



<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.657>

Роль агонистов глюкагоноподобного пептида-1 в коррекции иммунных и метаболических расстройств у женщин с нарушением репродуктивной функции

Н.Д. Кожухов¹, А.Р. Карпова², А.А. Садретдинова², Д.Г. Кодоева³, А.С. Карданова¹,
А.С. Прошина⁴, А.С. Авбакирова⁵, Д.Р. Киличев⁶, И.Ш. Метов⁶, Л.М. Магомедов⁶,
Д.К. Гацаев⁶, М.Э. Балабанова⁷, Х.Б. Муталиева⁷, З.М. Алибекова⁷

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения
Российской Федерации; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, д. 4;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, д. 3;

³ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени
М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 283003
Донецкая народная республика, Донецк, проспект Ильича, д. 16;

⁴ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени
Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, д. 10;

⁵ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации; Россия, 414000 Астрахань, ул. Бакинская, д. 121;

⁶ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени
В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 410012 Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112;

⁷ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации; Россия, 355017 Ставрополь, ул. Мира, д. 310

Для контактов: Николай Дмитриевич Кожухов, e-mail: nikolaikozhukhov99@gmail.com

Резюме

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АрГПП-1) обладают выраженными метаболическими и иммуномодулирующими свойствами, что делает их перспективными

Мы предоставляем данную авторскую версию для обеспечения раннего доступа к статье. Эта рукопись была принята к публикации и прошла процесс рецензирования, но не прошла процесс редактирования, верстки, присвоения порядковой нумерации и корректуры, что может привести к различиям между данной версией и окончательно отредактированной версией статьи.

We are providing this an author-produced version to give early visibility of the article. This manuscript has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the final typeset and edited version of the article.

средствами для коррекции репродуктивных нарушений у женщин с ожирением. Снижение массы тела, повышение чувствительности к инсулину, нормализация андрогенного профиля и восстановление овуляторной функции особенно актуальны при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) и необъяснимом бесплодии. На уровне иммунной регуляции АрГПП-1 способствуют снижению экспрессии провоспалительных цитокинов, увеличению доли регуляторных Т-клеток (англ. regulatory T cells, Treg) и восстановлению баланса Th17 (англ. T helper 17 cells; Т-хелперы 17)/Treg, тем самым улучшая рецептивность эндометрия и условия для успешной имплантации. Установлена тесная связь между ожирением, инсулинорезистентностью и хроническим воспалением, которые совместно способствуют снижению фертильности и повышению риска привычного выкидыша. АрГПП-1 воздействуют на ключевые патогенетические звенья этих состояний, выходя за рамки сахароснижающей терапии. Кроме того, наблюдается их потенциал в снижении частоты иммунозависимых репродуктивных потерь. Несмотря на высокую эффективность до наступления беременности, применение АрГПП-1 в гестационный период остается ограниченным из-за потенциальной эмбриотоксичности. Отсутствие масштабных рандомизированных клинических исследований в репродуктивной когорте сдерживает широкую интеграцию этих препаратов в клинические протоколы. Перспективным направлением остается включение АрГПП-1 в схемы прегравидарной подготовки у женщин с ожирением, СПКЯ и иммунным дисбалансом.

Ключевые слова: агонисты глюкагоноподобного пептида-1, АрГПП-1, бесплодие, ожирение, синдром поликистозных яичников, СПКЯ, иммунная дисрегуляция, воспаление, имплантация

Для цитирования: Кожухов Н.Д., Карпова А.Р., Садретдинова А.А., Кодоева Д.Г., Карданова А.С., Прошина А.С., Авбакирова А.С., Киличев Д.Р., Метов И.Ш., Магомедов Л.М., Гацаев Д.К., Балабанова М.Э., Муталиева Х.Б., Алибекова З.М. Роль агонистов глюкагоноподобного пептида-1 в коррекции иммунных и метаболических расстройств у женщин с нарушением репродуктивной функции. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;[принятая рукопись]. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.657>.

The role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the correction of immune and metabolic disorders in women with reproductive dysfunction

Nikolai D. Kozhukhov¹, Aelita R. Karpova², Alsu A. Sadretdinova², Diana G. Kodoeva³, Amina S. Kardanova¹, Angelina S. Proshina⁴, Albina S. Avbakirova⁵, Dzhamal R. Kilichev⁶, Islam Sh. Metov⁶, Lukmankhakim M. Magomedov⁶, Dzhamal K. Gatsaev⁶, Maria E. Balabanova⁷,

Khadi B. Mutalieva⁷, Zaira M. Alibekova⁷

¹Russian University of Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation;

4 Dolgorukovskaya Str., Moscow 127006, Russia

²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;

3 Lenin Str., Ufa 450008, Russia;

³M. Gorky Donetsk National Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;

16 Ilyich Avenue, Donetsk, Donetsk People's Republic 283003, Russia;

⁴Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;

10 Studentskaya Str., Voronezh 394036, Russia;

⁵Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;

121 Bakinskaya Str., Astrakhan 414000, Russia;

⁶Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;

112 Bolshaya Kazachya Str., Saratov 410012, Russia;

⁷Stavropol State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;

310 Mira Str., Stavropol 355017 Russia

Corresponding author: Nikolai D. Kozhikhov, e-mail: nikolaikozhukhov99@gmail.com

Abstract

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) exert prominent metabolic and immunomodulatory properties that make them promising agents for the correction of reproductive disorders in obese women. Weight loss, increased insulin sensitivity, normalization of androgen profiles, and restoration of ovulatory function are primarily relevant in polycystic ovary syndrome (PCOS) and unexplained infertility. At the level of immune regulation, GLP-1RAs contribute to downregulated pro-inflammatory cytokine expression, increased percentage of regulatory T cells (Treg), and recovered Th17 (T helper 17 cells)/Treg balance, thereby improving endometrial receptivity and conditions for successful implantation. A close association has been established between obesity, insulin resistance, and chronic inflammation collectively contributing to reduced fertility and increased risk of recurrent miscarriage. GLP-1RAs target key pathogenic mechanisms underlying these conditions, extending beyond their glucose-lowering effects. Furthermore, their potential in decreasing the incidence of immune-related reproductive losses has been observed. Despite high efficacy before pregnancy, the use of GLP-1RAs during gestation remains limited due to potential embryotoxicity. The lack of large-scale randomized clinical trials in reproductive cohorts restrains the broad integration of these agents into clinical protocols. A promising direction is introduction of GLP-1RAs in preconception preparation regimens for women with obesity, PCOS, and immune imbalance.

Keywords: glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RAs, infertility, obesity, polycystic ovary syndrome, PCOS, immune dysregulation, inflammation, implantation

For citation: Kozhukhov N.D., Karpova A.R., Sadretdinova A.A., Kodoeva D.G., Kardanova A.S., Proshina A.S., Avbakirova A.S., Kilichev D.R., Metov I.Sh., Magomedov L.M., Gatsaev D.K., Balabanova M.E., Mutaliev Kh.B., Alibekova Z.M. The role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the correction of immune and metabolic disorders in women with reproductive dysfunction. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;[accepted manuscript]. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.657>.

Основные моменты	Highlights
Что уже известно об этой теме?	What is already known about this subject?
Ожирение и инсулинорезистентность рассматриваются как ключевые факторы, снижающие фертильность, нарушающие овуляцию, имплантацию и повышающие риск ранних репродуктивных потерь. Эти состояния особенно часто встречаются при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ).	Obesity and insulin resistance are recognized as key factors that reduce fertility, disrupt ovulation and implantation, and increase the risk of early reproductive loss. These conditions are especially prevalent in women with polycystic ovary syndrome (PCOS).
Иммунные нарушения, включая активацию НК-клеток, преобладание Th1/Th17-ответа и дефицит Трег-клеток, способствуют нарушению иммунной толерантности и воспалению в эндометрии, что ассоциировано с бесплодием и привычным выкидышем.	Immune disturbances, including activation of NK cells, predominance of Th1/Th17 response, and Treg cell deficiency, contribute to impaired immune tolerance and endometrial inflammation, which is associated with infertility and recurrent miscarriage.
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АргППП-1) доказали свою эффективность в терапии сахарного диабета 2-го типа и ожирения. Их плеiotропные эффекты включают снижение массы тела, улучшение инсулиновой чувствительности и снижение уровня провоспалительных цитокинов.	Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) have demonstrated efficacy in the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity exerting pleiotropic effects such as body weight reduction, improved insulin sensitivity, and decreased level of pro-inflammatory cytokines.
Что нового дает статья?	What are the new findings?
АргППП-1 снижают провоспалительную активность и нормализуют иммунный баланс в эндометрии, способствуя улучшению условий для имплантации.	GLP-1RAs reduce pro-inflammatory activity and restore immune balance in the endometrium, facilitating more favorable conditions for implantation.
Иммуномодулирующее действие АргППП-1 включает усиление активности Трег-клеток, снижение экспрессии Th1/Th17 и оптимизацию макрофагальной поляризации.	GLP-1RAs immunomodulatory effects include potentiated Treg cell activity, decreased Th1/Th17 expression, and optimized macrophage polarization
АргППП-1 рассматриваются как перспективный компонент прегравидарной подготовки у женщин с ожирением, СПКЯ и иммунозависимыми репродуктивными нарушениями.	GLP-1RAs are considered a promising component of preconception therapy in women with obesity, PCOS, and immune-mediated reproductive disorders.
Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?	How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?
Применение АргППП-1 может расширить терапевтические подходы к лечению бесплодия и привычного выкидыша у женщин с метаболическими и иммунными нарушениями.	GLP-1RAs use may expand therapeutic strategies for treating infertility and recurrent pregnancy loss in women with metabolic and immune disturbances.
Включение этих препаратов в программы предгравидарной подготовки позволяет	Incorporating such agents into preconception preparation programs allows for simultaneous

одновременно воздействовать на массу тела, инсулинорезистентность и воспалительный фон.	targeting of body weight, insulin resistance, and inflammatory status.
Междисциплинарный подход с участием репродуктологов, эндокринологов и иммунологов повышает эффективность терапии и индивидуализацию лечения.	A multidisciplinary approach involving reproductive specialists, endocrinologists, and immunologists elevates treatment effectiveness and supports individualized care.

Введение / Introduction

Современные представления о бесплодии определяют его как неспособность добиться беременности после регулярных незащищенных половых актов на протяжении 12 или более месяцев [1]. Привычным выкидышем (ПВ) Российские клинические рекомендации называют наличие у женщины 2 и более клинических потерь беременности в сроки до 22 недель [2]. Несмотря на различия в клинической картине, бесплодие и ПВ во многом пересекаются по спектру патогенетических механизмов и факторов риска [3]. Актуальность данной проблемы подчеркивается ростом их распространенности: по последним оценкам, бесплодие затрагивает до 17,5 % взрослого населения репродуктивного возраста [1], в то время как распространенность ПВ среди женщин с двумя и более беременностями в анамнезе составляет от 0,8 до 1,4 % [2].

Одним из ключевых детерминантов нарушений фертильности в последние десятилетия признано ожирение. Его негативное влияние на репродуктивное здоровье реализуется через нарушение метаболических, гормональных и иммунных регуляторных осей [4]. К числу дополнительных отягощающих факторов относятся тенденция к отложенному материнству, неблагоприятное воздействие факторов окружающей среды, хронический стресс и низкий уровень физической активности [1, 5].

Особое внимание в последнее время уделяется иммунологическим механизмам репродуктивных нарушений, особенно в контексте идиопатического бесплодия и ПВ. Патогенетическая роль иммунных нарушений включает формирование аутоантител, неадекватную регуляцию врожденного и адаптивного иммунитета, а также системное воспаление, что может нарушать процессы имплантации и раннего развития плаценты [6]. В качестве клинически значимых состояний, ассоциированных с репродуктивными осложнениями, рассматриваются антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка и аутоиммунные тиреопатии, патогенез которых связан с нарушением инвазии трофобласта, аномальной васкулогенной перестройкой спиральных артерий и избыточной провоспалительной активностью [7, 8].

Многочисленные исследования подтверждают, что снижение массы тела у женщин с избыточным весом оказывает благоприятное влияние на овуляторную функцию, гормональный гомеостаз и вероятность наступления и сохранения беременности [9].

Комплексная программа редукции массы тела включает нутритивную коррекцию, повышение физической активности, психоповеденческую поддержку, а в ряде случаев – фармакологическое или хирургическое вмешательство.

Наибольший интерес в настоящее время вызывают фармакологические средства из группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АрГПП-1), изначально разработанные для терапии сахарного диабета 2-го типа (СД-2). Эти препараты демонстрируют способность эффективно снижать массу тела за счет угнетения аппетита, замедления желудочного опорожнения и модуляции центральных механизмов насыщения [10].

Применение АрГПП-1 при ожирении без сопутствующего СД-2 получило одобрение как в международных, так и в национальных рекомендациях [11]. Это расширяет возможности персонализированной терапии ожирения, особенно в популяции женщин с репродуктивными нарушениями. Помимо редукции массы тела, доказаны дополнительные метаболические и иммуномодулирующие эффекты АрГПП-1, включая повышение инсулиновой чувствительности, снижение провоспалительных цитокинов и оптимизацию микроокружения эндометрия [11].

Для женщин с ожирением и бесплодием или ПВ терапия АрГПП-1 может способствовать нормализации овуляции, снижению активности клеток – естественных киллеров (англ. natural killer cells, NK cells), регуляции секреции адипокинов и восстановлению иммунной толерантности на границе мать–плод, что повышает вероятность успешной имплантации и гестации [12].

Применение АрГПП-1 в составе комплексной терапии репродуктивных нарушений, особенно у женщин с метаболическими нарушениями и иммунологическими отклонениями, имеет патогенетическое обоснование и высокую клиническую значимость.

Бесплодие и привычный выкидыш у женщин с ожирением /

Infertility and habitual miscarriage in obese women

Современные клинко-эпидемиологические данные демонстрируют устойчивую связь между избыточной массой тела и увеличением риска бесплодия и ПВ вне зависимости от наличия сопутствующих эндокринных нарушений, включая синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [13, 14].

Установлено, что при ожирении нарушается нейроэндокринная регуляция репродуктивной оси: происходит повышение уровней лептина, резистина, висфатина, провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor-alpha, TNF- α) и интерлейкинов (англ. interleukin, IL) IL-6 и IL-1 β при одновременном

снижении уровня адипонектина, что приводит к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, овуляторным нарушениям и снижению качества ооцитов [9, 13]. Инсулинорезистентность, часто сопутствующая ожирению и особенно выраженная при СПКЯ, в сочетании с гиперандрогенией, ановуляцией и хроническим субклиническим воспалением нарушает фолликулогенез, снижает рецептивность эндометрия и создает условия для нарушений имплантации и плацентации [14, 15].

Синдром поликистозных яичников, будучи одной из наиболее частых причин женского бесплодия, тесно связан как с ожирением, так и с повышенной частотой ранних репродуктивных потерь [15]. Кроме того, у женщин с СПКЯ выявляются признаки нарушенной иммунной толерантности и активации провоспалительных звеньев иммунного ответа, что дополнительно усугубляет репродуктивную дисфункцию [16].

Иммунная дисрегуляция, характерная для ожирения, проявляется смещением в сторону Th1/Th17-опосредованного ответа, активацией цитотоксических NK-клеток и дисфункцией регуляторных Т-клеток (англ. regulatory T cells, Treg) [14]. Эти иммунные нарушения снижают вероятность успешной имплантации и поддержки ранней беременности, нарушая молекулярные механизмы взаимодействия между трофобластом и материнским эндометрием. Повышение экспрессии провоспалительных цитокинов в эндометрии оказывает неблагоприятное влияние на экспрессию рецепторов половых гормонов и молекул клеточной адгезии, снижая его рецептивность [9].

Особое значение имеет нарушенный баланс между субпопуляциями Т-хелперов: преобладание Th1 и Th17 приводит к избыточной продукции интерферона гамма (англ. interferon gamma, IFN- γ) и TNF- α , усугубляя воспалительную реакцию в зоне имплантации и нарушая формирование иммунной толерантности [17, 18]. Активация маточных естественных киллеров (англ. uterine natural killer cells, uNK), играющих ключевую роль в ремоделировании спиральных артерий и инвазии трофобласта, при этом может носить патологический характер, вызывая разрушение тканей имплантационного ложа и способствуя потере беременности [7, 8].

Регуляторные Т-клетки обеспечивают критически важную функцию иммунологической толерантности к плоду [19, 20]. Недостаточная их активация или количественный дефицит ведут к нарушению механизмов аллотолерантности, повышая риск иммуноопосредованной потери беременности [21]. Аутоиммунные заболевания, такие как антифосфолипидный синдром и аутоиммунные тиреопатии, также значительно повышают вероятность бесплодия и ПВ за счет тромбофилических и провоспалительных эффектов, а также нарушения плацентационного взаимодействия [7, 8].

Ключевую роль в формировании иммунной среды играют тканевые макрофаги. Они подразделяются на 2 фенотипа: провоспалительные M1 и противовоспалительные M2. Дисбаланс между этими популяциями, особенно преобладание M1-фенотипа в эндометрии, может приводить к усилению воспалительной реакции, нарушению трофобластической инвазии и неудачной имплантации [20–22]. Считается, что модуляция поляризации макрофагов в сторону M2 может быть перспективной терапевтической стратегией при иммунозависимых формах бесплодия и ПВ.

Между метаболическими и иммунологическими механизмами прослеживается тесная взаимосвязь. Инсулинорезистентность способствует хронизации воспалительного процесса, усиливая активность Th1/Th17 и нарушая функциональный баланс между макрофагами M1 и M2, а также между активными NK-клетками и Treg [14]. Окислительный стресс, индуцируемый метаболическими нарушениями, дополнительно активирует врожденные звенья иммунитета, замыкая порочный круг репродуктивной недостаточности. На **рисунке 1** изображены патогенетические аспекты репродуктивных нарушений у женщин с ожирением.

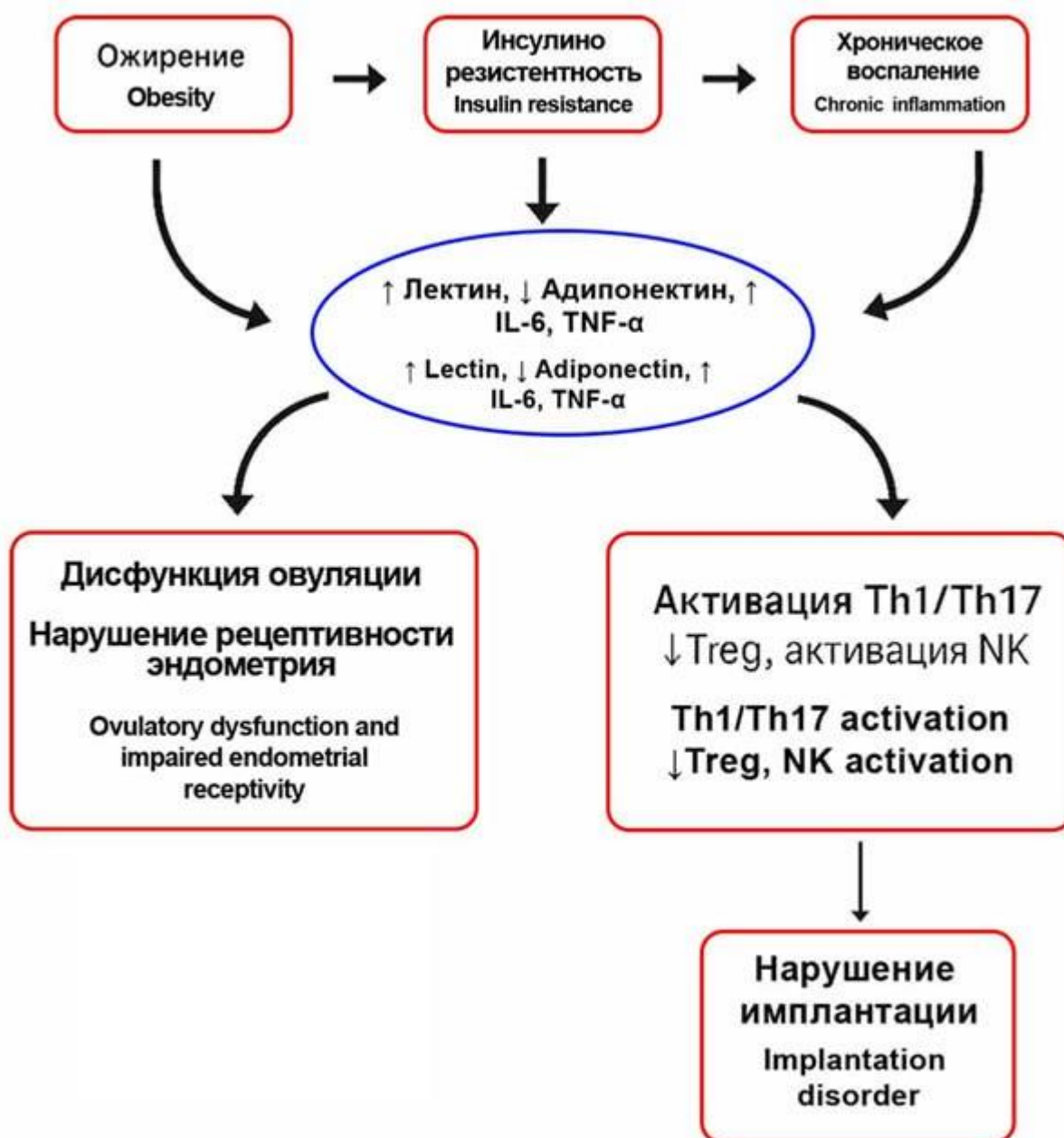


Рисунок 1. Патогенез репродуктивных нарушений у женщин с ожирением [рисунок авторов].

Примечание: IL-6 – интерлейкин 6; TNF- α – фактор некроза опухоли альфа; NK – естественные киллеры; Th – Т-хелперы; Treg – регуляторные Т-клетки.

Figure 1. Pathogenesis of reproductive disorders in women with obesity [drawn by authors].

Note: IL-6 – interleukin 6; TNF- α – tumor necrosis factor alpha; NK – natural killer cells; Th – T helper cells; Treg – regulatory T cells.

В этой связи значительный интерес представляет применение АрГПП-1 – препаратов, способных оказывать комплексное воздействие как на метаболические, так и на иммунные нарушения. Помимо выраженного снижения массы тела и повышения инсулиновой чувствительности, АрГПП-1 обладают иммуномодулирующими свойствами: они

способствуют снижению продукции провоспалительных цитокинов, модуляции активности NK-клеток, восстановлению баланса между Treg и Th17, а также оптимизации рецептивности эндометрия [12, 14].

АрГПП-1 представляют собой патогенетически обоснованную и клинически перспективную терапевтическую опцию при лечении бесплодия и ПВ, ассоциированных с ожирением.

Агонисты рецепторов ГПП-1 в метаболической и репродуктивной медицине: механизмы действия и ограничения применения в гестационный период / GLP-1 receptor agonists in metabolic and reproductive medicine: mechanisms of action and use limitations during pregnancy

АрГПП-1 представляют собой класс инкретиновых препаратов с доказанной клинической эффективностью в управлении гипергликемией и избыточной массой тела. Их терапевтический потенциал обусловлен способностью модулировать центральные и периферические регуляторные механизмы, включая стимуляцию секреции инсулина β -клетками, ингибирование глюкагоногенеза, снижение моторики желудка и регуляцию пищевого поведения через гипоталамус [23–25].

Высокий уровень экспрессии рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в различных тканях, включая поджелудочную железу, центральную нервную систему, сердечно-сосудистую и иммунную системы, определяет широкий спектр плеiotропных эффектов, включая кардиометаболическую протекцию, улучшение липидного профиля и снижение воспалительного фона [23, 26]. Современные препараты данной группы варьируются по длительности действия и путям введения, включая инъекционные формы с различной кратностью применения и недавно одобренные пероральные формы [11].

Перспективным направлением развития АрГПП-1 стало создание мультиагонистов, сочетающих свойства нескольких инкретинов, что позволяет потенцировать метаболические эффекты. Среди них – двойные агонисты ГПП-1/ГИП (гастроингибирующий пептид) (тирзепатид), ГПП-1/глюкагон (маздутид), а также тройной агонист ГПП-1/ГИП/глюкагон (ретатрутид), демонстрирующие преимущества по снижению массы тела и улучшению гликемического контроля [11].

Профиль безопасности АрГПП-1 в общей популяции оценивается как благоприятный. Наиболее частыми побочными реакциями являются транзиторные гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, диарея), преимущественно на старте терапии. Риск гипогликемии

остается низким при монотерапии, однако увеличивается при комбинировании с препаратами, стимулирующими инсулиновую секрецию [27].

Особую настороженность вызывает использование АрГПП-1 в условиях беременности. Препараты этой группы способны преодолевать плацентарный барьер, что продемонстрировано в доклинических исследованиях на животных моделях, где отмечались нарушения эмбриогенеза, задержка роста и повышенный риск выкидыша при использовании высоких доз [28]. Хотя данные о влиянии на человека ограничены, наблюдательные исследования указывают на отсутствие значимого увеличения частоты врожденных аномалий; однако сообщается о росте числа случаев самопроизвольного аборта при сравнении с традиционной инсулинотерапией (отношение рисков (ОР) с поправкой = 3,89; 95% доверительный интервал (ДИ) = 1,48–10,2; $p = 0,01$) [29].

Согласно современным клиническим руководствам, применение АрГПП-1 в период беременности не рекомендуется. Препараты должны быть отменены при подтверждении гестации, а последующая терапевтическая стратегия должна быть скорректирована индивидуально с учетом профиля безопасности [30].

Проблема применения АрГПП-1 в период лактации остается открытой. Имеющиеся экспериментальные данные демонстрируют экскрецию активных соединений в грудное молоко у животных, однако их значение для человека не определено [28]. Первые клинические наблюдения за женщинами, продолжавшими терапию семаглутидом в лактационный период, не выявили наличия препарата в молоке и не зафиксировали серьезных нежелательных эффектов у новорожденных, за исключением единичных эпизодов снижения аппетита и функциональной диареи [31].

Несмотря на высокую эффективность и многообразие метаболических эффектов, использование АрГПП-1 у женщин детородного возраста требует строго индивидуализированного подхода. В условиях беременности и лактации необходима тщательная оценка соотношения потенциальной пользы и рисков, а также дальнейшее накопление клинических данных.

Снижение массы тела как стратегический инструмент в преодолении репродуктивных нарушений у женщин с ожирением / Weight loss as a strategic tool for overcoming reproductive disorders in women with obesity

Учитывая ключевую роль возраста в прогнозе репродуктивной функции, задержка в снижении массы тела способна привести к утрате окна фертильности, что особенно актуально для женщин старшей возрастной группы [32–34].

Оптимизация массы тела реализуется посредством ступенчатой стратегии, включающей модификацию образа жизни, медикаментозную терапию и, при наличии показаний, хирургические вмешательства [35]. Коррекция питания и повышение уровня физической активности остаются основой лечения. Однако при отсутствии выраженной динамики рассматривается назначение фармакологических агентов, направленных на снижение аппетита, усиление насыщения и модуляцию энергетического обмена. При выраженном ожирении и наличии сопутствующих метаболических расстройств может быть обосновано применение бариатрических операций, которые обеспечивают наибольшую степень и устойчивость снижения веса [35].

Интенсивные программы по изменению образа жизни позволяют добиться снижения массы тела на 5–10 % в течение 12–24 месяцев, однако у 25–30 % пациентов в течение 2 лет наблюдается возврат к исходным значениям [35]. По данным рандомизированных клинических испытаний, АрГПП-1 демонстрируют наивысшую фармакологическую эффективность. Лираглутид обеспечивает дополнительную потерю массы тела на 4,35 % по сравнению с плацебо, семаглутид – на 11,5 %, а при увеличении дозы – до 15–20 % [36, 37]. Еще более выраженный эффект показал тирзепатид, двойной агонист ГПП-1 и ГИП-рецепторов, вызывающий снижение массы тела до 21 % за 72 недели [38].

Среди прочих препаратов, применяемых при ожирении, орлистат обеспечивает снижение массы тела в среднем на 4 %, налтрексон/бупропион – на 4,4 %, а комбинация фентермин/топирамат – на 7,5 % [35]. Хирургические методы (рукавная резекция желудка, гастрощунтирование по Ру) приводят к снижению массы тела на 25–30 % за первый год. Эндоскопические методики (интрагастральные баллоны, гастропластика) дают более умеренные результаты – на уровне 10–13 % за 6 месяцев [35].

Снижение массы тела у женщин с ожирением сопровождается улучшением репродуктивных параметров, особенно при СПКЯ: повышается чувствительность к инсулину, нормализуются андрогенный статус и овуляторная функция, восстанавливается регулярность менструального цикла [39]. У пациенток с необъясненным бесплодием снижение индекса массы тела (ИМТ) ассоциировано с повышением качества ооцитов и улучшением рецептивности эндометрия, что повышает частоту наступления спонтанной беременности и эффективность вспомогательных репродуктивных технологий [9]. У женщин с ПВ снижение массы тела связано с улучшением гликемического контроля, уменьшением воспалительной активности и коррекцией иммунного ответа, создавая условия для успешной имплантации [14].

Метаанализ D. Ruiz-González с соавт. подтвердил, что комбинация модификации образа жизни с фармакотерапией приводит к наибольшей эффективности. Средняя разница

ИМТ между группами составила 2,61 кг/м²; частота овуляции была выше в 4,8 раза, а при сочетании с овариальной стимуляцией – в 7,15 раза [40]. Также выявлено достоверное снижение уровня общего тестостерона (стандартизованная разность средних (CPC) = 2,91) и индекса свободных андрогенов.

АрГПП-1 демонстрируют выраженное терапевтическое преимущество у женщин с СПКЯ и ИМТ > 25 кг/м². В рандомизированных исследованиях зафиксировано уменьшение окружности талии (разница средних (PC) = 5,16 см), ИМТ (PC = 2,42), содержания триглицеридов (PC = 0,20 ммоль/л) и тестостерона (PC = 1,33 нмоль/л) [41]. По сравнению с метформином, АрГПП-1 обеспечивают более выраженное снижение массы тела (взвешенная разность средних (BPC) = 2,61 кг) и окружности талии (BPC = 3,46 см) [42]. Эти эффекты особенно важны при наличии абдоминального ожирения, утяжеляющего течение СПКЯ. При комбинированной терапии АрГПП-1 и метформином отмечается дополнительное улучшение гликемических и липидных показателей [42].

Несмотря на достигнутый прогресс, остается нерешенным вопрос влияния прегравидарного снижения массы тела на исходы беременности. В исследовании А.Е. Caldwell с соавт. было установлено, что такие меры повышают вероятность зачатия, но не оказывают статистически значимого влияния на частоту выкидышей или живорождений [32]. Метаанализ А. Ноек с соавт. также не продемонстрировал достоверного снижения риска ПВ, несмотря на положительное влияние на фертильность [43].

В совокупности, интеграция модификации образа жизни и фармакотерапии, включая применение АрГПП-1, в алгоритмы терапии женщин с ожирением и нарушениями фертильности представляет собой эффективную стратегию. Однако для окончательной оценки вклада этих подходов в снижение частоты ПВ и обеспечения долгосрочной безопасности необходимы дальнейшие исследования с участием репродуктивной популяции.

Иммунометаболическая модуляция с помощью АрГПП-1: новые перспективы в лечении бесплодия и ПВ / Immunometabolic modulation with GLP-1 receptor agonists: new perspectives in treatment of infertility and recurrent pregnancy loss

АрГПП-1 могут применяться при заболеваниях, сопровождающихся хроническим воспалением, в том числе репродуктивных нарушений, ассоциированных с иммунной дисрегуляцией [12].

На уровне врожденного иммунитета АрГПП-1 способны модулировать активность макрофагов, способствуя поляризации в сторону М2-фенотипа, обладающего противовоспалительным потенциалом, одновременно подавляя провоспалительный М1-

профиль. Этот эффект реализуется посредством активации сигнальных каскадов PKA/STAT3 (англ. protein kinase A/signal transducer and activator of transcription 3; протеинкиназа A/сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 3) и торможения путей MAPK/NF-κB (англ. mitogen-activated protein kinase/nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated Bcells; митоген-активируемая протеинкиназа/ядерный фактор каппа-В), что приводит к снижению продукции цитокинов, таких как IL-4, IL-8 и IL-13 [44]. Одновременно отмечается угнетение активности нейтрофилов и эозинофилов, что дополнительно ограничивает уровень тканевого воспаления.

Модуляция адаптивного иммунного ответа проявляется в снижении продукции IFN-γ и IL-4 инвариантными натуральными киллерами Т-клеточного типа (англ. natural killer T cells, NKT) и увеличении популяции Treg, поддерживающих иммунную толерантность. Один из важных эффектов АрГПП-1 – восстановление баланса Th17/Treg, который нарушается при иммунно-опосредованной потере беременности [12].

Имуносупрессивные и протективные эффекты АрГПП-1 подтверждены в ряде клинических моделей: при СД-2 они уменьшают воспаление слизистой оболочки кишечника [45, 46]; в кардиологической практике снижают оксидативный стресс и улучшают эндотелиальную функцию [48]; в ревматологии отмечены перспективы применения при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях [49]. Потенциальные онкопротективные эффекты этих препаратов исследуются при раке предстательной и молочной железы, хотя клиническая база пока ограничена [50, 51]. В пульмонологии отмечено уменьшение воспаления дыхательных путей и торможение ремоделирования бронхов у пациентов с ожирением и бронхиальной астмой [52].

В аспекте репродуктивной медицины особое значение имеет способность АрГПП-1 снижать продукцию провоспалительных цитокинов, улучшать микроциркуляцию в эндометрии и способствовать восстановлению васкуляризации, создавая благоприятные условия для имплантации эмбриона. Также важна их способность повышать функциональную активность Treg и снижать экспрессию IFN-γ эффекторными Т-клетками, что может иметь ключевое значение при иммунозависимых формах бесплодия и ПВ [12].

Иммунная коррекция при ПВ и бесплодии уже находит применение в клинической практике: используются иммуноглобулины, анти-TNF препараты, липидные эмульсии, ингибиторы кальциневрина и лимфоцитарная иммунотерапия [53–57]. Хотя не все подходы имеют высокую степень доказательности, они подчеркивают актуальность направленного воздействия на иммунный гомеостаз в репродуктивной системе. В **таблице 1** представлена роль иммунных клеток в патогенезе ПВ.

Таблица 1. Иммунопатогенез привычного выкидыша: участие ключевых иммунных клеток.

Table 1. Immunopathogenesis of recurrent pregnancy loss: a role of key immune cells.

Иммунные клетки Immune cells	Роль в патогенезе привычного выкидыша Role in the pathogenesis of recurrent pregnancy loss
Th1-лимфоциты Th1 cells	Повышенная экспрессия IFN- γ и TNF- α усиливает воспаление и снижает рецептивность эндометрия [55] Elevated IFN- γ and TNF- α expression enhances inflammation and reduces endometrial receptivity [55]
Th2-лимфоциты Th2 cells	Недостаточная экспрессия IL-4 и IL-10 нарушает иммунную толерантность к эмбриону [56] Insufficient IL-4 and IL-10 expression impairs immune tolerance to the embryo [56]
Th17-лимфоциты Th17 cells	Секреция IL-17 и IL-22 способствует разрушению децидуальной ткани и нарушает имплантацию [53] IL-17 and IL-22 secretion promotes decidual tissue damage and disrupts implantation [53]
Treg Treg cells	Снижение количества и функции Treg приводит к утрате периферической толерантности [54] Reduced Treg number and function compromise peripheral immune tolerance [54]
NK-клетки NK cells	Цитотоксическая активность CD56 ⁺ NK-клеток нарушает инвазию трофобласта и способствует отторжению эмбриона [57] Cytotoxic CD56 ⁺ NK cell activity impairs trophoblast invasion and contributes to embryo rejection [57]
Дендритные клетки Dendrit cells	Гиперактивация приводит к чрезмерной презентации антигенов и активации Th1-ответа [54] Hyperactivation leads to excessive antigen presentation and Th1 response stimulation [54]
Макрофаги Macrophages	Дисбаланс M1/M2 приводит к усилению воспаления, снижению васкуляризации и нарушению имплантации [12] M1/M2 imbalance promotes inflammation, impairs vascularization, and hinders implantation [12]

Примечание: Th1/Th2/Th17 – субпопуляции Т-хелперов; Treg – регуляторные Т-клетки; NK – натуральные киллеры; IFN- γ – интерферон гамма; TNF- α – фактор некроза опухоли альфа; IL – интерлейкин; M1/M2 – фенотипы макрофагов.

Note: Th1/Th2/Th17 – subsets of T-helper cells; Treg – regulatory T cells; NK – natural killer cells; IFN- γ – interferon gamma; TNF- α – tumor necrosis factor alpha; IL – interleukin; M1/M2 – macrophage phenotypes.

Несмотря на отсутствие специализированных клинических исследований, посвященных влиянию АрГПП-1 (включая тирзепатид и ретатрутид) на иммунные механизмы при бесплодии и ПВ, их системные эффекты на иммунную систему и эндотелий открывают возможности для использования в составе комбинированных терапевтических схем. У женщин с ожирением, инсулинорезистентностью и признаками хронического воспаления АрГПП-1 потенциально способны оказывать синергическое действие, одновременно устраняя метаболические, сосудистые и иммунные нарушения. Перспективные направления исследований включают изучение влияния АрГПП-1 на

популяции Th1, Th2, Th17 и Treg в эндометрии, оценку их воздействия на процессы имплантации, а также проведение масштабных проспективных клинических испытаний с участием женщин репродуктивного возраста.

Сравнение АрГПП-1 с другими методами иммунной коррекции при репродуктивных нарушениях / Comparison of GLP-1 receptor agonists with other immunecorrection methods in reproductive disorders

Иммунная коррекция при ПВ и бесплодии включает широкий спектр подходов, направленных на восстановление толерантности и снижение воспаления: применение внутривенных иммуноглобулинов, анти-TNF-препаратов, липидных эмульсий, ингибиторов кальциневрина, а также лимфоцитарной иммунотерапии [53–57]. Однако доказательная база для большинства этих методов ограничена, а эффективность и безопасность остаются предметом дискуссий. В этой связи актуально сопоставить возможности АрГПП-1 с другими иммуностропными вмешательствами (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АрГПП-1) и других методов коррекции иммунных нарушений.

Table 2. Comparative characteristics of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and other immune correction methods.

Подход Approach	Механизм действия Mechanism of action	Доказательная база Evidence base	Основные ограничения Key limitations
АрГПП-1 GLP-1RAs	Снижение массы тела, уменьшение системного воспаления, усиление Treg, подавление Th1/Th17, оптимизация микроциркуляции Weight reduction, systemic inflammation decrease, Treg enhancement, Th1/Th17 suppression, improved microcirculation	Высокая для метаболических эффектов; ограниченная для иммунных при бесплодии [12, 41, 42] Strong for metabolic effects; limited for immune in infertility [12, 41, 42]	Нет РКИ по ПВ; противопоказаны при беременности; высокая стоимость No RCTs for RPL; contraindicated during pregnancy; high cost
Внутривенные иммуноглобулины Intravenous immunoglobulins	Блокада аутоантител, модуляция активности НК-клеток Autoantibody blockade, NK cell activity modulation	Используются off-label; небольшие исследования при ПВ [53, 54] Used off-label; small studies in RPL [53, 54]	Высокая стоимость, риск инфузионных реакций High cost, infusion reaction risk
Анти-TNF препараты Anti-TNF agents	Блокада TNF- α , снижение воспаления TNF- α blockade, inflammation reduction	Ограниченные данные при иммунозависимых формах ПВ [55] Limited data for immune-mediated RPL [55]	Инфекционные осложнения, высокая цена Infectious complications, high cost
Липидные эмульсии	Сдвиг баланса Th1/Th2 в сторону толерантности	Слабая доказательная база [56]	Низкая предсказуемость эффекта

Lipid emulsions	Th1/Th2 balance skewed towards tolerance	Weak evidence base [56]	Low predictability of response
Ингибиторы кальциневрина Calcineurin inhibitors	Подавление Т-клеточной активации Suppression of T-cell activation	Используются в трансплантологии; данные при бесплодии крайне ограничены [57] Used in transplantation; minimal infertility data [57]	Токсичность, необходимость мониторинга Toxicity, need for monitoring
Лимфоцитарная иммунотерапия Lymphocyte immunotherapy	Индукция аллотолерантности введением лимфоцитов партнера Induction of allo-tolerance via partner lymphocyte infusion	Слабая доказательная база; отсутствуют РКИ [56, 57] Weak evidence base; no RCTs [56, 57]	Этические вопросы, инфекционные риски Ethical concerns, infection risks

Примечание: РКИ – рандомизированное клиническое исследование; ПВ – привычный выкидыш; Treg – регуляторные Т-клетки; NK – натуральные киллеры; TNF- α – фактор некроза опухоли альфа.

Note: RCT – randomized controlled trial; RPL – recurrent pregnancy loss; Treg – regulatory T cells; NK – natural killer cells; TNF- α – tumor necrosis factor alpha.

В отличие от иммуносупрессивных подходов, АргПП-1 обладают комбинированным действием на метаболические и иммунные механизмы патогенеза, что делает их оптимальными для женщин с ожирением, СПКЯ и признаками хронического воспаления. Ключевым преимуществом является высокая доказательная база в отношении редукции массы тела и улучшения метаболического профиля [36, 38], что косвенно способствует нормализации репродуктивной функции. Однако отсутствие крупных РКИ, посвященных иммунным эффектам АргПП-1 у пациенток с бесплодием и ПВ, остается серьезным ограничением.

Перспективы и ограничения / Prospects and Limitations

Учитывая выраженные метаболические и иммуномодулирующие свойства, АргПП-1 имеют потенциал в терапии бесплодия и нарушений имплантации у женщин с ожирением как при СПКЯ, так и без него [32, 40, 41]. Их способность снижать массу тела, нормализовать гормональный профиль, усиливать овуляторную активность и улучшать чувствительность к инсулину делает этот класс препаратов важным инструментом в восстановлении репродуктивного потенциала. Дополнительно, все большее внимание привлекает их иммуномодулирующее действие, включающее регуляцию поляризации макрофагов, усиление активности Treg и подавление продукции провоспалительных цитокинов [12].

Ключевым преимуществом АргПП-1 является их клинически доказанная эффективность в снижении массы тела – до 15–21 % в зависимости от дозы и

продолжительности терапии [36, 38]. Потеря 5–10 % массы тела у женщин с ожирением достоверно ассоциирована с повышением частоты овуляции, улучшением рецептивности эндометрия и увеличением шансов на наступление беременности [9]. У пациенток с СПКЯ GLP-1RA снижают уровни андрогенов, восстанавливают менструальный цикл и повышают частоту овуляторных циклов [40, 58]. Их применение в программах вспомогательных репродуктивных технологий ассоциировано с увеличением частоты клинических беременностей и живорождений [59].

Кроме метаболических и гормональных эффектов, АрГПП-1 могут оказывать положительное влияние на иммунологические параметры, важные для успешной имплантации и вынашивания беременности. Снижение системного воспаления, усиление иммунной толерантности и улучшение микроциркуляции в эндометрии потенциально способствуют формированию более благоприятной маточной среды [12]. Несмотря на ограниченность данных, имеющиеся исследования не сообщают о серьезных побочных эффектах при применении АрГПП-1 в период до зачатия, что делает их безопасным кандидатом для доконцептуального вмешательства [28].

Тем не менее потенциал АрГПП-1 в репродуктивной медицине не лишен ограничений. В настоящий момент отсутствуют рандомизированные клинические исследования, специально посвященные оценке эффективности АрГПП-1 в лечении бесплодия и повторной потери беременности. Гипотеза о том, что АрГПП-1 могут модулировать иммунный ответ и восстанавливать иммунный гомеостаз на границе мать–плод, остается недостаточно изученной и требует подтверждения в клинических исследованиях. Кроме того, частые побочные эффекты, такие как тошнота и рвота, могут снижать приверженность терапии [29, 60].

Особую осторожность вызывает вопрос безопасности АрГПП-1 в период беременности. Несмотря на потенциальные преимущества их применения до зачатия, их использование во время гестации противопоказано в связи с недостаточной изученностью тератогенного и фетотоксического профиля [28, 31]. По данным наблюдательных исследований, частота выкидышей может быть выше среди женщин, принимавших АрГПП-1 в ранние сроки беременности, по сравнению с пациентками, получавшими традиционную терапию [29]. Кроме того, высокая стоимость препаратов ограничивает их доступность, особенно для экономически уязвимых слоев населения.

Несмотря на это, перспективы дальнейшего изучения и применения АрГПП-1 в репродуктивной практике остаются весьма обнадеживающими. Проведение специализированных клинических исследований, направленных на оценку эффективности этих препаратов у женщин с частыми имплантационными неудачами, СПКЯ, ПВ и

ожирением, позволит более четко определить их терапевтическую нишу. Перспективным направлением является включение АрГПП-1 в комплексные схемы прегравидарной подготовки, направленные на коррекцию массы тела, метаболических нарушений и восстановление иммунного баланса. Более того, АрГПП-1 могут стать модельными препаратами для изучения взаимодействия метаболизма и иммунитета в контексте репродуктивной функции.

В **таблице 3** представлены основные перспективы и ограничения применения АрГПП-1 в репродуктивной медицине.

Важную роль в реализации этих возможностей может сыграть междисциплинарное сотрудничество репродуктологов, эндокринологов, иммунологов и специалистов по общественному здравоохранению. Повышение осведомленности о возможностях АрГПП-1, разработка нормативных рекомендаций и включение этих препаратов в схемы лечения с доказанным эффектом – ключевые шаги на пути к более широкому и обоснованному применению этой фармакологической группы. Однако только при условии проведения дополнительных долгосрочных и многоцентровых исследований можно будет окончательно утвердить роль АрГПП-1 в клинической репродуктологии.

Таблица 3. Перспективы и ограничения применения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АрГПП-1) в репродуктивной медицине.

Table 3. Prospects and limitations for using glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) in reproductive medicine.

Перспективы применения АрГПП-1 Prospects of GLP-1RAs use	Ограничения и вызовы Limitations and challenges
Снижение массы тела на 15–20 % при длительной терапии [36, 38] 15–20 % weight loss upon long-term therapy [36, 38]	Отсутствие рандомизированных исследований по бесплодию и ПВ Lack of randomized trials focused on infertility and recurrent pregnancy loss
Рост частоты овуляции при потере 5–10 % веса [9] Increased ovulation rate with 5–10 % weight reduction [9]	Недостаточная изученность влияния на иммунный ответ на границе мать–плод Limited data regarding effects at the maternal-fetal immune interface
Нормализация гормонального профиля при СПКЯ: снижение андрогенов, восстановление цикла, повышение овуляторной активности [40, 58] Normalization of hormonal profile in PCOS: reduced androgens, restored cycles, improved ovulation [40, 58]	Побочные эффекты (тошнота, рвота), снижающие приверженность [29, 60] Side effects (nausea, vomiting) that may reduce treatment adherence [29, 60]
Увеличение частоты клинических беременностей и живорождений при ВРТ [59] Higher rates of clinical pregnancies and live births related to ART [59]	Противопоказанность при беременности из-за риска фетотоксичности [28, 31] Contraindicated during pregnancy due to potential fetotoxicity [28, 31]

Иммуномодуляция: усиление Treg, подавление провоспалительных цитокинов, улучшение эндометриальной микроциркуляции [12] Immunomodulation: enhanced Treg activity, suppression of pro-inflammatory cytokines, improved endometrial microcirculation [12]	Сообщения о повышенной частоте выкидышей при приеме в ранние сроки беременности [29] Reports of increased miscarriage rates with early pregnancy exposure [29]
Отсутствие серьезных побочных эффектов при применении до зачатия [28] No serious adverse effects when used preconceptionally [28]	Высокая стоимость препаратов ограничивает доступность High cost limits accessibility
Потенциал включения в схемы прегравидарной подготовки Potential for integration into preconception care protocols	Необходимость в многоцентровых и долгосрочных исследованиях Requires large-scale, long-term clinical studies

Примечание: СПКЯ – синдром поликистозных яичников; ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии; Treg – регуляторные Т-лимфоциты; ПВ – привычный выкидыш.

Note: PCOS – polycystic ovary syndrome; ART – assisted reproductive technologies; Treg – regulatory T lymphocytes; RPL – recurrent pregnancy loss.

Заключение/Conclusion

Современные данные подтверждают тесную взаимосвязь между ожирением, метаболическими и иммунологическими нарушениями и снижением репродуктивной функции у женщин. Бесплодие и ПВ в условиях избыточной массы тела нередко сопровождаются хроническим воспалением, гормональной дисрегуляцией и нарушением иммунной толерантности на границе мать–плод. В этих условиях АрГПП-1 представляют собой перспективный терапевтический инструмент, воздействующий одновременно на ключевые патогенетические звенья репродуктивных расстройств.

АрГПП-1 способствуют снижению массы тела, улучшению чувствительности к инсулину, снижению уровня андрогенов и восстановлению овуляторной функции, особенно у женщин с СПКЯ. Наряду с метаболическими эффектами, эти препараты проявляют иммуномодулирующие свойства: усиливают активность Treg-клеток, подавляют Th1/Th17-ответ, снижают системное воспаление и улучшают микроциркуляцию в эндометрии. Эти механизмы могут способствовать повышению восприимчивости эндометрия, успешной имплантации и снижению риска ранней потери беременности.

Несмотря на многообещающие эффекты, применение АрГПП-1 в репродуктивной практике остается ограниченным из-за недостаточности специализированных клинических данных, противопоказаний при беременности и ограниченного понимания их влияния на ранние этапы эмбриогенеза. Однако накопленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о высокой перспективности включения АрГПП-1 в протоколы

прегравидарной подготовки, особенно у женщин с ожирением, СПКЯ, инсулинорезистентностью и признаками хронического воспаления.

Таким образом, АрГПП-1 обладают потенциалом стать частью персонализированных схем ведения женщин с нарушениями фертильности. Их применение требует междисциплинарного подхода, строгого индивидуального подбора и дальнейших клинических исследований, направленных на оптимизацию сроков, дозировок и критериев включения. Расширение доказательной базы позволит безопасно и обоснованно интегрировать АрГПП-1 в арсенал репродуктивной медицины и улучшить исходы у пациенток с комплексными формами бесплодия и ПВ.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 17.06.2025. В доработанном виде: 18.07.2025. Принята к печати: 29.07.2025. Опубликована онлайн: 01.08.2025.	Received: 17.06.2025. Revision received: 18.07.2025. Accepted: 29.07.2025. Published online: 01.08.2025.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература:

1. Всемирная организация здравоохранения. Бесплодие. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/infertility>. [Дата обращения 11.04.2025].
2. Клинические рекомендации. Привычный выкидыш. 2025. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2025. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/721_2. [Дата обращения: 25.05.2025].

3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020;113(3):533–5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.025>.
4. Горбатенко Н.В., Беженарь В.Ф., Фишман М.Б. Влияние ожирения на развитие нарушения репродуктивной функции у женщин. *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(1):3–8. <https://doi.org/10.14341/omet201713-8>.
5. Genovese H.G., McQueen D.B. The prevalence of sporadic and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2023;120(5):934–6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.08.954>.
6. Батрак Н.В., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В. Клинико-иммунологические особенности беременных с привычным невынашиванием в анамнезе. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(3):35–9. <https://doi.org/10.17116/rosakush201515335-39>.
7. Kwak-Kim J., AlSubki L., Luu T. et al. The role of immunologic tests for subfertility in the clinical environment. *Fertil Steril*. 2022;117(6):1132–43. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.04.009>.
8. Cavalcante M.B., Sarno M., Barini R. Immune biomarkers in cases of recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure. *Minerva Obstet Gynecol*. 2025;77(1):34–44. <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.24.05549-0>.
9. Broughton D.E., Moley K.H. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017;107(4):840–7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.017>.
10. Тихоненко Е.В., Бабенко А.Ю., Шляхто Е.В. Предикторы эффективности терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(4):22–30. <https://doi.org/10.14341/omet9584>.
11. Alfaris N., Waldrop S., Johnson V. et al. GLP-1 single, dual, and triple receptor agonists for treating type 2 diabetes and obesity: a narrative review. *EClinicalMedicine*. 2024;75:102782. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102782>.
12. Bendotti G., Montefusco L., Lunati M.E. et al. The anti-inflammatory and immunological properties of GLP-1 Receptor Agonists. *Pharmacol Res*. 2022;182:106320. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106320>.
13. Ennab F., Atiomo W. Obesity and female infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2023;89:102336. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102336>.
14. Gonçalves C.C.R.A., Feitosa B.M., Cavalcante B.V. et al. Obesity and recurrent miscarriage: The interconnections between adipose tissue and the immune system. *Am J Reprod Immunol*. 2023;90(3):e13757. <https://doi.org/10.1111/aji.13757>.

15. Калугина А.С., Бобров К.Ю. Синдром поликистозных яичников: современные представления и роль в проблеме бесплодия (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2015;21(2):31–5. <https://doi.org/10.17116/repro201521231-35>.
16. Luan Y.Y., Zhang L., Peng Y.Q. et al. Immune regulation in polycystic ovary syndrome. *Clin Chim Acta*. 2022;531:265–72. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.04.234>.
17. Saito S., Nakashima A., Shima T., Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):601–10. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00852.x>.
18. Wang W., Sung N., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J. T helper (Th) cell profiles in pregnancy and recurrent pregnancy losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh cells. *Front Immunol*. 2020;11:2025. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02025>.
19. Yousefzadeh Y., Soltani-Zangbar M.S., Hemmatzadeh M. et al. Fetomaternal immune tolerance: crucial mechanisms of tolerance for successful pregnancy in humans. *Immunol Invest*. 2022;51(4):1108–125. <https://doi.org/10.1080/08820139.2021.1909061>.
20. Li D., Zheng L., Zhao D. et al. The role of immune cells in recurrent spontaneous abortion. *Reprod Sci*. 2021;28(12):3303–15. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00599-y>.
21. True H., Blanton M., Sureshchandra S., Messaoudi I. Monocytes and macrophages in pregnancy: the good, the bad, and the ugly. *Immunol Rev*. 2022;308(1):77–92. <https://doi.org/10.1111/imr.13080>.
22. Zhao Q.Y., Li Q.H., Fu Y.Y. et al. Decidual macrophages in recurrent spontaneous abortion. *Front Immunol*. 2022;13:994888. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.994888>.
23. Галстян Г.Р., Каратаева Е.А., Юдович Е.А. Эволюция агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в терапии сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2017;20(4):286–98. <https://doi.org/10.14341/DM8804>.
24. Ussher J.R., Drucker D.J. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(7):463–74. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00849-3>.
25. Klen J., Dolžan V. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the management of type 2 diabetes mellitus and obesity: the impact of pharmacological properties and genetic factors. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3451. <https://doi.org/10.3390/ijms23073451>.
26. Власов Т.Д., Симаненкова А.В., Дора С.В., Шляхто Е.В. Механизмы нейропротективного действия инкретиномиметиков. *Сахарный диабет*. 2016;19(1):16–23. <https://doi.org/10.14341/DM7192>.

27. Tobaiqy M. A review of serious adverse events linked with GLP-1 agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity treatment. *Pharmacol Rep.* 2024;76(5):981–90. <https://doi.org/10.1007/s43440-024-00629-x>.
28. Muller D.R.P., Stenvers D.J., Malekzadeh A. et al. Effects of GLP-1 agonists and SGLT2 inhibitors during pregnancy and lactation on offspring outcomes: a systematic review of the evidence. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1215356. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1215356>.
29. Dao K., Shechtman S., Weber-Schoendorfer C. et al. Use of GLP1 receptor agonists in early pregnancy and reproductive safety: a multicentre, observational, prospective cohort study based on the databases of six Teratology Information Services. *BMJ Open.* 2024;14(4):e083550. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-083550>.
30. Zhou J., Wei Z., Lai W. et al. The safety profile of usage of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in pregnancy: a pharmacovigilance analysis based on the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Br J Clin Pharmacol.* 2025;91(4):1272–80. <https://doi.org/10.1111/bcp.16354>.
31. Diab H., Fuquay T., Datta P. et al. Subcutaneous semaglutide during breastfeeding: infant safety regarding drug transfer into human milk. *Nutrients.* 2024;16(17):2886. <https://doi.org/10.3390/nu16172886>.
32. Caldwell A.E., Gorczyca A.M., Bradford A.P. et al. Effectiveness of preconception weight loss interventions on fertility in women: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2024;122(2):326–40. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.02.038>.
33. Carson S.A., Kallen A.N. Diagnosis and management of infertility: a review. *JAMA.* 2021;326(1):65–76. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4788>.
34. Seifer D.B., Feinberg E.C., Hsu A.L. Ovarian aging and fertility. *JAMA.* 2024;332(20):1750–1. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.18207>.
35. Elmaleh-Sachs A., Schwartz J.L., Bramante C.T. et al. Obesity management in adults: a review. *JAMA.* 2023;330(20):2000–15. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19897>.
36. Xie Z., Zheng G., Liang Z. et al. Seven glucagon-like peptide-1 receptor agonists and polyagonists for weight loss in patients with obesity or overweight: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism.* 2024;161:156038. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2024.156038>.
37. Wadden T.A., Bailey T.S., Billings L.K. et al. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: the STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(14):1403–13. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1831>.

38. Jastreboff A.M., Aronne L.J., Ahmad N.N. et al. SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>.
39. Scragg J., Hobson A., Willis L. et al. Effect of weight loss interventions on the symptomatic burden and biomarkers of polycystic ovary syndrome: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Intern Med.* 2024;177(12):1664–74. <https://doi.org/10.7326/M23-3179>.
40. Ruiz-González D., Cavero-Redondo I., Hernández-Martínez A. et al. Comparative efficacy of exercise, diet and/or pharmacological interventions on BMI, ovulation, and hormonal profile in reproductive-aged women with overweight or obesity: a systematic review and network meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2024;30(4):472–87. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmae008>.
41. Austregésilo de Athayde De Hollanda Morais B., Martins Prizão V., de Moura de Souza M. et al. The efficacy and safety of GLP-1 agonists in PCOS women living with obesity in promoting weight loss and hormonal regulation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Complications.* 2024;38(10):108834. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2024.108834>.
42. Lyu X., Lyu T., Wang X. et al. The antiobesity effect of GLP-1 receptor agonists alone or in combination with metformin in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int J Endocrinol.* 2021;2021:6616693. <https://doi.org/10.1155/2021/6616693>.
43. Hoek A., Wang Z., van Oers A.M. et al. Effects of preconception weight loss after lifestyle intervention on fertility outcomes and pregnancy complications. *Fertil Steril.* 2022;118(3):456–62. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.07.020>.
44. Chen J., Mei A., Wei Y. et al. GLP-1 receptor agonist as a modulator of innate immunity. *Front Immunol.* 2022;13:997578. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.997578>.
45. Yusta B., Baggio L.L., Koehler J. et al. GLP-1R agonists modulate enteric immune responses through the intestinal intraepithelial lymphocyte GLP-1R. *Diabetes.* 2015;64(7):2537–49. <https://doi.org/10.2337/db14-1577>.
46. Desai A., Petrov J., Hashash J.G. et al. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus and outcomes of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2024;60(5):620–32. <https://doi.org/10.1111/apt.18138>.
47. Boshchenko A.A., Maslov L.N., Mukhomedzyanov A.V. et al. Peptides are cardioprotective drugs of the future: the receptor and signaling mechanisms of the cardioprotective effect of

- glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Int J Mol Sci.* 2024;25(9):4900. <https://doi.org/10.3390/ijms25094900>.
48. Kopp K.O., Glotfelty E.J., Li Y., Greig N.H. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and neuroinflammation: Implications for neurodegenerative disease treatment. *Pharmacol Res.* 2022;186:106550. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106550>.
49. Насонов Е.Л., Паневин Т.С., Трошина Е.А. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1: перспективы применения в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2024;62(2):135–44. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-135-144>.
50. Aslam B., Bin Zafar M.D., Changez M.I.K. et al. Exploring the potential impact of GLP-1 receptor agonists in cancer therapy. *Minerva Endocrinol (Torino).* 2023 Dec. <https://doi.org/10.23736/S2724-6507.23.04101-5>. [Online ahead of print].
51. Alhajjah A., Al-Faouri R., Bahmad H.F. et al. From diabetes to oncology: glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist's dual role in prostate cancer. *Cancers (Basel).* 2024;16(8):1538. <https://doi.org/10.3390/cancers16081538>.
52. Wu A.Y., Cahill K.N., Toki S., Peebles R.S. Evaluating the glucagon-like peptide-1 receptor in managing asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2022;22(1):36–41. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000797>.
53. Cai R., Yang Q., Liao Y. et al. Immune treatment strategies in unexplained recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 2025;93(2):e70060. <https://doi.org/10.1111/aji.70060>.
54. Garmendia J.V., De Sanctis C.V., Hajdúch M., De Sanctis J.B. Exploring the immunological aspects and treatments of recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure. *Int J Mol Sci.* 2025;26(3):1295. <https://doi.org/10.3390/ijms26031295>.
55. Cavalcante M.B., Sarno M., Barini R. Lymphocyte immunotherapy in recurrent miscarriage and recurrent implantation failure. *Am J Reprod Immunol.* 2021;85(4):e13408. <https://doi.org/10.1111/aji.13408>.
56. Cavalcante M.B., Alcântara da Silva P.H., Sampaio O.G.M. et al. The use of immunotherapies for recurrent miscarriage: an overview of systematic reviews and meta-analysis. *J Reprod Immunol.* 2023;158:103986. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2023.103986>.
57. Cavalcante M.B., Tavares A.C.M., Rocha C.A. et al. Calcineurin inhibitors in the management of recurrent miscarriage and recurrent implantation failure: systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol.* 2023;160:104157. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2023.104157>.

58. Tong X., Song X., Zhang Y., Zhao Q. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of polycystic ovary syndrome – a systematic review and meta-analysis. *Arch Physiol Biochem.* 2024;130(6):1005-1011. <https://doi.org/10.1080/13813455.2024.2380422>.
59. Salamun V., Jensterle M., Janez A., Vrtacnik Bokal E. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(1):1–11. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0175>.
60. Drucker D.J. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab.* 2018;27(4):740-756. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>.

References:

1. The World Health Organization. Infertility. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/infertility>. [Accessed: 11.04.2025].
2. Guidelines. Habitual miscarriage. 2025. [Privichniy vyikidish. 2025]. *Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii*, 2025. (In Russ.). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/721_2. [Accessed: 25.05.2025].
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2020;113(3):533–5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.025>.
4. Gorbatenko N.V., Bezhenar V.F., Fishman M.B. Obesity and reproductive health of women [Vliyanie ozhireniya na razvitie narusheniya reproduktivnoj funkcii u zhenshshin]. *Ozhirenie i metabolism.* 2017;14(1):3–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/omet201713-8>.
5. Genovese H.G., McQueen D.B. The prevalence of sporadic and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2023;120(5):934–6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.08.954>.
6. Batrak N.V., Malyshkina A.I., Sotnikova N.Yu., Kroshkina N.V. Clinical and immunological features of pregnant women with a history of recurrent miscarriage. [Kliniko-immunologicheskie osobennosti beremennyh s privychnym nevynashivaniem v anamneze]. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa.* 2015;15(3):35–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush201515335-39>.
7. Kwak-Kim J., AlSubki L., Luu T. et al. The role of immunologic tests for subfertility in the clinical environment. *Fertil Steril.* 2022;117(6):1132–43. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.04.009>.
8. Cavalcante M.B., Sarno M., Barini R. Immune biomarkers in cases of recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure. *Minerva Obstet Gynecol.* 2025;77(1):34–44. <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.24.05549-0>.

9. Broughton D.E., Moley K.H. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017;107(4):840–7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.017>.
10. Tikhonenko E.V., Babenko A.Y., Shlyakhto E.V. Predictors of effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy in patients with type 2 diabetes and obesity [Prediktory effektivnosti terapii agonistami receptorov glyukagonopodobnogo peptida-1 u pacientov s saharnym diabetom 2 tipa i ozhireniem.]. *Ozhirenie i metabolism*. 2018;15(4):22–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/omet9584>.
11. Alfaris N., Waldrop S., Johnson V. et al. GLP-1 single, dual, and triple receptor agonists for treating type 2 diabetes and obesity: a narrative review. *EClinicalMedicine*. 2024;75:102782. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102782>.
12. Bendotti G., Montefusco L., Lunati M.E. et al. The anti-inflammatory and immunological properties of GLP-1 Receptor Agonists. *Pharmacol Res*. 2022;182:106320. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106320>.
13. Ennab F., Atiomo W. Obesity and female infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2023;89:102336. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102336>.
14. Gonçalves C.C.R.A., Feitosa B.M., Cavalcante B.V. et al. Obesity and recurrent miscarriage: The interconnections between adipose tissue and the immune system. *Am J Reprod Immunol*. 2023;90(3):e13757. <https://doi.org/10.1111/aji.13757>.
15. Kalugina A.S., Bobrov K.Yu. Polycystic ovary syndrome: modern view and it's role in infertility (a review). [Sindrom polikistoznyh yaichnikov: sovremennye predstavleniya i rol' v probleme besplodiya (obzor literatury)]. *Problemy reprodukcii*. 2015;21(2):31–5. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro201521231-35>.
16. Luan Y.Y., Zhang L., Peng Y.Q. et al. Immune regulation in polycystic ovary syndrome. *Clin Chim Acta*. 2022;531:265–72. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.04.234>.
17. Saito S., Nakashima A., Shima T., Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):601–10. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00852.x>.
18. Wang W., Sung N., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J. T helper (Th) cell profiles in pregnancy and recurrent pregnancy losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh cells. *Front Immunol*. 2020;11:2025. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02025>.
19. Yousefzadeh Y., Soltani-Zangbar M.S., Hemmatzadeh M. et al. Fetomaternal immune tolerance: crucial mechanisms of tolerance for successful pregnancy in humans. *Immunol Invest*. 2022;51(4):1108–125. <https://doi.org/10.1080/08820139.2021.1909061>.
20. Li D., Zheng L., Zhao D. et al. The role of immune cells in recurrent spontaneous abortion. *Reprod Sci*. 2021;28(12):3303–15. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00599-y>.

21. True H., Blanton M., Sureshchandra S., Messaoudi I. Monocytes and macrophages in pregnancy: the good, the bad, and the ugly. *Immunol Rev.* 2022;308(1):77–92. <https://doi.org/10.1111/imr.13080>.
22. Zhao Q.Y., Li Q.H., Fu Y.Y. et al. Decidual macrophages in recurrent spontaneous abortion. *Front Immunol.* 2022;13:994888. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.994888>.
23. Galstyan G.R., Karataeva E.A., Yudovich E.A. Evolution of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes [Evolyuciya agonistov receptorov glyukagonopodobnogo peptida-1 v terapii saharnogo diabeta 2 tipa]. *Saharnyj diabet.* 2017;20(4):286–98. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM8804>.
24. Ussher J.R., Drucker D.J. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(7):463–74. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00849-3>.
25. Klen J., Dolžan V. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the management of type 2 diabetes mellitus and obesity: the impact of pharmacological properties and genetic factors. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3451. <https://doi.org/10.3390/ijms23073451>.
26. Vlasov T.D., Simanenkova A.V., Dora S.V., Shlyakhto E.V. Mechanisms of neuroprotective action of incretin mimetics. [Mekhanizmy nejroprotektivnogo dejstviya inkretinomimetikov]. *Saharnyj diabet.* 2016;19(1):16–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM7192>.
27. Tobaiqy M. A review of serious adverse events linked with GLP-1 agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity treatment. *Pharmacol Rep.* 2024;76(5):981–90. <https://doi.org/10.1007/s43440-024-00629-x>.
28. Muller D.R.P., Stenvers D.J., Malekzadeh A. et al. Effects of GLP-1 agonists and SGLT2 inhibitors during pregnancy and lactation on offspring outcomes: a systematic review of the evidence. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1215356. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1215356>.
29. Dao K., Shechtman S., Weber-Schoendorfer C. et al. Use of GLP1 receptor agonists in early pregnancy and reproductive safety: a multicentre, observational, prospective cohort study based on the databases of six Teratology Information Services. *BMJ Open.* 2024;14(4):e083550. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-083550>.
30. Zhou J., Wei Z., Lai W. et al. The safety profile of usage of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in pregnancy: a pharmacovigilance analysis based on the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Br J Clin Pharmacol.* 2025;91(4):1272–80. <https://doi.org/10.1111/bcp.16354>.

31. Diab H., Fuquay T., Datta P. et al. Subcutaneous semaglutide during breastfeeding: infant safety regarding drug transfer into human milk. *Nutrients*. 2024;16(17):2886. <https://doi.org/10.3390/nu16172886>.
32. Caldwell A.E., Gorczyca A.M., Bradford A.P. et al. Effectiveness of preconception weight loss interventions on fertility in women: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2024;122(2):326–40. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.02.038>.
33. Carson S.A., Kallen A.N. Diagnosis and management of infertility: a review. *JAMA*. 2021;326(1):65–76. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4788>.
34. Seifer D.B., Feinberg E.C., Hsu A.L. Ovarian aging and fertility. *JAMA*. 2024;332(20):1750–1. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.18207>.
35. Elmaleh-Sachs A., Schwartz J.L., Bramante C.T. et al. Obesity management in adults: a review. *JAMA*. 2023;330(20):2000–15. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19897>.
36. Xie Z., Zheng G., Liang Z. et al. Seven glucagon-like peptide-1 receptor agonists and polyagonists for weight loss in patients with obesity or overweight: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism*. 2024;161:156038. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2024.156038>.
37. Wadden T.A., Bailey T.S., Billings L.K. et al. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: the STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1403–13. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1831>.
38. Jastreboff A.M., Aronne L.J., Ahmad N.N. et al. SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>.
39. Scragg J., Hobson A., Willis L. et al. Effect of weight loss interventions on the symptomatic burden and biomarkers of polycystic ovary syndrome: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Intern Med*. 2024;177(12):1664–74. <https://doi.org/10.7326/M23-3179>.
40. Ruiz-González D., Cavero-Redondo I., Hernández-Martínez A. et al. Comparative efficacy of exercise, diet and/or pharmacological interventions on BMI, ovulation, and hormonal profile in reproductive-aged women with overweight or obesity: a systematic review and network meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2024;30(4):472–87. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmae008>.
41. Austregésilo de Athayde De Hollanda Morais B., Martins Prizão V., de Moura de Souza M. et al. The efficacy and safety of GLP-1 agonists in PCOS women living with obesity in promoting weight loss and hormonal regulation: a meta-analysis of randomized controlled

- trials. *J Diabetes Complications*. 2024;38(10):108834. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2024.108834>.
42. Lyu X., Lyu T., Wang X. et al. The antiobesity effect of GLP-1 receptor agonists alone or in combination with metformin in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int J Endocrinol*. 2021;2021:6616693. <https://doi.org/10.1155/2021/6616693>.
 43. Hoek A., Wang Z., van Oers A.M. et al. Effects of preconception weight loss after lifestyle intervention on fertility outcomes and pregnancy complications. *Fertil Steril*. 2022;118(3):456–62. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.07.020>.
 44. Chen J., Mei A., Wei Y. et al. GLP-1 receptor agonist as a modulator of innate immunity. *Front Immunol*. 2022;13:997578. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.997578>.
 45. Yusta B., Baggio L.L., Koehler J. et al. GLP-1R agonists modulate enteric immune responses through the intestinal intraepithelial lymphocyte GLP-1R. *Diabetes*. 2015;64(7):2537–49. <https://doi.org/10.2337/db14-1577>.
 46. Desai A., Petrov J., Hashash J.G. et al. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus and outcomes of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024;60(5):620–32. <https://doi.org/10.1111/apt.18138>.
 47. Boshchenko A.A., Maslov L.N., Mukhomedzyanov A.V. et al. Peptides are cardioprotective drugs of the future: the receptor and signaling mechanisms of the cardioprotective effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Int J Mol Sci*. 2024;25(9):4900. <https://doi.org/10.3390/ijms25094900>.
 48. Kopp K.O., Glotfelty E.J., Li Y., Greig N.H. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and neuroinflammation: Implications for neurodegenerative disease treatment. *Pharmacol Res*. 2022;186:106550. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106550>.
 49. Nasonov E.L., Panevin T.S., Troshina E.A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: Prospects for use in rheumatology. [Agonisty receptorov glyukagonopodobnogo peptida-1: perspektivy primeneniya v revmatologii]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2024;62(2):135–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-135-144>.
 50. Aslam B., Bin Zafar M.D., Changez M.I.K. et al. Exploring the potential impact of GLP-1 receptor agonists in cancer therapy. *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2023 Dec. <https://doi.org/10.23736/S2724-6507.23.04101-5>. [Online ahead of print].
 51. Alhajjahjeh A., Al-Faouri R., Bahmad H.F. et al. From diabetes to oncology: glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist's dual role in prostate cancer. *Cancers (Basel)*. 2024;16(8):1538. <https://doi.org/10.3390/cancers16081538>.

52. Wu A.Y., Cahill K.N., Toki S., Peebles R.S. Evaluating the glucagon-like peptide-1 receptor in managing asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2022;22(1):36–41. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000797>.
53. Cai R., Yang Q., Liao Y. et al. Immune treatment strategies in unexplained recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 2025;93(2):e70060. <https://doi.org/10.1111/aji.70060>.
54. Garmendia J.V., De Sanctis C.V., Hajdúch M., De Sanctis J.B. Exploring the immunological aspects and treatments of recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure. *Int J Mol Sci.* 2025;26(3):1295. <https://doi.org/10.3390/ijms26031295>.
55. Cavalcante M.B., Sarno M., Barini R. Lymphocyte immunotherapy in recurrent miscarriage and recurrent implantation failure. *Am J Reprod Immunol.* 2021;85(4):e13408. <https://doi.org/10.1111/aji.13408>.
56. Cavalcante M.B., Alcântara da Silva P.H., Sampaio O.G.M. et al. The use of immunotherapies for recurrent miscarriage: an overview of systematic reviews and meta-analysis. *J Reprod Immunol.* 2023;158:103986. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2023.103986>.
57. Cavalcante M.B., Tavares A.C.M., Rocha C.A. et al. Calcineurin inhibitors in the management of recurrent miscarriage and recurrent implantation failure: systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol.* 2023;160:104157. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2023.104157>.
58. Tong X., Song X., Zhang Y., Zhao Q. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of polycystic ovary syndrome – a systematic review and meta-analysis. *Arch Physiol Biochem.* 2024;130(6):1005-1011. <https://doi.org/10.1080/13813455.2024.2380422>.
59. Salamun V., Jensterle M., Janez A., Vrtacnik Bokal E. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(1):1–11. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0175>.
60. Drucker D.J. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab.* 2018;27(4):740-756. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>.

Сведения об авторах / About the authors:

Кожухов Николай Дмитриевич / Nikolai D. Kozhukhov. E-mail: nikolaikozhukhov99@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0873-5234>.

Карпова Аэлита Рамилевна / Aelita R. Karpova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3229-1126>.

Садретдинова Алсу Альбертовна / Alsu A. Sadretdinova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7002-1758>.

Кодоева Диана Гиглаевна / Diana G. Kodoeva. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7777-3019>.

Карданова Амина Сослановна / Amina S. Kardanova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8052-4498>.

Прошина Ангелина Сергеевна / Angelina S. Proshina. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5639-2263>.

Авбакирова Альбина Саламбековна / Albina S. Avbakirova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2182-7097>.

Киличев Джамал Рамисович / Dzhamal R. Kilichev. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4942-4671>.

Метов Ислам Шамильевич / Islam Sh. Metov. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1835-7667>.

Магомедов Лукманхаким Магомедсандович / Lukmankhakim M. Magomedov. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7677-8838>.

Гацаев Джамал Казбекович / Dzhamal K. Gatsaev. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3080-1623>.

Балабанова Мария Эрнестовна / Maria E. Balabanova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1595-723X>.

Муталиева Хади Башировна / Khadi B. Mutaliev. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0815-2641>.

Алибекова Заира Магомедкаримовна / Zaira M. Alibekova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3867-7360>.