2014;12(1):75.
32. Sim K, Dezarnaulds G, Denyer G, Skilton M, Caterson I. Weight loss improves reproductive outcomes in obese women undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial. *Clin Obes.* 2014;4(2):61-68.
33. World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet no 311. 2016.

Хайдаров М.Б., Сатвалдиева Э.А., Маматкулов И.Б., Бекназаров А.Б., Суюнов К.А.,
Жуманиязов Р.К.

АНАЛГОСЕДАЦИЯ ПРИ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ МАНИПУЛЯЦИЯХ НА ЖЕЛУДОЧНО - КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ У ДЕТЕЙ

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Эндоскопическая манипуляция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) стала важным методом оценки и лечения желудочно-кишечных заболеваний. Анестезиологи и другие специалисты использовали внутривенную (В/В) седацию и общую анестезию (ОА) для минимизации дискомфорта и обеспечения амнезии. Американское общество анестезиологов (ASA) опубликовало рекомендации по безопасному применению седативных средств во время эндоскопии желудочно-кишечного тракта [1,2]. Сознательная седация широко применяется в качестве первичной седации для детей, подвергающихся этим процедурам

[3]. Однако, независимо от используемого режима седации, общая частота немедленных нефатальных обратимых осложнений, связанных с гипоксией, при педиатрических эндоскопических процедурах желудочно-кишечного тракта составляет 2,3% [4]. Комитет по лекарствам Американской академии педиатрии и Объединенная комиссия по аккредитации организаций здравоохранения (JCAHO) опубликовали рекомендации по обеспечению безопасности и снижению рисков, связанных с седацией при педиатрических эндоскопических процедурах ЖКТ [5,6]. Дети часто становятся возбужденными и беспокойными, что