

Тачкова О.А., Артымук Н.В., Сухова Н.А.  
Кемеровский государственный медицинский университет,  
г. Кемерово, Россия

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ У БЕСПЛОДНЫХ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ПРИМЕНЕНИЕМ ОРЛИСТАТА

**Цель исследования** – оценить динамику антропометрических показателей, гормональных и метаболических показателей у бесплодных женщин репродуктивного возраста с ожирением при лечении орлистатом.

**Материалы и методы.** В исследование включены 30 бесплодных женщин репродуктивного возраста с ожирением. Всем пациенткам назначена гипокалорийная диета (1200 ккал) и орлистат в дозе 360 мг/сутки. Антропометрическое исследование, определение уровня метаболических и гормональных показателей проводилось до начала лечения и через 12 месяцев.

**Результаты исследования.** Снижение массы тела зарегистрировано у 18 пациенток (60 %) от 5 до 21 кг, в среднем на  $10,42 \pm 3,89$  кг, соответственно имело место снижение ИМТ с  $36,77 \pm 3,01$  до  $32,73 \pm 3,02$  ( $p < 0,001$ ). В результате проведенного лечения у пациенток статистически значимо снизился уровень гликемии натощак, показатель инсулинорезистентности, уровень ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, Ка, и статистически значимо повысился ХС-ЛПВП. После лечения ожирения выявлено статистически значимое снижение уровня ЛГ, ЛГ/ФСГ, ИРИ, Е<sub>1</sub> и, напротив, повышение уровня ФСГ. Кроме того, зарегистрировано практически 2-кратное увеличение уровня прогестерона ( $p = 0,020$ ). Частота нарушений менструального цикла снизилась с 66,7 % женщин до 16,6 % ( $p = 0,007$ ). Желанная беременность в течение года наступила у 1 пациентки.

**Заключение.** У бесплодных пациенток репродуктивного возраста с ожирением применение орлистата в сочетании с гипокалорийной диетой в течение 12 месяцев является эффективной опцией в восстановлении метаболических процессов, снижении массы тела и восстановлении менструальной и репродуктивной функции.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ожирение; репродуктивный возраст; бесплодие; орлистат.

Tachkova O.A., Artymuk N.V., Sukhova N.A.  
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

### EFFICIENCY OF OBESITY TREATMENT IN INFERTILE WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE USING ORLISTAT

**Objective** – to evaluate the dynamics of anthropometric indices, hormonal and metabolic indices in infertile women of reproductive age with obesity during the treatment with orlistat.

**Materials and methods.** The study included 30 infertile women of reproductive age with obesity. All patients were prescribed a low-calorie diet (1200 kcal) and orlistat at a dose of 360 mg/day. Anthropometric study, the determination of the hormonal and metabolic levels were carried out before the start of treatment and 12 months later.

**Results.** A decrease in body weight was registered in 18 (60 %) patients from 5 to 21 kg, on average, by  $10.42 \pm 3.89$  kg, respectively, there was a decrease in BMI from  $36.77 \pm 3.01$  to  $32.73 \pm 3.02$  ( $p < 0.001$ ). As a result of the treatment in patients, the level of fasting glucose, insulin resistance, the level of cholesterol, TG, cholesterol-LDL, Ca, and statistically significant increase in cholesterol-HDL cholesterol significantly decreased. After obesity treatment, a statistically significant decrease in the level of LH, LH / FSH, IRI, E<sub>1</sub> and, conversely, an increase in the level of FSH was detected. In addition, almost 2-fold increase in the level of progesterone was registered ( $p = 0.020$ ). The frequency of menstrual irregularities decreased from 66.7 % women to 16.6 % ( $p = 0.007$ ). Desired pregnancy within a year occurred in one patient.

**Conclusion.** In infertile patients of reproductive age with obesity, the use of orlistat in combination with a low-calorie diet for 12 months is an effective option in restoring metabolic processes, reducing body weight and restoring menstrual and reproductive function.

**KEY WORDS:** obesity; reproductive age; infertility; orlistat.

В настоящее время ожирение считается глобальной эпидемией, и ее последствия для смертности и заболеваемости у взрослых и детей приобретают все большее значение [1]. В настоящее время установлено, что наступление беременности с ИМТ более  $30 \text{ кг/м}^2$  занимает существенно больше времени, чем у женщин с нормальной массой тела [2, 3], а при ее наступлении ожирение является факто-

ром риска гестационного диабета, преэклампсии, преждевременного разрыва плодных оболочек, задержки роста плода, асфиксии, дистонии плечиков, кесарева сечения [4].

Доказанным фактом является то, что ожирение до и во время беременности способствует материнской смертности. Более чем половина всех материнских смертей в Великобритании произошли у пациенток с избытком массы тела или ожирением [5]. Так, в Кемеровской области частота ожирения у женщин, погибших во время беременности, родов и в послеродовом периоде, составила 47,7 %, а среди женщин, выживших при критических состояниях – 4 % [6].

Кроме того, ожирение является фактором риска внутриутробной гибели плода, асфиксии новорож-

#### Корреспонденцию адресовать:

АРТЫМУК Наталья Владимировна,  
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,  
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.  
Тел.: 8 (3842) 39-22-15.  
E-mail: artymuk@gmail.com

денного, ранней неонатальной смерти. У потомства женщин с ожирением выше частота некоторых пороков развития, макросомии, гипотрофии, детского церебрального паралича, эпилепсии, сниженного нервно-психического развития [5].

Исходя из вышеизложенного, снижение массы тела на этапе планирования беременности является закономерно необходимой опцией для решения вопросов фертильности, а также предупреждения неблагоприятных материнских и перинатальных исходов [2-6].

Возможными подходами к коррекции массы тела являются назначение гипокалорийной диеты, применение медикаментозных препаратов [7], а также, при морбидном ожирении, хирургическое лечение [8]. Одним из возможных подходов к снижению массы тела является назначение орлистата, который одобрен и широко применяется во многих странах мира, как с целью снижения веса при прегравидарной подготовке, так и для уменьшения кардиоваскулярных рисков при ожирении [9], и является единственным препаратом, одобренным для применения у подростков [10]. Орлистат действует путем обратимого ингибирования липаз желудка и поджелудочной железы, играет важную роль в переваривании пищевых жиров, расщепляя триглицериды на absorbируемые свободные жирные кислоты и моноглицериды. Орлистат ковалентно связывается с сериновыми радикалами активных липаз и инактивирует их, что предотвращает гидролиз триглицеридов и, таким образом, свободные жирные кислоты не absorbируются [11].

**Цель исследования** – оценить динамику антропометрических показателей, гормонального и метаболического статуса у бесплодных женщин репродуктивного возраста с ожирением при лечении орлистатом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: проспективное, наблюдательное. Исследования проводились на базе Городской клинической больницы № 3 им. М.А. Подгорбунского г. Кемерово (ГКБ № 3). Дизайн исследования утвержден Этическим комитетом Кемеровского государственного медицинского университета.

В исследование включены 30 пациенток. Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст (18-45 лет), наличие ожирения ( $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ), ановуляторного бесплодия. Критерии исключения: возраст менее 18 и старше 45 лет, установленные другие факторы бесплодия (трубный, мужской, иммунологический факторы),  $ИМТ < 30 \text{ кг/м}^2$ , органическое поражение гипоталамо-гипофизарной об-

ласти, надпочечников (по данным магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии). Всем пациенткам было назначено сбалансированное гипокалорийное питание (1200 ккал/сутки), а также терапия орлистатом в дозе 360 мг/сутки на 12 месяцев.

До и через 12 месяцев после исследования всем пациенткам проводился стандартный опрос с заполнением статистической карты, общеклиническое обследование, антропометрическое обследование: измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле:  $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ . Степень тяжести ожирения определяли в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1997). Характер распределения жира определяли путем подсчета соотношения ОТ/ОБ. При значениях  $ОТ/ОБ < 0,85$  ожирение расценивали как гиноидное (глютеофеморальное), при  $ОТ/ОБ > 0,85$  – как андроидное (абдоминальное). Определение сагиттального диаметра (СД) проводили в положении обследуемой на спине с помощью линейки, измеряя условный перпендикуляр от верхнего края туловища на уровне подвздошного гребня до поверхности, на которой лежала обследуемая (см).

Для расчета показателей объемов (в л) и массы тела (в кг) общей жировой ткани (ОЖТ), висцеральной (ВЖТ), подкожной жировой ткани (ПЖТ) использовали результаты антропометрических измерений:

Объем ОЖТ (л) =  $1,36 \times \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)} - 42,0$ ;

Объем ВЖТ (л) =  $0,731 \times \text{СД} - 11,5$ ;

Объем ПЖТ (л) =  $\text{объем ОЖТ} - \text{объем ВЖТ}$ ;

Масса ОЖТ (кг) =  $\text{объем ОЖТ} \times 0,923$ ;

Масса безжировой ткани (кг) =  $\text{масса тела (кг)} - \text{масса ОЖТ (кг)}$ .

Уровень гликемии в сыворотке капиллярной крови определялся глюкозооксидазным методом (или метод ферментных электродов) натошак после 12-ти часового голодания на анализаторе «ЭКСАН-Г». Общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) определяли на биохимическом многоканальном анализаторе «Express-550» после 16-ти часового голодания. Общий холестерин оценивали в реакциях расщепления и окисления (с использованием системы пероксидаза/фенол/н-аминоантипирина), триглицериды определяли после ферментативного гидролиза энзиматическим колориметрическим тестом, ХС-ЛПВП – методом преципитации. Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и коэффициент атерогенности (Ка) определяли расчетным методом по

### Сведения об авторах:

ТАЧКОВА Ольга Анатольевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: ol.an.t@yandex.ru

АРТЫМУК Наталья Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: artymuk@gmail.com

СУХОВА Наталья Александровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: krapivina.natalia@yandex.ru

Климову А.Н. Уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (ПРЛ), эстрогена (Е<sub>1</sub>), эстрадиола (Е<sub>2</sub>), дегидроэпиандростерона-сульфат (ДЭАС-с), тестостерона в сыворотке крови исследовался на 5-6 день менструального цикла, уровень прогестерона оценивался на 21-22 день менструального цикла. Содержание тиреотропного гормона (ТТГ), общего тироксина (Т<sub>4</sub> общ), тироксина свободной фракции (FT<sub>4</sub>), трийодтиронина (Т<sub>3</sub>), кортизола, лептина, иммунореактивного инсулина (ИРИ) определялось независимо от фаз менструального цикла. Гормональные исследования проводились методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов «Алкор Био», «Diagnostic system laboratories» (DSL) в соответствии с прилагаемыми к наборам инструкциями. Для оценки степени инсулинорезистентности использовалась малая математическая модель гомеостаза глюкозы (Homeostasis Model Assessment – НОМА) с определением показателя НОМА-R, косвенно отражающего степень чувствительности к инсулину и вычисляемого по формуле: НОМА-R = уровень гликемии натощак (ммоль/л) × уровень ИРИ натощак / 22,5.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Excel 2000», «Statistica 6.0». По каждому признаку в сравниваемых группах определяли среднюю арифметическую величину (М) и среднее квадратичное отклонение выборки (σ). Визуализацию распределения параметров в группах проводили с помощью соответствующих частотных гистограмм.

Проверку гипотезы о равенстве генеральных средних в двух сравниваемых группах проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок. При сравнении показателей в трех и более независимых группах применяли дисперсионный анализ (непараметрический метод Краскала-Уоллиса) с последующим попарным апостериорным сравнением групп. Для оценки значимости изменения признаков у больных в процессе лечения применяли W-критерий Вилкоксона для зависимых выборок. Сравнение генеральных долей (частот) проводили с помощью анализа таблиц сопряженности (по критерию  $\chi^2$ ). Исследование взаимосвязи между количественными признаками осуществляли при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). В качестве метода математического моделирования использовали кластерный анализ с целью поиска неизвестных закономерностей связи признаков. Значимость параметров при распределении случаев (наблюдений) по группам оценивали с помощью F-критерия Фишера.

Нулевую гипотезу во всех случаях отвергали при критическом уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациентки, включенные в исследование, завершили протокол лечения. Снижение массы тела зарегистрировано у 18 пациенток (60 %). Значения основных антропометрических показателей до и после лечения орлистатом представлено в таблице 1.

Так, до лечения средняя масса тела составила  $99,36 \pm 8,78$  кг, ИМТ –  $36,77 \pm 3,01$  кг/м<sup>2</sup>, ОТ –  $104,08 \pm 6,62$  см, а соотношение ОТ/ОБ –  $0,85 \pm 0,04$ . Все пациентки имели I-II степень ожирения, большинство из них (80 %) страдали гиноидным типом ожирения.

После проведенного лечения орлистатом у пациенток с ожирением отмечалось статистически значимое снижение массы тела ( $p < 0,001$ ) от 5 до 21 кг, в среднем на  $10,42 \pm 3,89$  кг, соответственно имело место снижение ИМТ с  $36,77 \pm 3,01$  до  $32,73 \pm 3,02$  ( $p < 0,001$ ), Vжт, Vпжт, Vожт ( $p < 0,001$ ), уменьшилась выраженность глuteофеморального типа ожирения ОТ/ОБ с  $0,85$  до  $0,83$  ( $p < 0,001$ ).

Показатели гормонального и метаболического статуса до и после лечения орлистатом и гипокалорийной диетой представлены в таблице 2.

**Таблица 1**  
**Изменение антропометрических показателей и показателей объемов и массы жировой ткани на фоне лечения орлистатом и гипокалорийной диеты**  
**Table 1**  
**Changes in anthropometric indicators and indicators of the volume and adipose tissue mass during treatment with orlistat and a low-calorie diet**

Показатель	До лечения	После лечения	p
Масса тела (кг)	$99,36 \pm 8,78$	$88,39 \pm 8,26$	$< 0,001$
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	$36,77 \pm 3,01$	$32,73 \pm 3,02$	$< 0,001$
ОТ (см)	$104,08 \pm 6,62$	$94,31 \pm 6,5$	$< 0,001$
ОБ (см)	$122,83 \pm 4,88$	$113,94 \pm 4,71$	$< 0,001$
ОТ/ОБ	$0,85 \pm 0,04$	$0,83 \pm 0,05$	$< 0,001$
СД (см)	$26,39 \pm 2,00$	$22,56 \pm 1,92$	$< 0,001$
Объем ОЖТ (л)	$39,90 \pm 5,86$	$31,16 \pm 5,85$	$< 0,001$
Объем ВЖТ (л)	$7,83 \pm 1,46$	$4,97 \pm 1,41$	$< 0,001$
Объем ПЖТ (л)	$32,11 \pm 4,90$	$26,22 \pm 4,86$	$< 0,001$
Масса ОЖТ (кг)	$36,83 \pm 5,40$	$28,77 \pm 5,40$	$< 0,001$
Масса безжировой ткани (кг)	$62,55 \pm 4,75$	$59,68 \pm 4,34$	$< 0,001$

### Information about authors:

TACHKOVA Olga Anatolyevna, candidate of medical sciences, docent, department of hospital therapy and clinical pharmacology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: ol.an.t@yandex.ru

ARTYMUК Natalya Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology named after prof. G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: artymuk@gmail.com

SUKHOVA Natalya Alexandrovna, candidate of medical sciences, docent, department of hospital therapy and clinical pharmacology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: krapivina.natalia@yandex.ru

Таблица 2  
Показатели гормонального и метаболического статуса  
у женщин репродуктивного возраста с ожирением  
на фоне лечения орлистом и гипокалорийной диеты

Table 2  
Indicators of hormonal and metabolic status in women of reproductive age  
with obesity during treatment with orlistat and a low-calorie diet

Показатель	До лечения	После лечения	P
ФСГ, МЕ/л	4,49 ± 1,59 (n = 13)	5,53 ± 1,64 (n = 13)	0,007
ЛГ, МЕ/л	6,56 ± 4,89 (n = 13)	4,77 ± 2,13 (n = 13)	0,048
ЛГ/ФСГ	1,40 ± 1,06 (n = 13)	1,10 ± 1,06 (n = 13)	0,049
ИРИ, мкЕД/мл	18,98 ± 8,86	13,54 ± 6,56	0,020
Лептин, нг/мл	69,82 ± 14,65	45,54 ± 13,27	< 0,001
E <sub>1</sub> , пмоль/л	885,39 ± 598,93	642,41 ± 402,16	0,049
E <sub>2</sub> , пмоль/л	105,00 ± 79,17 (n = 10)	74,40 ± 32,92 (n = 10)	0,022
Тестостерон, нмоль/л	1,81 ± 0,50 (n = 7)	1,70 ± 0,79 (n = 7)	0,496
Прогестерон, нмоль/л	13,69 ± 7,18 (n = 8)	23,50 ± 9,68 (n = 8)	0,020
Гликемия натощак, ммоль/л	4,92 ± 0,61	4,49 ± 0,52	0,005
Гликемия через 2 ч после нагрузки, ммоль/л	5,03 ± 1,24	4,93 ± 0,74	0,627
НОМА-R [ммоль/л] × [мкЕД/мл]	4,12 ± 2,08	2,64 ± 1,19	< 0,001
ХС, ммоль/л	5,51 ± 0,72	5,15 ± 0,74	0,003
ТГ, ммоль/л	1,87 ± 0,64	1,10 ± 0,36	< 0,001
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,18 ± 0,30	1,52 ± 0,38	0,011
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,54 ± 0,78	3,02 ± 0,67	0,004
Ка	3,96 ± 1,43	2,55 ± 0,96	0,002

Пациентки, включенные в исследование, характеризовались дислипидемией, преимущественно за счет гипертриглицеридемии, умеренными нарушениями углеводного обмена и инсулинорезистентностью (НОМА-R = 4,01 ± 3,20), наличием артериальной гипертензии легкой степени (58 %), гормональных нарушений, связанных с ожирением (умеренные гиперэстронемия, гиперэстрадиолемиа, гиперинсулинемия, повышение базального уровня ЛГ, индекса ЛГ/ФСГ, снижение содержания ФСГ и прогестерона), различными нарушениями менструального цикла (66 %).

В результате проведенного лечения у пациенток статистически значимо снизился уровень гликемии натощак (p = 0,005) и показатель инсулинорезистентности (p < 0,001). Отмечалась нормализация липидного спектра крови: снижение уровня ХС (p = 0,003), ТГ (p < 0,001), ХС-ЛПНП (p = 0,004), Ка (p = 0,002), и статистически значимое повышение ХС-ЛПВП (p = 0,011). В процессе лечения ожирения у женщин данной группы выявлено статистически значимое снижение уровня ЛГ (p = 0,048), ЛГ/ФСГ (p = 0,049), ИРИ (p = 0,020), лептина (p < 0,001), эстрогена (p = 0,049), E<sub>1</sub> (p = 0,022), повышение уровня ФСГ (p = 0,007). Кроме того, зарегистрировано практически 2-кратное увеличение уровня прогестерона (p = 0,020), что говорит о восстановлении овуляторного менструального цикла у большинства женщин. Частота нарушений менструального цикла снизилась с 12 женщин (66,7 %) до 3 (16,6 %) (p = 0,007). Желанная беременность в течение года наступила у 1 пациентки.

Ранее проведенные исследования также демонстрировали, что снижение массы тела, достигнутое как медикаментозным, так и хирургическим путем, спо-

собствует нормализации менструальной и репродуктивной функции [3, 5, 7].

Исследование Kujawska-Luczak M. (2018), проведенное в Польше у тучных пременопаузальных женщин, показало, что снижение массы тела, независимо от метода лечения ожирения (гипокалорийная диета, метформин или орлистат), способствует повышению уровня инсулиноподобного фактора роста, что приводит к улучшению инсулинорезистентности [12]. В Китае в настоящее время проводится многоцентровое плацебоконтролируемое исследование орлиста в рамках прекоцепционной подготовки пациенток к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ). Опубликованные предварительные данные свидетельствуют о высокой эффективности применения орлиста у этой категории женщин [13]. Кроме того, ранее проведенное исследование Sim K.A. (2014) показало значительные преимущества снижения веса перед планированием беременности в циклах ВРТ [14].

Таким образом, у бесплодных пациенток репродуктивного возраста с ожирением применение орлиста в сочетании с гипокалорийной диетой в течение 12 месяцев является эффективной опцией в восстановлении метаболических процессов, снижении массы тела и восстановлении менструальной и репродуктивной функции.

#### Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Morales Camacho WJ, Molina Diaz JM, Plata Ortiz S, Plata Ortiz JE, Morales Camacho MA, Calderon BP. Childhood obesity: etiology, comorbidities and treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019 Jul 12; e3203. doi: 10.1002/dmrr.3203.
2. Fertility problems: assessment and treatment. NICE, 2017.
3. Artyumuk NV, Krapivina NA, Tachkova OA. Nutritional behavior and reproductive problems of obese women. *Obstetrics and Gynecology.* 2010; (2): 34-37. Russian (Артымук Н.В., Крапивина Н.А., Тачкова О.А. Пищевое поведение и репродуктивные проблемы женщин с ожирением //Акушерство и гинекология. 2010. № 2. С. 34-37.)
4. Ryckman KK, Borowski KS, Parikh NI, Saftlas AF. Pregnancy Complications and the Risk of Metabolic Syndrome for the Offspring. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2013; 7(3): 217-223.
5. Artyumuk NV, Tachkova OA, Shurygin SN. The vicious reproductive circle of obesity: a review of the literature. *Doctor.Ru.* 2018; 10(154): 22-26. Russian (Артымук Н.В., Тачкова О.А., Шурыгин С.Н. Порочный репродуктивный круг ожирения: обзор литературы //Доктор.Ру. 2018. № 10(154). С. 22-26.)
6. Surina MN, Zelenina EM, Artyumuk NV. NEAR MISS and maternal mortality in the Kemerovo region. *Mother and Baby in Kuzbass.* 2013; (1): 3-7. Russian (Сурина М.Н., Зеленина Е.М., Артымук Н.В. NEAR MISS и материнская смертность в Кемеровской области //Мать и Дитя в Кузбассе. 2013. № 1. С. 3-7.)
7. Artyumuk NV, Kondratieva TA, Tachkova OA. Principles of treatment of patients with infertility and insufficiency of the luteal phase of the menstrual cycle. *Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2009; 8(4): 31-35. Russian (Артымук Н.В., Кондратьева Т.А., Тачкова О.А. Принципы терапии пациенток с бесплодием и недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009. Т. 8, № 4. С. 31-35.)
8. Tachkova OA, Artyumuk NV, Suturina LV. The case of pregnancy and childbirth after the surgical treatment of obesity. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2018; 3(3): 97-100. Russian (Тачкова О.А., Артымук Н.В., Сутурина Л.В. Случай беременности и родов после хирургического лечения ожирения //Фундаментальная и клиническая медицина. 2018. Т. 3, № 3. С. 97-100.)
9. Cohen JB, Gadde KM. Weight Loss Medications in the Treatment of Obesity and Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2019; 21(2): 16. doi: 10.1007/s11906-019-0915-1.
10. Paccosi S, Cresci B, Pala L, Rotella CM, Parenti A. Obesity therapy: how and why? *Curr Med Chem.* 2019 Jan 24. doi: 10.2174/0929867326666190124121725.
11. Bansal AB, Al Khalili Y. Orlistat. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 May 25.
12. Kujawska-Luczak M, Szulinska M, Skrypnik D, Musialik K, Swora-Cwynar E, Kregielska-Narozna M et al. The influence of orlistat, metformin and diet on serum levels of insulin-like growth factor-1 in obese women with and without insulin resistance. *J Physiol Pharmacol.* 2018 Oct; 69(5). doi: 10.26402/jpp.2018.5.08. Epub 2019 Jan 21.
13. Li J, Wang Z, Wei D, Liu H, Zhang J, Wang J et al. Effect of preconceptional orlistat treatment on in-vitro fertilization outcome in overweight/obese women: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2018; 19(1): 391. doi: 10.1186/s13063-018-2780-7.
14. Sim KA, Partridge SR, Sainsbury A. Does weight loss in overweight or obese women improve fertility treatment outcomes? A systematic review. *Obes Rev.* 2014; 15: 839-850.

\* \* \*