УДК 618.53-07+618.36+613.25+616.43-002+57.042

МАТЕРИНСКОЕ ОЖИРЕНИЕ И СИСТЕМА «МАТЬ–ПЛАЦЕНТА–ПЛОД»: ДОКАЗАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ

© Наталия Николаевна Смирнова[1], Наталья Борисовна Куприенко[1], Юрий Валентинович Петренко[2], Валерия Павловна Новикова[2]

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8
[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация:
Наталья Борисовна Куприенко — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии.
E-mail: n-b-k@bk.ru ORCID: 0000-0003-2054-3419

Поступила: 21.07.2021 **Одобрена: 26.08.2021** **Принята к печати: 22.09.2021**

Резюме: Материнское ожирение связано с осложнениями беременности и увеличивает риск развития ожирения, диабета и сердечно-сосудистых заболеваний у ребенка в более позднем возрасте. В последнее время данная проблема активно изучается за рубежом и в нашей стране. Риск неблагоприятных перинатальных исходов при ожирении матери связан с изменением структуры и функции плаценты. За последнее десятилетие накоплены экспериментальные и клинические данные о морфологии плаценты при материнском ожирении. Это децидуальная артериопатия и инфаркты плаценты, увеличенная масса плацентарного диска (более 90-го перцентиля) и хроническое воспаление ворсинок с уменьшением их числа. Материнское ожирение ассоциировано с плацентарной гипоксией, интенсивным ангиогенезом и повышенным уровнем транскриптов переносчиков глюкозы и аминокислот, что способно вызывать метаболические нарушения у плода. Установлено, что материнское ожирение чаще приводит к воспалительным изменениям плаценты у плодов женского пола. Анализ литературы позволил выявить основные положения, характеризующие плаценту как орган-мишень и орган, изменяющий метаболизм плода в условиях материнского ожирения. В обзоре дана характеристика основных адипокинов, оперирующих в системе «мать–плацента–плод»: лептина, адипонектина, чемерина, висфатина, резистина и апелина. В статье авторы постарались раскрыть механизмы и последствия развития патологии плаценты для плода, подчеркнуть значимость не только высокого индекса массы тела у беременной, но и избыточного высококалорийного питания во время беременности. Это раскрывает перспективы терапевтического воздействия, поскольку своевременно начатая диетическая коррекция ожирения позволяет улучшить течение и прогноз беременности, снизить риск неблагоприятного воздействия внутриутробных факторов на плод. *Заключение*: В обзоре представлены актуальные данные о современном состоянии проблемы механизмов нарушения строения и функции плаценты у беременных женщин, страдающих ожирением, и о последствиях этих нарушений.

Ключевые слова: *перинатальный период; плацента; ожирение; беременность; плод; адипокины; микробиота; трофические факторы.*

MATERNAL OBESITY AND THE MOTHER–PLACENTA–FETUS SYSTEM: EVIDENCE-BASED MECHANISMS OF INFLUENCE

© Natalia N. Smirnova[1], Natalia B. Kuprienko[1], Yuri V. Petrenko[2], Valeria P. Novikova[2]

[1] First Saint-Petersburg State Medical University. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8
[2] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information:
Natalya B. Kuprienko — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics.
E-mail: n-b-k@bk.ru ORCID: 0000-0003-2054-3419

Received: 21.07.2021 **Revised: 26.08.2021** **Accepted: 22.09.2021**

Summary: Maternal obesity is associated with complications of pregnancy and increases the child's risk of obesity, diabetes and cardiovascular disease later in life. Recently, this problem has been actively studied abroad and in our country. The risk of adverse perinatal outcomes in obese mothers is associated with changes in the structure and function of the placenta. Over the past decade, experimental and clinical data on the placenta morphology in maternal obesity have been accumulated. These are decidual arteriopathy and placental infarctions, an increased

mass of the placental disc (more than the 90th percentile) and chronic inflammation of the chorionic villi with a decrease in their number. Maternal obesity is associated with placental hypoxia, intense angiogenesis, and increased levels of glucose and amino acid transporter transcripts, which can cause metabolic disturbances in the fetus. Found that maternal obesity often leads to inflammatory changes in the placenta in female fetuses. Analysis of the literature made it possible to identify the main provisions characterizing the placenta as a target organ and an organ that alters fetal metabolism in conditions of maternal obesity. The review describes the main adipokines operating in the mother-placenta-fetus system: leptin, adiponectin, chemerin, visfatin, resistin, and apelin. In the article, the authors tried to reveal the mechanisms and consequences of the development of pathology of the placenta for the fetus, to emphasize the importance of not only a high body mass index in a pregnant woman, but also excessive high-calorie nutrition during pregnancy. This opens up the prospects for therapeutic effects, since a timely begun dietary correction of obesity can improve the course and prognosis of pregnancy, reduce the risk of adverse effects of intrauterine factors on the fetus. *Conclusion*: the review presents relevant data on the current state of the problem of mechanisms of disorders in the structure and function of the placenta in pregnant women suffering from obesity and on the consequences of these disorders.

Key words: *perinatal period; placenta; obesity; pregnancy; fetus; adipokines; microbiota; trophic factors.*

На фоне пандемии ожирения в последние годы наблюдается значительный рост числа женщин репродуктивного возраста и беременных, страдающих ожирением [1]. Фертильность у таких женщин снижена, а при наступлении беременности материнское ожирение осложняет ее течение, утяжеляет течение родов, увеличивая число оперативного родоразрешения, повышает риск невынашивания, преждевременных родов, выкидышей и мертворождений [2]. Ожирение нарушает ось гипоталамус–гипофиз–яичники, и у женщин с избыточным весом наблюдаются более короткие лютеиновые фазы и более низкие уровни фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормона и прогестерона. В этой связи более высокий индекс массы тела (ИМТ) коррелирует со снижением вероятности успешной беременности. Ожирение также связано с изменениями в клетках яичника и фолликулярной жидкости, окружающей ооцит. Различия в уровнях инсулина фолликулярной жидкости, триглицеридов, свободных жирных кислот, провоспалительных цитокинов, липопротеинов низкой плотности и составе жирных кислот отмечены у женщин с ожирением, что позволяет предположить: многочисленные механизмы, вероятно, способствуют нарушению развития ооцитов. Материнское ожирение до зачатия связано с изменением митохондрий в ооцитах и зиготах мышей. Изменения как матки, так и яичников, связанные с ожирением, способствуют репродуктивной дисфункции, в связи с чем женщины с избыточным весом и ожирением имеют повышенный риск самопроизвольного выкидыша [2]. Потребление пищи матерью является основным источником питания ооцита и раннего эмбриона. В случае нарушения питания могут наблюдаться серьезные последствия для ооцитов. Основная причина этого — недостаточное производство АТФ, что, в свою очередь, подрывает созревание ядра, полимеризацию микротрубочек веретена, сегрегацию хромосом, биосинтез мембран и деление клеток. Таким образом, из-за неэффективного функционирования митохондрий определенно не создается идеальной среды для процессов оплодотворения и развития. В исследованиях на животных показано, что ооциты и эмбрионы тучных самок мышей имеют повышенное содержание митохондрий, высокий мембранный потенциал, более высокий уровень окислительного фосфорилирования и увеличение количества активных форм кислорода [3].

Исследование 684 беременных женщин с разной степенью ожирения показали, что течение беременности на фоне ожирения II–III степени характеризуется развитием среднетяжелых форм раннего токсикоза у каждой третьей пациентки, угрозы прерывания — у каждой второй женщины, развитием преэклампсии — в 50% случаев, плацентарной недостаточности — в 86%, угрозы преждевременных родов — в 20% случаев [4]. Наиболее изученной патологией при материнском ожирении является гестационный сахарный диабет, артериальная гипертензия, преэклампсия [5, 6] и заболевания мочевыделительной системы [7], что связано с давлением, оказываемым избыточной массой тела на органы малого таза, матку, мочевой пузырь, сфинктеры уретры и влагалище.

Материнское ожирение не только связано с осложнениями беременности, но и увеличивает риск неонатальной патологии, а также развития ожирения, диабета и сердечно-сосудистых заболеваний у ребенка в более позднем возрасте [8]. На животных показано, что ожирение во время беременности может приводить к иммуногистологическим изменениям в гипоталамических и экстрагипоталамических областях головного мозга плода, предрасположенности к развитию ожирения и, возможно, аномалиям развития нервной системы у потомства. На животных также показано, что материнское

ожирение изменяет сигнальные каскады белка N-терминальной киназы c-Jun (JNK) — субстрата рецептора инсулина 1 (IRS-1). JNK активируется в ответ на физиологический стресс, его повышенный уровень фосфорилирует IRS-1, но ухудшает индуцированное инсулином фосфорилирование тирозина IRS-1 и снижает чувствительность к инсулину. Это, в свою очередь, влияет на развивающееся сердце плода. Материнское ожирение также влияет на развитие и дифференциацию жировой ткани плода [9]. Систематические обзоры и метаанализы показали увеличение частоты некоторых врожденных аномалий у детей от матерей с ожирением: расщелины позвоночника, дефектов нервной трубки, аномалий конечностей, сердечно-сосудистых пороков, расщелины губы и нёба, причем для пороков нервной и сердечно-сосудистой систем это увеличение почти двукратное [10–12]. Наиболее распространенным пороком является артериовенозная мальформация головного мозга плода [13]. Установлено, что при ожирении у беременных женщин снижена экспрессия белков-транспортеров фолиевой кислоты через плаценту — переносчиков фолиевой кислоты, связаных с протоном (PCFT), рецептором фолиевой кислоты альфа (FR-α) и переносчиком восстановленного фолата (RFC) [14]. Фолаты участвуют в реакциях метилирования субстратов, в том числе ДНК, что обеспечивает нормальную регуляцию клеточной дифференцировки [15]. Нарушение транспорта фолатов приводит к возникновению пороков развития нервной системы [16]. Метаанализ 60 исследований, в которые вошли 1 392 799 женщин, показал, что младенцы, родившиеся от матерей с ожирением, чаще госпитализировались в отделения интенсивной терапии и реанимации [17].

Плоды матерей с ожирением подвержены как повышенному риску макросомии, так и риску задержки внутриутробного развития. Целый ряд исследователей сообщают о макросомии детей, рожденных от женщин с ожирением [18–20]. Предполагается, что плацента может активно реагировать на пищевые и метаболические сигналы от матери и плода [21]. При избыточном питании нарушается плацентарный перенос липидов и жирных кислот, что может вызвать проадипогенные изменения у плода, в частности, повышение уровня инсулина плода [22]. Установлено, что ИМТ матери имеет положительную корреляционную зависимость с уровнем инсулина и лептина и отрицательную — с уровнем глюкозы и ЛПВП пуповинной крови, кардиометаболическими факторами, влияющими на обменные процессы в организме плода [23, 24]. В пуповинной крови младенцев, рожденных от матерей с ожирением, также выявлен повышенный уровень маркеров эндотелиальной дисфункции, типичной для ожирения, и его кардиоваскулярных рисков [25–27].

Задержку внутриутробного развития и другие перинатальные проблемы при ожирении у матерей связывают с анатомическими и функциональными изменениями плаценты [14, 28, 29]. У беременных с ожирением выявлена повышенная экспрессия в плаценте переносчиков аминокислот 1 и 2 системы А (SNAT1 и SNAT2) в сочетании с повышенной активностью инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) и mTOR, участвующих в процессах роста плода [30, 31]. IGF-1 также контролирует постнатальный интенсивный рост у детей, рожденных от матерей с ожирением [32, 33].

Плацента матерей с высоким ИМТ содержит на 17% больше липидов, чем у матерей с нормальным ИМТ. Это является следствием повышенной экспрессии мРНК, ацетил-КоА-карбоксилазы (ACC), гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR-γ), стеароил-КоА-десатуразы (SCD1) и гена диацилглицерол О-ацилтрансферазы-1 (DGAT1) при ожирении [34]. Липотоксичная среда индуцирует синтез провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-6, TNF-α [35], приводящих к дисфункции митохондрий как непосредственно, так и путем образования активных форм кислорода и азота, развития окислительного стресса и нарушения функции митохондрий [36, 37].

В настоящее время установлено, что местные и системные воспалительные процессы, инициируемые жировой тканью, играют ведущую роль в развитии патологии матери и плода [38]. Жировая ткань продуцирует множество адипокинов, которые участвуют в регуляции энергетического обмена в системе «мать–плацента–плод»: лептин, адипонектин, чемерин, висфатин, резистин, апелин и др. [39–44]. Большинство из них продуцируется также плацентой.

Прегравидарный вес и набор массы тела во время беременности также тесно связан с микробиологическим составом кишечника матери. У детей от матерей с ожирением имеются более низкие концентрации *Bifidobacterium*, считающиеся защитными бактериями, и более высокие концентрации провоспалительных бактерий, включая *Bacterioides*, *Clostridium* и *Staphylococcus* [45, 46]. В экспериментальной работе на грызунах показано, что ожирение во время беременности нарушает сигнальные пути бактериальных метаболитов в середине беременности, что связано со значительными структурными изменениями в кровеносных сосудах в результате гипоксии плаценты. Вполне вероятно, что кишечные изменения у матери вносят вклад в неблагоприятную адаптацию матери и плаценты, которая через изменения в обработке глюкозы в печени плода может повысить риск метаболической дисфункции у потомства [29].

Было предложено несколько механизмов, с помощью которых материнское ожирение может

повлиять на развитие плода и состав микробиоты новорожденного и, следовательно, повлиять на риск ожирения и нарушения метаболизма у потомства. Влияние состава питания матери и статуса питания может передаваться плоду через плаценту, а младенцу — через лактацию. Считается, что дисбиоз способствует всасыванию моносахаридов в кишечнике и извлечению энергии из углеводов, что приводит к образованию короткоцепочечных жирных кислот и липогенезу печени. Эти нежелательные метаболические изменения могут происходить как у матери, страдающей ожирением, так и у развивающегося плода или новорожденного. Учитывая, что быстрое увеличение веса в первые шесть месяцев жизни связано с повышенным риском детского ожирения, вредное гестационное «программирование» кишечной микробиоты может иметь необратимые последствия для потомства [47]. На развитие дисбиоза с дальнейшими последствиями в системе «мать–плацента–плод» влияют нарушения циркадной продукции мелатонина у беременной [48].

В настоящее время общепризнано, что материнское ожирение участвует в программах развития, способствуя будущему риску развития хронических заболеваний у потомства. Точные механизмы роли материнского ожирения в развитии хронической патологии у потомства остаются неясными, и используемые модели на животных нельзя сопоставлять с патологией человека без ограничений. Исследования на людях ограничены влиянием постнатальных условий окружающей среды, которые могут оказывать непосредственное влияние на фенотип заболевания. Тем не менее можно выделить некоторые механизмы, действующие внутриутробно и существенно влияющие на постнатальный фенотип. Аутофагия является самоочищающимся механизмом, включающим оборот внутриклеточного мусора, такого как неправильно свернутые белки, дисфункциональные органеллы и липидные капли, которые в противном случае могли бы мешать клеточной активности. Адипоциты активно влияют на этот процесс: адипонектин усугубляет аутофагию, а лептин тормозит ее.

Эпигенетические модификации представляют еще один потенциальный механизм того, как влияние окружающей среды в раннем возрасте вызывает восприимчивость к определенным заболеваниям во взрослом возрасте. Эпигенетические механизмы включают метилирование ДНК, модификацию гистонов и вариации микроРНК, которые могут влиять на экспрессию генов без изменения ДНК-последовательности. Экологические воздействия, такие как курение матери, ожирение, гипергликемия, могут усугубить программирование плода и, следовательно, играть роль в будущем риске хронических заболеваний [49]. Риск заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ в постнатальном периоде, возрастает при воздействии на плод гестационного сахарного диабета. По данным датских педиатров, дети в возрасте 9–16 лет от матерей с гестационным сахарным диабетом имели более высокие концентрации лептина, более низкие концентрации адипонектина и FGF21 (фактор роста фибробластов-21) в крови, чем контрольное потомство [50].

Нейротрофины (вещества, стимулирующие и поддерживающие развитие нейронов) и особенно нейротрофический фактор головного мозга (МНФ) играют решающую роль в механизмах «программирования развития». МНФ — подтвержденная мишень miR-210 микроРНК (молекулы, которая обеспечивает ангиогенез в условиях гипоксии). МНФ участвует в регулировании энергетического гомеостаза как у плода, так и у взрослых, контролируя модели роста плода, питание взрослых и физическую активность, а также регулируя метаболизм глюкозы в периферических тканях [51, 52]. Нарушение передачи сигналов МНФ может быть вовлечено в этиопатогенез метаболического синдрома. Инсулинорезистентность у матерей, связанная с ожирением, в нескольких поколениях ухудшает синаптическую пластичность, обучение и память. Это связано с подавлением передачи сигналов МНФ и инсулина в материнских тканях, что эпигенетически подавляет экспрессию МНФ как в зародышевой линии, так и в гиппокампе потомства [53].

Ожирение вместе с резистентностью к инсулину способствует множественным метаболическим нарушениям и тесно связано с повышенным риском хронических заболеваний, включая диабет 2-го типа, гипертонию, сердечно-сосудистые заболевания, неалкогольную жировую болезнь печени и хроническую болезнь почек [54]. Вместе с тем появились доказательства, что определенное питание женщины во время беременности, в частности, средиземноморская диета, благотворно влияет на здоровье матери и потомства, улучшая углеводный обмен и снижая риск атопии [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы позволил выявить основные факторы, участвующие в механизме воздействия материнского ожирения на систему «мать–плацента–плод»:

- эпигенетические — ранний эмбриогенез является критическим периодом для становления эпигенома, материнское ожирение может влиять на эпигенетический ландшафт плаценты и потомства;
- воспаление — обусловленное материнским ожирением и опосредованное дисфункциональной плацентой, которые могут взаимодей-

ствовать друг с другом, изменяя тем самым развитие плода;
- мозговой нейротрофический фактор, участвующий в механизмах фетального программирования развития;
- эндотелиальная дисфункция;
- инсулинорезистентность;
- дисфункция митохондрий;
- нарушение аутофагии;
- дисбиоз кишечника.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Magro-Malosso E.R., Saccone G., Di Mascio D., Di Tommaso M., Berghella V. Exercise during pregnancy and risk of preterm birth in overweight and obese women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017; 96(3): 263–73. DOI: 10.1111/aogs.13087.
2. Catalano P.M., Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. BMJ. 2017; 8, 356: j1. DOI: 10.1136/bmj.j1.
3. Fabozzi G., Iussig B., Cimadomo D. et al. The impact of unbalanced maternal nutritional intakes on oocyte mitochondrial activity: implications for reproductive function. Antioxidants (Basel). 2021; 10(1): 91. DOI: 10.3390/antiox10010091.
4. Леваков С.А., Боровкова Е.И. Беременность на фоне ожирения и метаболического синдрома. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014; 13(5): 5–10.
5. Lewandowska M., Więckowska B., Sajdak S. Pre-Pregnancy obesity, excessive gestational weight gain, and the risk of pregnancy-induced hypertension and gestational diabetes mellitus. J Clin Med. 2020; 9(6): 1980. DOI: 10.3390/jcm9061980.
6. Stubert J., Reister F., Hartmann S., Janni W. The risks associated with obesity in pregnancy. Dtsch Arztebl Int. 2018; 115(16): 276–83. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0276.
7. Barbosa L., Boaviagem A., Moretti E., Lemos A. Multiparity, age and overweight/obesity as risk factors for urinary incontinence in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Int Urogynecol J. 2018; 29(10): 1413–27. DOI: 10.1007/s00192-018-3656-9.
8. Петренко Ю.В., Новикова В.П., Полунина А.В. Ожирение у матерей и здоровье детей разного возраста. Педиатр. 2018; 9(3): 24–7. DOI: 10.17816/PED9324-27.
9. Hsu M.H., Chen Y.C., Sheen J.M., Huang L.T. Maternal obesity programs offspring development and resveratrol potentially reprograms the effects of maternal obesity. Int J Environ Res Public Health. 2020; 17(5): 1610. DOI: 10.3390/ijerph17051610.
10. Bellver J., Mariani G. Impact of parental over- and underweight on the health of offspring. Fertil Steril. 2019; 111(6): 1054–64. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.128.
11. Kong L., Norstedt G., Schalling M., Gissler M., Lavebratt C. The risk of offspring psychiatric disorders in the setting of maternal obesity and diabetes. Pediatrics. 2018; 142(3): e20180776. DOI: 10.1542/peds.2018-0776.
12. Persson M., Razaz N., Edstedt Bonamy A.K., Villamor E., Cnattingius S. Maternal overweight and obesity and risk of congenital heart defects. J Am Coll Cardiol. 2019; 73(1): 44–53. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.050.
13. Persson M., Cnattingius S., Villamor E. et al. Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: cohort study of 1.2 million singletons. BMJ. 2017; 357: j2563. DOI: 10.1136/bmj. j2563.
14. Kelly A.C., Powell T..L, Jansson T. Placental function in maternal obesity. Clin Sci (Lond). 2020; 134(8): 961–84. DOI: 10.1042/CS20190266.
15. Mahajan A., Sapehia D., Thakur S. et al. Effect of imbalance in folate and vitamin B_{12} in maternal/parental diet on global methylation and regulatory miRNAs. Sci Rep. 2019; 9(1): 17602. DOI: 10.1038/s41598-019-54070-9.
16. Kondo A., Matsuo T., Morota N. et al. Neural tube defects: Risk factors and preventive measures. Congenit Anom (Kyoto). 2017; 57(5): 150–6. DOI: 10.1111/cga.12227.
17. Álvarez-Bueno C., Cavero-Redondo I., Lucas-de la Cruz L. et al. Association between pre-pregnancy overweight and obesity and children's neurocognitive development: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Int J Epidemiol. 2017; 46(5): 1653–66. DOI: 10.1093/ije/dyx122.
18. McDowell M., Cain M.A., Brumley J. Excessive gestational weight gain. J Midwifery Womens Health. 2019; 64(1): 46–54. DOI: 10.1111 / jmwh.12927.
19. Mitanchez D., Jacqueminet S., Nizard J. et al. Effect of maternal obesity on birthweight and neonatal fat mass: A prospective clinical trial. PLoS One. 2017; 12(7): e0181307. DOI: 10.1371/journal. pone.0181307.
20. Vinturache A.E., Chaput K.H., Tough S.C. Pre-pregnancy body mass index (BMI) and macrosomia in a Canadian birth cohort. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017; 30(1): 109–16. DOI: 10.3109 / 14767058.2016.1163679.
21. Díaz P., Powell T.L., Jansson T. The role of placental nutrient sensing in maternal-fetal resource allocation. Biol Reprod. 2014; 91(4): 82. DOI: 10.1095/biolreprod.114.121798.
22. Lewis R.M., Desoye G. Placental Lipid and Fatty Acid Transfer in Maternal Overnutrition. Ann Nutr Metab. 2017; 70(3): 228–31. DOI: 10.1159/000463397.

23. Чабанова Н.Б., Матаев С.И., Василькова Т.Н., Шевлюкова Т.П., Трошина И.А. Роль алиментарных факторов и ожирения у беременных женщин в развитии акушерской и перинатальной патологии. Вопросы питания. 2017; 86(4): 6–21. DOI: 10.24411/0042-8833-2017-00055.
24. Jayabalan N., Nair S., Nuzhat Z. et al. Cross talk between adipose tissue and placenta in obese and gestational diabetes mellitus pregnancies via exosomes. Front Endocrinol (Lausanne). 2017; 8: 239. DOI: 10.3389/fendo.2017.00239.
25. Новикова В.П., Иванов Д.О., Петренко Ю.В. и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции у новорожденных, рожденных от матерей с ожирением. В книге: Тезисы XII Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии». М.: Медиабюро Статус презенс; 2019: 112–3.
26. Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б., Жестянникова Е.И. Эндотелиальная дисфункция при ожирении у детей. Медицина: теория и практика. 2019; 4(2): 35–41.
27. Novikova V.P., Gurova M.M., Gurina O.P. et al. Markers of endothelial dysfunction SVCAM-1, VEGF and metabolic status in obese adolescents. Archives of Disease in Childhood. 2019; 104(S3): A118–A119.
28. Avagliano L., Monari F., Po' G, Salerno C. et al. The burden of placental histopathology in stillbirths associated with maternal obesity. Am J Clin Pathol. 2020; 154(2): 225–35. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa035.
29. Wallace J.G., Bellissimo C.J., Yeo E. et al. Obesity during pregnancy results in maternal intestinal inflammation, placental hypoxia, and alters fetal glucose metabolism at mid-gestation. Sci Rep. 2019; 9(1): 17621. DOI: 10.1038/s41598-019-54098-x.
30. Jessel R.H., Rosario F.J., Chen Y.Y. et al. Decreased placental folate transporter expression and activity in first and second trimester in obese mothers. J Nutr Biochem. 2020; 77: 108305. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2019.108305.
31. Menchini R.J., Chaudhry F.A. Multifaceted regulation of the system A transporter Slc38a2 suggests nanoscale regulation of amino acid metabolism and cellular signaling. Neuropharmacology. 2019; 161: 107789. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.107789.
32. Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Мартягина М.А. и др. Инсулиноподобный фактор роста и его динамика у детей первого года жизни, рожденных от матерей с ожирением. Педиатр. 2019; 10(1): 13–20. https://doi.org/10.17816/PED10113-20.
33. Martiagina M.A., Petrenko Yu.V., Gurina O.P. et al. Features of postnatal growth from birth to age 1 year in infants born to obese mothers. Obesity Facts. 2019; 12(S1): 186.
34. Myatt L., Maloyan A. Obesity and Placental Function. Semin Reprod Med. 2016; 34(1): 42–9. DOI: 10.1055/s-0035-1570027.
35. Mandò C., Anelli G.M., Novielli C. et al. Impact of Obesity and Hyperglycemia on Placental Mitochondria. Oxid Med Cell Longev. 2018; 2018: 2378189. DOI: 10.1155/2018/2378189.
36. Aouache R., Biquard L., Vaiman D., Miralles F. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases. Int J Mol Sci. 2018; 19(5): 1496. DOI: 10.3390/ijms19051496.
37. Schoots M.H., Gordijn S.J., Scherjon S.A., van Goor H., Hillebrands J.L. Oxidative stress in placental pathology. Placenta. 2018; 69: 153–61. DOI: 10.1016/j.placenta.2018.03.003.
38. Stupin J.H., Arabin B. Overweight and obesity before, during and after pregnancy: part 1: pathophysiology, molecular biology and epigenetic consequences. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2014; 74(7): 639–45. DOI: 10.1055/s-0034-1368486.
39. Петренко Ю.В., Герасимова К.С., Новикова В.П. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина. Педиатр. 2019; 10(2): 83–7. https://doi.org/10.17816/PED10283-87.
40. Хавкин А.И., Колосова А.Д., Новикова В.П. Биологическая роль и клиническое значение лептина в педиатрии. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(4): 69–74. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-69-74.
41. Arroyo-Jousse V., Jaramillo A., Castaño-Moreno E. et al. Adipokines underlie the early origins of obesity and associated metabolic comorbidities in the offspring of women with pregestational obesity. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2020; 1866(2): 165558. DOI: 10.1016/j.bbadis.2019.165558.
42. Estienne A., Bongrani A., Reverchon M. et al. Involvement of novel adipokines, chemerin, visfatin, resistin and apelin in reproductive functions in normal and pathological conditions in humans and animal models. Int J Mol Sci. 2019; 20(18): 4431. DOI: 10.3390/ijms20184431.
43. Mattern A., Zellmann T., Beck-Sickinger A.G. Processing, signaling, and physiological function of chemerin. IUBMB Life. 2014; 66: 19–26. DOI: 10.1002/iub.1242.
44. Nogues P., Dos Santos E., Jammes H. et al. Maternal obesity influences expression and DNA methylation of the adiponectin and leptin systems in human third-trimester placenta. Clin Epigenetics. 2019; 11(1): 20. DOI: 10.1186/s13148-019-0612-6.
45. Литяева Л.А., Ковалёва О.В., Жиленкова О.Г. Особенности формирования кишечной микробиоты на этапе внутриутробного развития плода. Детские инфекции. 2018; 17(3): 21–6. DOI: org/10.22627/2072-8107-2018-17-3-21-27.
46. Stanislawski M.A., Dabelea D., Wagner B.D. et al. Pre-pregnancy weight, gestational weight gain, and

the gut microbiota of mothers and their infants. Microbiome. 2017; 5(1): 113. DOI: 10.1186/s40168-017-0332-0.
47. Neri C., Edlow A.G. Effects of Maternal Obesity on Fetal Programming: Molecular Approaches. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015; 6(2): a026591. DOI: 10.1101/cshperspect. a026591.
48. Евсюкова И.И. Микробиота и мелатонин в системе «мать-плацента-плод». Молекулярная медицина. 2021; 19(1): 11–6. DOI: 10.29296/24999490-2021-01-02.
49. Wong M.G., The N.L., Glastras S. Maternal obesity and offspring risk of chronic kidney disease. Nephrology (Carlton). 2018; 23(4): 84–7. DOI: 10.1111/nep.13462.
50. Kampmann F.B., Thuesen ACB., Hjort L. et al. Increased leptin, decreased adiponectin and FGF21 concentrations in adolescent offspring of women with gestational diabetes. Eur J Endocrinol. 2019; 181(6): 691–700. DOI: 10.1530/EJE-19-0658.
51. Балашов А.Л., Блинов А.Е., Шульгина Н.С. Нейротрофический фактор мозга. Биологическая роль и клиническое значение. University Therapeutic Journal. 2020; 2(3): 55–63.
52. Мильнер Е.Б., Похлебкина А.А., Леонова И.А., Хавкин А.И. Роль нейтрофического фактора головного мозга в генезе ожирения. Вопросы практической педиатрии. 2021; 16(1): 58–63. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-1-58-63.
53. Fusco S., Spinelli M., Cocco S. et al. Maternal insulin resistance multigenerationally impairs synaptic plasticity and memory via gametic mechanisms. Nat Commun. 2019; 10(1): 4799. DOI: 10.1038/s41467-019-12793-3.
54. Glastras S.J., Chen H., Pollock C.A., Saad S. Maternal obesity increases the risk of metabolic disease and impacts renal health in offspring. Biosci Rep. 2018; 38(2): BSR20180050. DOI: 10.1042/BSR20180050.
55. Amati F., Hassounah S., Swaka A. The Impact of Mediterranean Dietary Patterns During Pregnancy on Maternal and Offspring Health. Nutrients. 2019; 11(5): 1098. DOI: 10.3390/nu11051098.

REFERENCES

1. Magro-Malosso E.R., Saccone G., Di Mascio D., Di Tommaso M., Berghella V. Exercise during pregnancy and risk of preterm birth in overweight and obese women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017; 96(3): 263–73. DOI: 10.1111/aogs.13087.
2. Catalano P.M., Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. BMJ. 2017; 8, 356: j1. DOI: 10.1136/bmj.j1
3. Fabozzi G., Iussig B., Cimadomo D. et al. The impact of unbalanced maternal nutritional intakes on oocyte mitochondrial activity: implications for reproductive function. Antioxidants (Basel). 2021; 10(1): 91. DOI: 10.3390/antiox10010091.
4. Levakov S.A., Borovkova Ye.I. Beremennost' na fone ozhireniya i metabolicheskogo sindroma. [Pregnancy with obesity and metabolic syndrome]. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatalogii. 2014; 13(5): 5–10. (In Russian)
5. Lewandowska M., Więckowska B., Sajdak S. Pre-Pregnancy obesity, excessive gestational weight gain, and the risk of pregnancy-induced hypertension and gestational diabetes mellitus. J Clin Med. 2020; 9(6): 1980. DOI: 10.3390/jcm9061980.
6. Stubert J., Reister F., Hartmann S., Janni W. The risks associated with obesity in pregnancy. Dtsch Arztebl Int. 2018; 115(16): 276–83. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0276.
7. Barbosa L., Boaviagem A., Moretti E., Lemos A. Multiparity, age and overweight/obesity as risk factors for urinary incontinence in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Int Urogynecol J. 2018; 29(10): 1413–27. DOI: 10.1007/s00192-018-3656-9.
8. Petrenko Yu.V., Novikova V.P., Polunina A.V. Ozhireniye u materey i zdorov'ye detey raznogo vozrasta. [Obesity in mothers and the health of children of different ages]. Pediatr. 2018; 9(3): 24–7. DOI: 10.17816/PED9324-27 (In Russian)
9. Hsu M.H., Chen Y.C., Sheen J.M., Huang L.T. Maternal obesity programs offspring development and resveratrol potentially reprograms the effects of maternal obesity. Int J Environ Res Public Health. 2020; 17(5): 1610. DOI: 10.3390/ijerph17051610.
10. Bellver J., Mariani G. Impact of parental over- and underweight on the health of offspring. Fertil Steril. 2019; 111(6): 1054–64. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.128.
11. Kong L., Norstedt G., Schalling M., Gissler M., Lavebratt C. The risk of offspring psychiatric disorders in the setting of maternal obesity and diabetes. Pediatrics. 2018; 142(3): e20180776. DOI: 10.1542/peds.2018-0776.
12. Persson M., Razaz N., Edstedt Bonamy A.K., Villamor E., Cnattingius S. Maternal overweight and obesity and risk of congenital heart defects. J Am Coll Cardiol. 2019; 73(1): 44–53. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.050.
13. Persson M., Cnattingius S., Villamor E. et al. Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: cohort study of 1.2 million singletons. BMJ. 2017; 357: j2563. DOI: 10.1136/bmj. j2563.
14. Kelly A.C., Powell T..L, Jansson T. Placental function in maternal obesity. Clin Sci (Lond). 2020; 134(8): 961–84. DOI: 10.1042/CS20190266.
15. Mahajan A., Sapehia D., Thakur S. et al. Effect of imbalance in folate and vitamin B12 in maternal/parental diet on global methylation and regulato-

ry miRNAs. Sci Rep. 2019; 9(1): 17602. DOI: 10.1038/s41598-019-54070-9.
16. Kondo A., Matsuo T., Morota N. et al. Neural tube defects: Risk factors and preventive measures. Congenit Anom (Kyoto). 2017; 57(5): 150–6. DOI: 10.1111/cga.12227.
17. Álvarez-Bueno C., Cavero-Redondo I., Lucas-de la Cruz L. et al. Association between pre-pregnancy overweight and obesity and children's neurocognitive development: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Int J Epidemiol. 2017; 46(5): 1653–66. DOI: 10.1093/ije/dyx122.
18. McDowell M., Cain M.A., Brumley J. Excessive gestational weight gain. J Midwifery Womens Health. 2019; 64(1): 46–54. DOI: 10.1111 / jmwh.12927.
19. Mitanchez D., Jacqueminet S., Nizard J. et al. Effect of maternal obesity on birthweight and neonatal fat mass: A prospective clinical trial. PLoS One. 2017; 12(7): e0181307. DOI: 10.1371/journal.pone.0181307.
20. Vinturache A.E., Chaput K.H., Tough S.C. Pre-pregnancy body mass index (BMI) and macrosomia in a Canadian birth cohort. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017; 30(1): 109–16. DOI: 10.3109 / 14767058.2016.1163679.
21. Díaz P., Powell T.L., Jansson T. The role of placental nutrient sensing in maternal-fetal resource allocation. Biol Reprod. 2014; 91(4): 82. DOI: 10.1095/biolreprod.114.121798
22. Lewis R.M., Desoye G. Placental Lipid and Fatty Acid Transfer in Maternal Overnutrition. Ann Nutr Metab. 2017; 70(3): 228–31. DOI: 10.1159/000463397.
23. Chabanova N.B., Matayev S. I., Vasil'kova T. N., Shevlyukova T.P., Troshina I.A. Rol' alimentarnykh faktorov i ozhireniya u beremennykh zhenshchin v razvitii akusherskoy i perinatal'noy patologii. [The role of nutritional factors and obesity in pregnant women in the development of obstetric and perinatal pathology]. Voprosy pitaniya. 2017; 86(4): 6–21. DOI: 10.24411/0042-8833-2017-00055. (In Russian)
24. Jayabalan N., Nair S., Nuzhat Z. et al. Cross talk between adipose tissue and placenta in obese and gestational diabetes mellitus pregnancies via exosomes. Front Endocrinol (Lausanne). 2017; 8: 239. DOI: 10.3389/fendo.2017.00239.
25. Novikova V.P., Ivanov D.O., Petrenko Yu.V. i dr. Markery endotelial'noy disfunktsii u novorozhdennykh, rozhdennykh ot materey s ozhireniyem. [Markers of endothelial dysfunction in newborns born to obese mothers]. V knige: Tezisy XII Obshcherossiyskogo nauchno-prakticheskogo seminara "Reproduktivnyy potentsial Rossii: versii i kontraversii". Moskva: Mediabyuro Status prezens Publ.; 2019: 112–3. (In Russian)
26. Smirnova N.N., Kupriyenko N.B., Zhestyannikova Ye.I. Endotelial'naya disfunktsiya pri ozhirenii u detey. [Endothelial dysfunction in obesity in children]. Meditsina: teoriya i praktika. 2019; 4(2): 35–41. (In Russian)
27. Novikova V.P., Gurova M.M., Gurina O.P. et al. Markers of endothelial dysfunction SVCAM-1, VEGF and metabolic status in obese adolescents. Archives of Disease in Childhood. 2019; 104(S3): A118–A119.
28. Avagliano L., Monari F., Po' G, Salerno C. et al. The burden of placental histopathology in stillbirths associated with maternal obesity. Am J Clin Pathol. 2020; 154(2): 225–35. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa035.
29. Wallace J.G., Bellissimo C.J., Yeo E. et al. Obesity during pregnancy results in maternal intestinal inflammation, placental hypoxia, and alters fetal glucose metabolism at mid-gestation. Sci Rep. 2019; 9(1): 17621. DOI: 10.1038/s41598-019-54098-x.
30. Jessel R.H., Rosario F.J., Chen Y.Y. et al. Decreased placental folate transporter expression and activity in first and second trimester in obese mothers. J Nutr Biochem. 2020; 77: 108305. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2019.108305.
31. Menchini R.J., Chaudhry F.A. Multifaceted regulation of the system A transporter Slc38a2 suggests nanoscale regulation of amino acid metabolism and cellular signaling. Neuropharmacology. 2019; 161: 107789. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.107789.
32. Petrenko Yu.V., Ivanov D.O., Martyagina M.A. i dr. Insulinopodobnyy faktor rosta i yego dinamika u detey pervogo goda zhizni, rozhdennykh ot materey s ozhireniyem. [Insulin-like growth factor and its dynamics in children of the first year of life born to obese mothers]. Pediatr. 2019; 10(1): 13–20. https://doi.org/10.17816/ PED10113-20. (In Russian)
33. Martiagina M.A., Petrenko Yu.V., Gurina O.P. et al. Features of postnatal growth from birth to age 1 year in infants born to obese mothers. Obesity Facts. 2019; 12(S1): 186.
34. Myatt L., Maloyan A. Obesity and Placental Function. Semin Reprod Med. 2016; 34(1): 42–9. DOI: 10.1055/s-0035-1570027.
35. Mandò C., Anelli G.M., Novielli C. et al. Impact of Obesity and Hyperglycemia on Placental Mitochondria. Oxid Med Cell Longev. 2018; 2018: 2378189. DOI: 10.1155/2018/2378189.
36. Aouache R., Biquard L., Vaiman D., Miralles F. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases. Int J Mol Sci. 2018; 19(5): 1496. DOI: 10.3390/ijms19051496.
37. Schoots M.H., Gordijn S.J., Scherjon S.A., van Goor H., Hillebrands J.L. Oxidative stress in placental pathology. Placenta. 2018; 69: 153–61. DOI: 10.1016/j.placenta.2018.03.003.
38. Stupin J.H., Arabin B. Overweight and obesity before, during and after pregnancy: part 1: pathophysiology, molecular biology and epigenetic consequences. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2014; 74(7): 639–45. DOI: 10.1055/s-0034-1368486.

39. Petrenko Yu.V., Gerasimova K.S., Novikova V.P. Biologicheskaya i patofiziologicheskaya znachimost' adiponektina. [Biological and pathophysiological significance of adiponectin]. Pediatr. 2019; 10(2): 83–7. https://doi.org/10.17816/PED10283-87. (In Russian)
40. Khavkin A.I., Kolosova A.D., Novikova V.P. Biologicheskaya rol' i klinicheskoye znacheniye leptina v pediatrii. [The biological role and clinical significance of leptin in pediatrics]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2020; 15(4): 69–74. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-69-74. (In Russian)
41. Arroyo-Jousse V., Jaramillo A., Castaño-Moreno E. et al. Adipokines underlie the early origins of obesity and associated metabolic comorbidities in the offspring of women with pregestational obesity. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2020; 1866(2): 165558. DOI: 10.1016/j.bbadis.2019.165558.
42. Estienne A., Bongrani A., Reverchon M. et al. Involvement of novel adipokines, chemerin, visfatin, resistin and apelin in reproductive functions in normal and pathological conditions in humans and animal models. Int J Mol Sci. 2019; 20(18): 4431. DOI: 10.3390/ijms20184431.
43. Mattern A., Zellmann T., Beck-Sickinger A.G. Processing, signaling, and physiological function of chemerin. IUBMB Life. 2014; 66: 19–26. DOI: 10.1002/iub.1242
44. Nogues P., Dos Santos E., Jammes H. et al. Maternal obesity influences expression and DNA methylation of the adiponectin and leptin systems in human third-trimester placenta. Clin Epigenetics. 2019; 11(1): 20. DOI: 10.1186/s13148-019-0612-6.
45. Lityayeva L.A., Kovalova O.V., Zhilenkova O. G. Osobennosti formirovaniya kishechnoy mikrobioty na etape vnutriutrobnogo razvitiya ploda. [Features of the formation of intestinal microbiota at the stage of intrauterine development of the fetus]. Detskiye infektsii. 2018; 17(3): 21–6. DOI.org/10.22627/2072-8107-2018-17-3-21-27. (In Russian)
46. Stanislawski M.A., Dabelea D., Wagner B.D. et al. Pre-pregnancy weight, gestational weight gain, and the gut microbiota of mothers and their infants. Microbiome. 2017; 5(1): 113. DOI: 10.1186/s40168-017-0332-0.
47. Neri C., Edlow A.G. Effects of Maternal Obesity on Fetal Programming: Molecular Approaches. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015; 6(2): a026591. DOI: 10.1101/cshperspect. a026591.
48. Yevsyukova I.I. Mikrobiota i melatonin v sisteme «mat'-platsenta-plod». [Microbiota and melatonin in the mother-placenta-fetus system]. Molekulyarnaya meditsina. 2021; 19(1): 11–6. DOI: 10.29296/24999490-2021-01-02. (In Russian)
49. Wong M.G., The N.L., Glastras S. Maternal obesity and offspring risk of chronic kidney disease. Nephrology (Carlton). 2018; 23(4): 84–7. DOI: 10.1111/nep.13462.
50. Kampmann F.B., Thuesen ACB., Hjort L. et al. Increased leptin, decreased adiponectin and FGF21 concentrations in adolescent offspring of women with gestational diabetes. Eur J Endocrinol. 2019; 181(6): 691–700. DOI: 10.1530/EJE-19-0658.
51. Balashov A.L., Blinov A.Ye., Shul'gina N.S. Neyrotroficheskiy faktor mozga. [Brain neurotrophic factor]. Biologicheskaya rol' i klinicheskoye znacheniye. University Therapeutic Journal. 2020; 2(3): 55–63. (In Russian)
52. Mil'ner Ye.B., Pokhlebkina A.A., Leonova I.A., Khavkin A.I. Rol' neytroficheskogo faktora golovnogo mozga v geneze ozhireniya. [The role of brain neutrophic factor in the genesis of obesity]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2021; 16(1): 58–63. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-1-58-63. (In Russian)
53. Fusco S., Spinelli M., Cocco S. et al. Maternal insulin resistance multigenerationally impairs synaptic plasticity and memory via gametic mechanisms. Nat Commun. 2019; 10(1): 4799. DOI: 10.1038/s41467-019-12793-3.
54. Glastras S.J., Chen H., Pollock C.A., Saad S. Maternal obesity increases the risk of metabolic disease and impacts renal health in offspring. Biosci Rep. 2018; 38(2): BSR20180050. DOI: 10.1042/BSR20180050.
55. Amati F., Hassounah S., Swaka A. The Impact of Mediterranean Dietary Patterns During Pregnancy on Maternal and Offspring Health. Nutrients. 2019; 11(5): 1098. DOI: 10.3390/nu11051098.