УДК 616-056.527+618.3-06+159.922.1-055.26+577.121+618.36-008.64
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.40.28.001

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ОЖИРЕНИЯ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА В ПЕРВЫЙ ГОД ЖИЗНИ

© Дмитрий Олегович Иванов, Наталья Эдуардовна Прокопьева, Юрий Валентинович Петренко

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:
Наталья Эдуардовна Прокопьева — лаборант-исследователь лаборатории Медико-социальных проблем в педиатрии, НИЦ ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: shkunat93@gmail.com ORCID ID: 0000-0001-5412-1412

Для цитирования: Иванов Д.О., Прокопьева Н.Э., Петренко Ю.В. Прогностическая роль ожирения для здоровья матери и ребенка в первый год жизни // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 3. С. 5–35. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.40.28.001

Поступила: 01.06.2023 **Одобрена: 03.08.2023** **Принята к печати: 12.09.2023**

Резюме. За последние несколько десятилетий распространенность ожирения во всем мире достигла масштабов эпидемии. Ожирение и избыточный вес во время беременности связаны с ухудшением исходов для матери и ребенка. Кроме того, исследования показывают, что материнское ожирение может привести к долгосрочным последствиям для потомства, увеличивая риск развития психоневрологических расстройств, метаболических, атопических заболеваний, а также возможных изменений иммунного / воспалительного статуса. В дополнение к генетическим механизмам все больше данных свидетельствует об индукции эпигенетических изменений материнским ожирением, которые могут влиять на фенотип потомства, тем самым программируя риск ожирения и кардиометаболических заболеваний. Однако механизмы, связывающие материнскую среду с неблагоприятными краткосрочными и долгосрочными последствиями, остаются плохо изученными. В данном обзоре представлены современные знания о влиянии материнского ожирения во время беременности на ребенка в первый год жизни. Понимание этих процессов имеет ключевое значение для разработки терапевтических вмешательств с целью предотвращения будущих сердечно-сосудистых и метаболических патологий у последующих поколений.

Ключевые слова: *материнское ожирение; перинатальный период; метаболический синдром; потомство матерей с ожирением; мать–плацента–плод.*

THE PREDICTIVE ROLE OF OBESITY FOR MATERNAL AND CHILD HEALTH IN THE FIRST YEAR OF LIFE

© Dmitry O. Ivanov, Natalya E. Prokopeva, Yury V. Petrenko

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:
Natalya E. Prokopeva — Laboratory assistant-researcher of the laboratory Medical and Social problems in pediatrics, Research Center of Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: shkunat93@gmail.com ORCID ID: 0000-0001-5412-1412

For citation: Ivanov DO, Prokopeva NE, Petrenko YuV. The predictive role of obesity for maternal and child health in the first year of life. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023; 11(3): 5-35. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.40.28.001

Received: 01.06.2023 **Revised: 03.08.2023** **Accepted: 12.09.2023**

Abstract. Over the past few decades, the prevalence of obesity worldwide has reached epidemic proportions. Obesity and overweight during pregnancy are associated with worse maternal and child outcomes. In addition, studies show that maternal obesity can lead to long-term consequences for the offspring, increasing the risk of neuropsychiatric disorders, metabolic, atopic diseases, and possible changes in the immune / inflammatory status. In addition to genetic mechanisms, a growing body of evidence suggests the induction of epigenetic changes by maternal obesity, which may influence offspring phenotype, thereby influencing later risk of obesity and cardiometabolic disease. However, the mechanisms linking the maternal environment to adverse short and long term outcomes remain poorly understood. This review presents current knowledge about the impact of maternal obesity on a child in the first year of life. Understanding these processes is key to developing therapeutic interventions to prevent future cardiovascular and metabolic pathologies in future generations.

Key words: *maternal obesity; perinatal period; metabolic syndrome; offspring of obese mothers; mother-placenta-fetus.*

 ISSN 2221-2582

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение является серьезной медико-социальной проблемой современной медицины и достигает в мире масштабов эпидемии. Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения о проблеме ожирения в Европе, на 2022 г. около 55,5% взрослого населения страдает избыточной массой тела и ожирением. Неуклонно растет распространенность ожирения среди женщин детородного возраста [1]. В 2017–2018 гг. в США распространенность ожирения среди женщин детородного возраста составляла около 40% [2–4], в Великобритании ожирение отмечалось у 21,6% женщин, а 27,4% имели избыточный вес. В Шотландии в 2021 г. 25,9% женщин страдали ожирением к моменту наступления беременности [3]. Статистические данные в Российской Федерации перекликаются с общемировой тенденцией. Так, по результатам эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) в 2013–2014 гг., ожирение встречалось практически у каждого третьего гражданина России. Вторая волна программы ЭССЕ-РФ, проведенная в 2017 г., включала 17 регионов и более 26 000 участников обоих полов в возрасте от 20 до 64 лет. Результаты исследования показали, что ожирение регистрировалось у 27,9% мужчин и 31,8% женщин, распространенность ожирения среди женщин детородного возраста достигала 25% [5]. В настоящее время актуальна проблема ожирения среди женщин детородного возраста, по данным исследований последних лет, демонстрирующих неблагоприятное влияние материнского ожирения на здоровье потомства. Данные акушерской практики свидетельствуют о том, что ожирение значительно осложняет течение беременности и родов, способствуя возникновению акушерских осложнений в 2–3 раза чаще, чем у женщин, имеющих нормальный индекс массы тела [6–8]. Кроме того, у женщин с ожирением чаще, чем у женщин с нормальным индексом массы тела (ИМТ), наблюдается избыточное гестационное увеличение массы тела, что также доказанно увеличивает акушерские и перинатальные риски [9–12].

ВЛИЯНИЕ МАТЕРИНСКОГО ОЖИРЕНИЯ НА РОСТ И РАЗВИТИЕ ПЛОДА. ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ РИСКИ

Многочисленные исследования доказали роль материнского ожирения в формировании различных осложнений беременности и родов, таких как невынашивание беременности, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, гестационная артериальная гипертензия, аномалии родовой деятельности, увеличение частоты оперативного родоразрешения, кровотечения в родах и раннем послеродовом периоде, травматические повреждения у матери и плода, инфекции в области хирургических вмешательств, задержка внутриутробного развития плода [14–18]. Помимо осложнений беременности и родов, перинатальных рисков, в настоящее время активно изучаются механизмы долгосрочного влияния материнского ожирения на потомство. В настоящее время встречаются единичные работы, изучающие влияние материнского ожирения в первый год жизни ребенка, влияние генетических и эпигенетических факторов.

Во время беременности во многих органах и системах организма женщины происходят значительные анатомические и физиологические изменения, направленные на обеспечение питания и развития плода. Одним из важных механизмов физиологической адаптации материнского организма к беременности является контролируемая выработка цитокинов, воспалительных и провоспалительных факторов различными подтипами клеток на границе между матерью и плодом, так как для имплантации, плацентации и продолжения беременности требуется строгая регуляция воспалительных факторов [19, 20]. Материнское ожирение связано с изменением в профиле воспалительной реакции, что непосредственно оказывает влияние на физиологическую адаптацию. При беременности, протекающей на фоне ожирения и избыточной массы тела, возникает хроническое воспаление низкой степени, вторичное по отношению к нарушению профиля иммунных клеток, впоследствии приводящее к активации провоспалительных механизмов. Данное состояние в современной литературе имеет название «метафламмация». Метафламмация в настоящее время признается в качестве основного фактора, влияющего на здоровье потомства в ранний период жизни [21, 22]. Описаны три иммунологические стадии, основанные на воспалительной реакции организма во время беременности [20, 23]. В I триместре начальная провоспалительная стадия важна для имплантации и плацентации. С началом II триместра наступает противовоспалительная и иммунная стадия Th2-типа, необходимая для роста плода. В III триместре провоспалительная стадия и иммунная активация Th1-типа инициируют родовую деятельность и роды [20–23]. Помимо важной роли клеток Th1 и Th2 во время беременности, другие Т-хелперы, такие как Т-хелперы 17 (Th17), Т-хелперы 22 (Th22), фолликулярные Т-хелперы (Tfh) и регуляторные Т-клетки (Treg) у матери и плода способствуют продолжению здоровой беременности. Клетки Th17 и Th22 участвуют в индукции иммунитета против внеклеточных патогенов на границе матери и плода [20–22]. Неконтролируемый ответ Th1 и Th17 связан с несостоятельной имплантацией и невынашиванием

беременности [21–28]. Клетки Treg усиливают иммунную толерантность к плоду путем подавления чрезмерного иммунитета Th1 и Th17 и аутоиммунного ответа [29]. Фолликулярные Т-хелперы в III триместре обеспечивают гуморальный иммунитет, активируя В-клетки для инициации ответа антител вне фолликулярного и герминального центра [30]. Т-хелперы 1-го типа (Th1) и Т-хелперы 2-го типа (Th2) представляют собой два основных подмножества CD4 Т-хелперных клеток, которые регулируют адаптивный иммунный ответ [31]. Клетки Th1 продуцируют высокие уровни интерферона-γ (IFN-γ), интерлейкина-2 (IL-2), фактора некроза опухоли (TNF) и отвечают за фагоцитозависимое воспаление, а также за защиту от внутриклеточных патогенов [31]. Они также играют важную роль в развитии органоспецифических аутоиммунных заболеваний и хронических воспалительных заболеваний [31]. Клетки Th2 продуцируют IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 и IL-13, что приводит к избыточному иммунному ответу за счет переключения В-клеток, активации эозинофилов и ингибированию фагоцитарной активности [32]. Несмотря на некоторые противоречивые результаты, большинство исследований, встречаемых в современной литературе, показывают, что матери с ожирением до беременности имеют повышенный уровень провоспалительных цитокинов, таких как IL-8, IL-6, CRP, TNF-α и IFN-γ, и измененные уровни адипокинов [33–40]. Воспаление, возникающее на фоне ожирения матери, приводит к нарушению развития плаценты, которое оказывает влияние как на материнский, так и на плацентарный профили воспаления [41–43]. На сегодняшний день доказано влияние цитокинов на имплантации и ремоделирование спиральных артерий. Так, аномально высокие уровни TNF-α могут приводить к нарушению ремоделирования спиральных артерий [44], а IL-6 увеличивает миграцию и инвазию клеток трофобласта, тогда как TNF-α ее снижает [45–48]. В исследованиях последних лет продемонстрировано, что материнское ожирение связано с увеличением массы плаценты и снижением ее эффективности, что указывает на адаптацию к повышенной доступности питательных веществ для регуляции роста плода [49–54]. Была также выявлена линейная корреляционная зависимость между массой плаценты и массой тела при рождении [49, 54]. Плацентарный транспорт оказывает значительное влияние на внутриутробную среду плода [55]. При беременности на фоне ожирения аномальная плацентарная сосудистая сеть является наиболее распространенной патологией плаценты [53, 56–59]. Рост сосудов плаценты регулируется ангиогенными факторами, в том числе VEGF, плацентарным фактором роста (PlGF), образуя фактор роста-β (TGF-β) и лептин, а также антиангиогенные факторы, такие как растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) и растворимый эндоглин (sEng) [7–9, 51]. К концу II триместра ворсинчатые кровеносные сосуды начинают образовывать петли и извиваться, резко увеличивая площадь поверхности для обмена питательными веществами и газами [60]. Дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами считается важным звеном в патогенезе преэклампсии и задержки внутриутробного развития [65]. Ожирение доказанно связано с повышенной плацентарной экспрессией VEGF, снижением уровней циркулирующих PlGF и sFlt-1 [66, 67]. Таким образом, материнское ожирение нарушает развитие плацентарной архитектуры, потенциально ставя под угрозу рост и выживание плода [60].

На ранних сроках физиологически протекающей беременности происходит повышение чувствительности к инсулину, что способствует поглощению глюкозы жировой тканью, что, в свою очередь, подготавливает организм к повышенным энергетическим потребностям на более поздних сроках беременности [61]. У женщин с ожирением постпрандиальная концентрация инсулина на 50–60% выше, чем у женщин с нормальной массой тела как на ранних, так и на поздних сроках беременности [62]. Женщины с ожирением также в большей степени имеют толерантность к глюкозе в сравнении с беременными женщинами с нормальным ИМТ, о чем свидетельствуют более высокие значения уровня глюкозы натощак, через 1 и 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) [62]. Несмотря на то что значения гликемии могут не соответствовать критериям гестационного сахарного диабета (ГСД), аномальный ответ на ПГТТ у женщин с ожирением связан с риском рождения крупного для гестационного возраста плода [63]. Кроме этого, во время беременности, протекающей на фоне ожирения или избыточной массы тела, регистрируются повышенные уровни циркулирующих цитокинов в материнской крови, таких как TNF-α и IL-6, связь которых доказана в развитии инсулинорезистентности в I и во II триместрах беременности [64–66].

В исследованиях, проведенных на животных моделях, а затем продублированных на людях, обнаружено, что материнское ожирение приводит к снижению транспорта олеиновой кислоты в плаценте у детей мужского пола, что связано со снижением экспрессии транспортера CD36 (транслоказа жирных кислот) и внутриклеточного белка, связывающего жирные кислоты (FABP 5) [67]. Увеличение передачи липидов плоду способствует развитию жировой ткани, и, следовательно, риску развития избыточной массы тела у потомства [68]. Гиперлипидемия и сосудистая дисфункция могут быть важным медиатором кардиометаболических

заболеваний, наблюдаемых у потомства рожденных от матерей, страдающих ожирением. Учитывая все приведенные выше механизмы, можно сделать вывод, что ожирение матери оказывает пагубное влияние на здоровье потомства. Кратковременные неблагоприятные исходы для плода у младенцев матерей с ожирением включают повышенный риск чрезмерного роста плода, мертворождения и неонатальной гипогликемии [69, 70]. Метаанализ опубликованных данных по 38 когортам показал, что материнское ожирение и даже небольшое увеличение индекса ИМТ связаны с повышенным риском внутриутробной и младенческой смерти. Для женщин с ИМТ >30 кг/м^2 абсолютный риск на 10 000 беременностей составил 102 и 43 внутриутробных и младенческих смертей соответственно [71]. Беременность, протекающая на фоне избыточной массы тела, связана с 2–3-кратным увеличением риска макросомии у плода; это связано с увеличением абсолютного размера плода и жировой массы младенцев [72–74]. Некоторые исследования предполагают, что программирование ожирения у потомства материнским ожирением может быть частично специфичным для пола, при этом потомство мужского пола имеет большую восприимчивость к рискам развития ожирения по сравнению с потомством женского пола, рожденным от матерей с ожирением [75]. Избыточный рост плода является основной причиной увеличения частоты кесарева сечения [76, 77]. Тяжелая неонатальная гипогликемия отмечается у 10–15% новорожденных и может приводить к поражению нервной системы [78]. При ожирении у матери неонатальная гипогликемия обычно носит преходящий характер и возникает из-за неадекватной, стойкой гиперинсулинемии, вызванной более высокими, в сравнении с нормальными концентрациями, глюкозы в утробе матери [79].

ФАКТОРЫ РЕГУЛЯЦИИ НА УРОВНЕ МАТЬ–ПЛАЦЕНТА–ПЛОД ПРИ МАТЕРИНСКОМ ОЖИРЕНИИ

Данные исследований последних лет демонстрируют, что жировая ткань является важным эндокринным органом, участвующим в обмене веществ, посредством нескольких механизмов, наиболее важным из которых является секреция биоактивных медиаторов из адипоцитов и других клеток [80–88]. Эти биологически активные вещества, в совокупности называемые «адипокинами», имеют важное значение в патофизиологии инсулинорезистентности, гиперлипидемии, воспаления и метаболического синдрома [89–100]. Метаболическая адаптация начинается на ранних сроках беременности и сопровождается изменениями в продукции материнских гормонов, в том числе пролактина, эстрогена, прогестерона и кортизола [101, 102]. Плацентарная секреция гормонов, которая начинается сразу после имплантации и продолжается на протяжении всей беременности, важна для метаболической адаптации матери посредством косвенного моделирования эндокринных осей и прямого изменения в метаболических системах матери [103].

Метаболизм глюкозы. Глюкоза является основным субстратом для плацентарного и фетального энергетического метаболизма, и нормальная беременность вызывает заметные изменения в метаболизме глюкозы у матери, включая резистентность к инсулину, активацию выработки глюкозы в печени и повышенное высвобождение инсулина β-клетками поджелудочной железы с более высоким содержанием С-пептида в плазме; эти механизмы способствуют плацентарной и фетальной доставке глюкозы [61]. На ранних сроках гестации уровень тощаковой гликемии снижается (в сравнении с уровнем глюкозы до беременности), отчасти из-за гемодилюции, связанной с увеличением объема циркулирующей крови у матери. Уровень тощаковой гликемии у матери остается стабильно низким во II триместре и достигает еще более низких значений в III триместре: это связано с усиленным использованием глюкозы плодно-плацентарным комплексом [62]. Тощаковая гипогликемия матери во время беременности компенсируется усиленным печеночным глюконеогенезом, который способствует повышению уровня глюкозы в крови и помогает поддерживать поступление питательных веществ плоду [63–69]. Напротив, постпрандиальные уровни глюкозы прогрессивно повышаются во время беременности в сравнении с уровнем до беременности [106, 107]. Это связано с нарушением чувствительности периферических тканей к инсулину и, следовательно, снижением утилизации глюкозы матерью после еды [108]. Женщины с ожирением имеют более высокий профиль глюкозы, чем женщины с нормальным индексом массы тела [70–73]. Материнская гликемия является сильной детерминантой роста плода, о чем свидетельствует непрерывная связь уровня материнской гликемии с увеличением массы тела при рождении [65–67].

Инсулин. В начале беременности у матери наблюдается повышение уровня секретина и чувствительности к инсулину, что стимулирует липогенез и снижает окисление жирных кислот, вызывая накопление жира у матери. Примерно в середине беременности развивается резистентность к инсулину, чтобы направить доступные питательные вещества на рост и развитие плода. Это естественное состояние резистентности к инсулину усиливается при беременности, протекающей на фоне ГСД или ожирения [68–71]. Инсулинорезистентность при

ожирении приводит к гипергликемии материи и, как следствие, к гипергликемии плода, поскольку глюкоза свободно проникает через плаценту [72–78]. Установлено, что инсулин играет нейротрофическую роль для многих областей головного мозга, он ингибирует апоптоз нейронов посредством активации протеинкиназы B и протеинкиназы C, что приводит к увеличению выживаемости нейронов [79–85]. Высокий уровень инсулина необходим для правильного созревания головного мозга [86]. Однако хроническая гиперинсулинемия, которая доказанно чаще наблюдается у матерей с ожирением, соответствует высокому уровню инсулина плода, что способствует развитию у него инсулинорезистентности [87–94]. Материнское ожирение, как известно, также связано с характерными изменениями высвобождения адипокинов, которые оказывают системное влияние на метаболизм и энергетический гомеостаз [95–98].

Адипонектин. Адипонектин, один из адипокинов, продуцируемых адипоцитами, является наиболее распространенным продуктом жировой ткани и составляет 0,01% общего числа белков плазмы. Он играет важную роль во взаимосвязи жировой ткани с другими метаболическими тканями, такими как печень и скелетные мышцы [45–47]. Адипонектин подавляет печеночный глюконеогенез и способствует сенсибилизации инсулина [45–59]. В отличие от других адипокинов, хотя он и секретируется адипоцитами, его концентрация в плазме обратно коррелирует с ИМТ [56, 99–102]. Во время беременности уровни адипонектина снижаются по мере того, как у матери развивается инсулинорезистентность, что способствует уменьшению поглощения глюкозы и усилению липолиза, перемещая питательные вещества, такие как глюкоза и липиды, плоду [103–109]. Исследования на мышах показали, что при материнском ожирении фетальный адипонектин усиливает отложение жира у плода, тем самым увеличивая его массу тела, что доказывает важную роль адипонектина в регуляции материнского метаболизма, плацентарной функции и развития плода [110–114].

Лептин. Лептин высвобождается из жировой ткани пропорционально ее массе. На протяжении всей беременности уровень лептина увеличивается, достигая пика в III триместре. У матерей с избыточной массой тела или ожирением уровень лептина в сыворотке до беременности имеет более высокие значения, поэтому на протяжении всей беременности его концентрации выше у матери и у плода, в сравнении с матерями с нормальным ИМТ [85, 87]. Установлено, что лептин участвует в развитии нервной системы, так как он является важным трофическим фактором. В исследованиях было доказано, что лептин связывается с рецепторами центра насыщения в гипоталамусе и формирует отрицательную обратную связь, подавляя повышенное потребление пищи и, таким образом, предотвращая ожирение [36]. Исследования на животных моделях показали, что ожирение связано с гиперлептинемией как у самок, так и у потомства, а также материнское ожирение приводит к формированию резистентности к лептину и, как следствие, неспособности лептина вызывать анорексические эффекты [92].

Грелин. Грелин — это гормон кишечника с сильным орексигенным сигналом. После поступления в общий кровоток грелин циркулирует в двух основных формах: ацилгрелин и дезацилгрелин. Концентрация общего грелина у матери немного снижается на протяжении всей беременности, и существует положительная корреляция между соотношением ацилированного и общего циркулирующего грелина у матери в III триместре беременности и массой тела ребенка при рождении [106–110]. Уровни общего грелина в пуповинной крови обратно пропорциональны массе тела новорожденного [115–117]. Исследования на животных и человеческих моделях показали, что материнский грелин регулирует развитие плода на поздних сроках беременности. Введение грелина мышам в течение последней недели беременности вызывало увеличение массы тела у потомства на 10–20% [118]. В исследованиях, проведенных на мышах, было показано, что грелин имеет ингибирующее значение в развитии гипоталамических нервных цепей, действуя как «разрыв» в балансе нейротрофического действия лептина, и, следовательно, правильная экспрессия грелина в неонатальном периоде важна для детей и в старшем возрасте.

Преадипоцитарный фактор. Преадипоцитарный фактор (PREF-1) представляет собой секретируемый белок, который ингибирует дифференцировку адипоцитов как *in vitro*, так и *in vivo*. Преадипоцитарный фактор синтезируется в виде трансмембранного белка, чей эктодомен, содержащий повторы эпидермального фактора роста, расщепляется ферментом, превращающим фактор некроза опухоли-α, с высвобождением биологически активной растворимой формы [104–108, 118]. На животных моделях было продемонстрировано важное значение PREF-1 в адипогенезе. У мышей, экспериментально лишенных преадипоцитарного фактора, наблюдалась задержка роста, аномалии скелета, склонность к ожирению, нарушение чувствительности к инсулину и снижение толерантности к глюкозе, что подтверждает роль PREF-1 в регуляции дифференцировки адипоцитов [13]. Во время эмбрионального развития PREF-1 широко экспрессируется в многочисленных эмбриональных тканях: в мультипотентных мезенхимальных

стволовых клетках, в железистых клетках поджелудочной железы, в клетках яичников и мужских половых желез, а также участвует в дифференцировке центральной нервной системы, гепатоцитах, дыхательных эпителиальных клетках, мезодермальных клетках почечного проксимального канальца, коре надпочечников [119–121]. Повышенные уровни PREF-1 выявляются в сыворотке крови, моче и в амниотической жидкости во время II триместра беременности [53]. После рождения экспрессия PREF-1 в большинстве тканей прекращается и наблюдается в ограниченном ряде клеток — преадипоцитах, клетках панкреатических островков, стромальных клетках тимуса и клетках коры надпочечника [28, 97].

Гормон роста. Гормон роста хорошо известен своей функцией стимуляции роста, размножения и регенерации клеток, поэтому он чрезвычайно важен для развития. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что мозг является важной мишенью гормона роста в регуляции потребления пищи, расхода энергии и гликемии, особенно в ответ на различные формы метаболического стресса, такие как глюкопривация, ограничение пищи и физические упражнения [122–125]. Во время беременности действие гормона роста связано с регуляцией потребления пищи, чувствительностью к инсулину и лептину у матери, что свидетельствует о том, что гормон роста совместно с другими гестационными гормонами имеет важное значение в подготовке материнского организма к метаболическим потребностям потомства [126]. В настоящее время мало что известно о программирующих эффектах гормона роста матери и/или плода на развитие гипоталамуса у потомства. Есть некоторые доказательства того, что гормон роста регулирует гипоталамические нейроцепи, контролирующие энергетический гомеостаз [59].

Про- и противовоспалительные цитокины. Многочисленные исследования показывают, что материнское ожирение дополнительно увеличивает концентрацию в плазме провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, TNF-α, хемоаттрактантный белок моноцитов 1 (MCP-1), IL-8 и С-реактивный белок, поддерживая концепцию о том, что низкое провоспалительное состояние, связанное с нормальной беременностью, усугубляется ожирением матери [127]. Биологические эффекты провоспалительных цитокинов уравновешиваются противовоспалительными цитокинами, такими как IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11 и IL-22 [63]. В настоящее время ожирение рассматривается как ключевой фактор в развитии хронического воспаления [96, 128], которое имеет значение в патогенезе преэклампсии, гестационного сахарного диабета [129]. Хроническое воспаление имеет неблагоприятное значение для фетального программирования. В недавнем исследовании на животных было показано, что потомство крыс, которым вводили IL-6 на протяжении всей беременности, имело больше жира в организме по сравнению с группой контроля, а у потомства мужского пола была снижена чувствительность к инсулину [130].

Липиды. Во время беременности у матери происходит накопление липидов в I и во II триместре, а в дальнейшем — усиление липолиза жировой ткани. Катаболическое состояние жировой ткани женщины на поздних сроках беременности связано с гиперлипидемией, в основном соответствующей повышению уровня триглицеридов в плазме, а также с меньшим повышением уровня фосфолипидов и холестерина [70]. Ожирение у матери связано с повышением уровня липидов, более высоким уровнем триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и более низким уровнем холестерина, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), чем у женщин с нормальным ИМТ [131]. Несколько недавних исследований показали, что постпрандиальные триглицериды и свободные жирные кислоты у матери являются более сильным предиктором увеличения массы тела новорожденного, чем уровень глюкозы у матери при беременности, протекающей на фоне ожирения [45]. Количество и характер жирных кислот, поступающих во время беременности, имеют важное значение для развития мозга и функции гипоталамуса у потомства. У потомства мышей и крыс, рожденных от животных, которые потребляли повышенное количество насыщенных или трансжирных кислот, отмечалась гипоталамическая дисфункция [132, 133]. Избыточное питание обычно активирует гипоталамическую воспалительную передачу сигналов за счет повышенного стресса эндоплазматического ретикулума в гипоталамусе, что служит механизмом энергетического дисбаланса, лежащего в основе ожирения [76]. Во время беременности, протекающей на фоне ожирения, у потомства увеличивается воспаление в гипоталамусе [58] вследствие повышенного уровня циркулирующих жирных кислот [134–138]. Предполагается, что жирные кислоты играют важную роль в дисфункции гипоталамуса, наблюдаемой у потомства, рожденного от матерей, потребляющих повышенное количество насыщенных или трансжирных кислот, и механизмы, лежащие в основе этих изменений, могут быть связаны со стрессом эндоплазматического ретикулума и воспалением гипоталамуса.

В настоящее время остается малоизученной роль нейротрофического фактора головного и пептида YY в регуляции на уровне мать–плацента–плод при материнском ожирении и их дальнейшее влияние на рост и развитие ребенка [102, 113, 139–141].

ВЛИЯНИЕ МАТЕРИНСКОГО ОЖИРЕНИЯ НА ЗДОРОВЬЕ ПОТОМСТВА

Помимо неблагоприятных интранатальных и перинатальных исходов, материнское ожирение также связано с формированием хронических заболеваний у детей в более позднем возрасте. В 1990 г. Дэвид Баркер предложил модель «истоков развития болезней взрослых», в которой он выдвинул гипотезу о том, что воздействие субоптимальной окружающей среды в раннем периоде жизни формирует будущее здоровье человека [80]. Первоначально он показал, что взрослые, рожденные с низкой массой тела, вторичной по отношению к задержке внутриутробного развития из-за недостаточного потребления питательных веществ, подвержены более высокому риску развития метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний. И напротив, состояния, связанные с внутриутробным «перееданием» и повышенным воспалением, такие как гестационный сахарный диабет и ожирение матери, негативно влияют на здоровье потомства в долгосрочной перспективе. Данные исследований последних лет позволяют предположить, что активация провоспалительного состояния во время беременности связана с длительными заболеваниями потомства, включая детское ожирение, нервно-психические расстройства и аллергические заболевания [135].

Нервно-психические расстройства. В последние годы появляется все больше данных о том, что дети, рожденные от матерей с ожирением, более склонны к нарушениям развития нервной системы и нервно-психическим расстройствам. Имеются сведения, что дети, рожденные от матерей с ожирением, имеют более низкие коэффициенты интеллекта (IQ), более высокие показатели встречаемости расстройств аутистического спектра (РАС), синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), детского церебрального паралича (ДЦП) и аффективных расстройств [45, 47, 136–138]. В исследованиях на животных моделях материнское ожирение чаще приводило к нейропсихическим заболеваниям у потомства, что связывают со значительными изменениями в структуре мозга в виде снижения пролиферации нейральных предшественников в гиппокампе, снижения апоптоза в гиппокампе и дифференцировки нейронов в зубчатой извилине, атрофии дендритов в гиппокампе и миндалевидном теле и снижения миелинизации в коре головного мозга у потомства (преимущественно у потомства мужского пола) [205–209]. Было также показано, что потомство, рожденное от матерей, страдающих ожирением, имело проблемы в обучении, отмечались поведенческие расстройства в виде гиперактивности, тревоги, снижения общительности, аддиктивного поведения и расстройств пищевого поведения [139]. Edlow и соавт. в своем исследовании обнаружили, что потомство мышей, рожденных от животных с ожирением, имело повышенную продукцию TNF-α в ответ на воздействие полисахаридов в плацентарных CD11b-клетках по сравнению с контрольной группой [140]. Повышение провоспалительных цитокинов было более значимым у потомства мужского пола, что может коррелировать с преобладанием у мужчин некоторых психоневрологических заболеваний, связанных с ожирением матери [140–142]. Из полученных данных было выдвинуто предположение, что именно нейровоспаление и окислительный стресс, возникающие за счет повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов, повышенного перекисного окисления липидов и активации микроглии у потомства от матерей с ожирением, играют важную роль в неблагоприятных исходах развития нервной системы [26]. Провоспалительная среда влияет на метаболизм мозгового нейротрофического фактора (BDNF), который является необходимым для нейрогенеза гиппокампа. Известно, что изменения метаболизма BDNF и экспрессия триптофангидроксилазы (TPH2) связаны с тревожным расстройством во взрослом возрасте [29, 130].

Влияние на иммунную систему. Имеются доказательства того, что материнское ожирение и хроническое воспаление во время беременности увеличивают риск развития у потомства широкого спектра хронических заболеваний, многие из которых имеют признаки измененной иммунной/воспалительной активации [143–145]. В обзорах последних лет представлены доказательства изменения иммунитета плода в ответ на материнское ожирение [36–38]. В исследовании, проведенном Enninga и соавт., в пуповинной крови младенцев, рожденных от матерей с ожирением, было выявлено повышенное количество CD4+ лимфоцитов и снижение уровня IL-12p40 и хемокинов [146]. В другом исследовании, проведенном на небольшой когорте, в пуповинной крови, взятой из плаценты матерей с ожирением, было выявлено повышенное количество субпопуляций лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, NK и CD8 + CD25 + Foxp3 + Treg, в то время как количество CD34 клеток было снижено [40]. Более того, доказано влияние материнского ожирения на снижение ответа моноцитов и дендритных клеток плода на лиганды толл-подобных рецепторов [147]. Семейство толл-подобных рецепторов играет ключевую роль в провоспалительном ответе на бактериальные инфекции, следовательно, нарушение регуляции передачи сигналов толл-подобных рецепторов связано с бактериальными заболеваниями, включая некротизирующий энтероколит [148]. Большинство этих исследований проводится с использованием циркулирующих иммунных клеток

и, вероятно, не отражает особенности иммунных клеток в различных системах органов. Kamimae-Lanning исследовал влияние материнского ожирения на гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) и клетки-предшественники, выделенные из печени плода мышей [149]. Полученные результаты показали, что у самок мышей, которых постоянно кормили пищей с высоким содержанием жиров, наблюдались не только признаки неблагоприятного программирования плода, включая ограничение роста, но и снижение ГСК и клеток-предшественников в печени плода. Несмотря на снижение общего количества ГСК и клеток-предшественников, доля B220+ лимфоидных и Gr1+/Ter119+ миелоидных клеток в печени была увеличена, что свидетельствует о тенденции к миелоидной и В-клеточной дифференцировке [43].

Атопические заболевания. Несколько исследований и метаанализов показывают, что дети, рожденные от матерей с ожирением, подвержены более высокому риску развития атопических заболеваний, включая атопический дерматит и бронхиальную астму [44–51]. Вероятно, это связано с изменением функции иммунных контрольных точек у потомства, рожденного от матерей с ожирением, регулирующих развитие аллергии. Повышенные уровни материнского TNF-α и провоспалительных цитокинов, которые значимо повышены у матерей с ожирением, были связаны с частыми инфекциями нижних дыхательных путей и «свистящим» дыханием у потомства [52, 150]. На животных моделях MacDonald и соавт. показали, что в содержимом бронхоальвеолярного лаважа у потомства, рожденного от самок мышей с ожирением, отмечалось повышенное процентное содержание нейтрофилов и повышенная концентрация IL-6, что позволило выдвинуть теорию о роли влияния активного провоспалительного состояния в реактивных заболеваниях дыхательной системы у детей, рожденных от матерей с ожирением [151]. В этом же исследовании была отмечена повышенная гиперреактивность бронхов при провокации метахолином [34]. В 2019 г. Smoothy и соавт. в своем исследовании выявили повышенные концентрации цитокинов Th1 (TNF-α) и Th2 (IL-5, IL-33) в бронхоальвеолярном лаваже у самок мышей с ожирением, без какой-либо нейтрофилии или эозинофилии, и было выдвинуто предположение, что эти мыши в большей степени склонны к гиперреакции на дальнейшее воздействие аллергенов или воздействие вирусов [152]. В другом исследовании было выявлено, что потомство, рожденное от мышей с ожирением, проявляет усиленную реакцию на сенсибилизацию в ответ на введение аллергена (овальбумина), что было охарактеризовано избыточной продукцией IL-4, IL-13, TNF-α и TGF-β1 [153]. В этом же исследовании продемонстрировано, что у мышей, рожденных от матерей с ожирением, наблюдалась усиленная эозинофильная/нейтрофильная инфильтрация в паренхиме легких, повышенное отложение коллагена и повышенная гиперсекреция слизи [56]. Исследование, проведенное Castro-Rodriguez и соавт. в 2020 г., показало связь высокого уровня лептина в пуповинной крови с более высоким риском развития бронхиальной астмы у детей в возрасте 3 лет, рожденных от матерей с ожирением [154].

Кардиометаболические заболевания. Влияние материнского ожирения на риск кардиометаболических заболеваний у потомства в раннем и взрослом возрасте было доказано на моделях людей и животных [58, 155]. Кардиометаболические заболевания представляют собой сложный фенотип сердечно-сосудистой и метаболической дисфункции, характеризующийся резистентностью к инсулину, нарушением толерантности к глюкозе, дислипидемией, ожирением, артериальной гипертензией и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Недавние исследования продемонстрировали, что дети, рожденные от матерей с ожирением, подвержены более высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний (за исключением врожденных пороков сердца) [155], а также была выявлена положительная корреляция между ИМТ матери до беременности и повышенным артериальным давлением у ребенка, независимо от ИМТ ребенка [23, 156]. Помимо сердечно-сосудистых заболеваний, дети, рожденные от матерей с ожирением, подвержены формированию ожирения в раннем возрасте. Данные, полученные при наблюдении матерей и их детей в Европе, Северной Америке и Австралии, показали, что более высокий ИМТ матери до беременности и увеличение массы тела во время беременности были связаны с повышенным риском избыточной массы тела и ожирения у потомства на протяжении всего детства [26]. В исследованиях последних лет была продемонстрирована важная роль уровней адипокина и лептина в формировании ожирения у детей и взрослых. Ожирение связано с состоянием гиперлептинемии и снижением чувствительности тканей к лептину, что впоследствии приводит к нарушению регуляции энергетического гомеостаза [69]. Лептин секретируется в кровь адипоцитами, регулирует аппетит, обмен веществ и энергетический гомеостаз, увеличивает секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы [157, 158]. Во время беременности уровни лептина регулируют развитие и рост плода и положительно коррелируют с массой тела новорожденного и жировой массой [71–75]. Несколько исследований показали, что более низкие уровни лептина в пуповинной крови у детей прогнозируют увеличение массы тела и длины тела в возрасте 2–3 лет

[159]. Лептин и инсулин контролируют метаболизм глюкозы, действуя на периферическом и центральном уровнях [160]. Инсулин является ключевым регулятором метаболизма лептина, гиперинсулинемия приводит к увеличению концентрации лептина в сыворотке крови [144–159]. Такие младенцы были более резистентными к инсулину, что показало положительную корреляцию с жировыми отложениями новорожденных [42, 94]. Учитывая данные, что лептин и инсулин являются факторами, влияющими на развитие гипоталамуса, на развитие нервной системы, а также участвующими в регуляции аппетита, в исследованиях было показано, что материнское ожирение программирует ожирение потомства через гиперфагию. Гиперфагия потомства наблюдалась в нескольких различных моделях материнского ожирения у грызунов как у потомства мужского, так и женского пола [161]. Считается, что этот гиперфагический фенотип может быть обусловлен измененным развитием и функцией гипоталамических цепей, которые регулируют аппетит и расход энергии. Время всплеска неонатального лептина у грызунов является критическим окном для развития и созревания гипоталамических нейронных связей, поскольку для правильного развития гипоталамуса требуются правильные уровни и время воздействий. Таким образом, любые влияния, приводящие к недостаточному или избыточному воздействию лептина в эти критические периоды развития, могут иметь негативные последствия. На животных моделях доказано, что новорожденные крысы, рожденные от животных с ожирением, имеют усиленный и продолжительный постнатальный всплеск лептина [162]. Исследования как на людях, так и на животных показывают, что материнское ожирение оказывает специфическое для пола влияние на метаболизм глюкозы и кардиометаболические профили у потомства мужского пола [163]. Одна из теорий заключается в различиях функции β-клеток поджелудочной железы, которые частично связаны с усилением окислительного стресса в островках Лангерганса и снижением уровня эстрадиола в плазме у потомства мужского пола. Материнское ожирение индуцирует резистентность к инсулину и ухудшает функцию β-клеток поджелудочной железы, сопровождающиеся воспалением жировой ткани и стеатозом печени с заметными половыми различиями [91]. Эстроген у потомства женского пола может играть защитную роль против окислительного стресса, вызванного влиянием материнского ожирения [164].

Заболевания мочевыделительной системы. Исследования последних лет показывают взаимосвязь материнского ожирения с врожденными аномалиями развития мочевыделительной системы и уменьшением объема почек плода на поздних сроках беременности по сравнению с массой тела плода [93–95]. Поскольку объем почки предлагается в качестве приблизительной меры количества почечных нефронов, материнское ожирение может быть связано с уменьшением количества нефронов плода, что потенциально может привести к гиперфильтрации с дальнейшим развитием хронической болезни почек [165, 166]. Напротив, исследование на животных моделях (крысах) показало отсутствие влияния на количество нефронов плода на поздних сроках беременности у самок с ожирением [108]. Однако были доказательства повышенного клеточного стресса, воспаления и апоптоза в почках у плода самок, страдающих ожирением [167]. В постнатальном периоде исследования на грызунах показали, что у потомства от матерей с ожирением отмечаются нарушения в структуре почек за счет окислительного стресса и фиброза [99–102, 168, 169]. Потенциальным механизмом программирования почечной дисфункции у потомства является депрессия экспрессии сиртуина 1 (SIRT1), вызванная материнским ожирением [170, 171]. Сиртуин 1 является ключевым регулятором, способствующим утилизации липидов и подавлению липогенеза. Известно, что SIRT1 снижен в клетках с высокой резистентностью к инсулину [109, 110]. Материнское ожирение в период внутриутробного развития может привести к усиленному формированию гломерулосклероза в ответ на воспаление с дальнейшим снижением функции почек [60].

Особенности грудного вскармливания. Материнское молоко осуществляет связь между здоровьем матери и потомства. Триада «мать — грудное молоко — младенец» представляет единую систему, основные механизмы которой еще до конца не выяснены. Характер питания беременной женщины существенно сказывается на развитии плода, состоянии здоровья ребенка в последующем. Женщины, страдающие ожирением, менее склонны к началу грудного вскармливания, чем женщины с нормальным весом, более подвержены риску возникновения трудностей с лактацией, что может привести к прекращению грудного вскармливания [61]. На функцию лактации при ожирении влияют физиологические (замедленный лактогенез или сниженная выработка пролактина в ответ на сосание) и психосоциальные факторы [62–64]. Трофический статус кормящей женщины влияет на состав грудного молока, а, следовательно, на темпы роста и развития младенца. Один из главных источников энергии — липиды. В системном обзоре 11 373 публикаций выявлена положительная корреляция между ИМТ матери и количеством жира в грудном молоке. На каждую единицу ИМТ матери в грудном молоке прибавляется 0,56 г/л жира, эта связь прослеживалась с 1-го до 6-го месяца после родов.

Значимой ассоциации между ИМТ матери и энергетической ценностью молока, содержанием в нем лактозы и общего протеина не получено [168, 169]. Имеются также данные, что молоко матери, страдающей ожирением, способствует формированию компонентов метаболического синдрома у ребенка в будущей жизни.

ОЖИРЕНИЕ МАТЕРИ И ОСОБЕННОСТИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ДЕТЕЙ

Гипотеза о том, что микробиота кишечника является важным фактором в патогенезе ожирения, привела к исследованию ее разнообразия в группе людей с избыточной массой тела и ожирением. Первые доказательства, указывающие на связь микробиоты кишечника с ожирением, были высказаны Ley и соавт. в исследовании с использованием секвенирования генома 16SpРНК. В своей работе на животных моделях они выявили два наиболее распространенных типа бактерий — *Firmicutes* (60–80%) и *Bacteroidetes* (20–40%), которые отличались в пропорциональном соотношении у мышей, страдающих ожирением, по сравнению с мышами с нормальным ИМТ [170]. В частности, у мышей с ожирением наблюдалось снижение популяции *Bacteroidetes* на 50% и пропорциональное увеличение *Firmicutes*. Особый интерес вызвали результаты, в которых выявлено, что после диетотерапии относительная численность *Bacteroidetes* увеличилась, а *Firmicutes* уменьшилась [171–180]. Turnbaugh и соавт. на животных моделях с использованием новейшей техники метагеномного секвенирования ДНК подтвердили повышенное соотношение *Firmicutes* и *Bacteroidetes* у мышей с ожирением по сравнению с худыми [176, 179]. Более того, мыши с ожирением имели более высокую долю архей в микробных сообществах слепой кишки [43]. Armougom и соавт. в своем исследовании оценили профили экспрессии кишечной микробиоты с помощью ПЦР в реальном времени и обнаружили значительно сниженный уровень *Bacteroidetes* у лиц с ожирением по сравнению с людьми с нормальным ИМТ, тогда как концентрация *Firmicutes* была одинаковой в сравниваемых группах [173]. У пациентов с ожирением были обнаружены видоспецифические вариации *Lactobacillus* при ожирении, такие как *L. reuteri* и *L. Gasseri*, которые в значительной степени были связаны с ожирением, а также были отмечены более низкие концентрации подгруппы *Ruminococcus flavefaciens*, входящей в бактериальное подразделение *Firmicutes* у лиц с ожирением [45, 146]. В другом исследовании, изучавшем взаимосвязь между кишечной микробиотой, генотипом и весом хозяина, Turnbaugh и соавт. проанализировали состав микробиоты кишечника у монозиготных и дизиготных близнецов с нормальным индексом массы тела и ожирением и их матерей [170]. Результаты показали, что ожирение было связано с низкой долей *Bacteroidetes* и более высокой долей *Actinobacteria* у людей с ожирением по сравнению с худыми, но не было выявлено различий филума *Firmicutes* в группах [176, 179]. Многочисленные исследования последних лет сосредоточены на динамике изменений уровня бактериальных типов *Bacteroidetes* и *Firmicutes* как при ожирении, так и при потере веса, но имеются работы, связывающие ожирение у мышей с конкретными бактериями, в частности *Halomonas* и *Sphingomonas*, и снижением числа бифидобактерий [180]. Особое место в генезе ожирения также выделено археям — *Methanobrevibacter* является основным представителем архей в кишечной микробиоте [149]. Zhang и Armougom с коллегами в своих исследованиях обнаружили большее количество *M. smithii* у людей с ожирением по сравнению с группой людей с нормальным ИМТ [131, 138, 153, 178]. В настоящее время существует несколько предполагаемых механизмов, способствующих развитию ожирения. Первый заключается в том, что различные штаммы микробиоты кишечника способны вызывать воспаление низкой степени за счет стимуляции выработки провоспалительных цитокинов [181–196]. Грамотрицательные бактерии, такие как *Bacteroidetes*, вырабатывают липополисахарид (ЛПС, эндотоксин), который является важным компонентом клеточной стенки [197–215]. В своих работах Cani и соавт. описали, что диета с высоким содержанием жиров повышает уровень ЛПС, и в ходе наблюдения были зарегистрированы суточные колебания концентрации ЛПС в плазме, называемые «метаболической эндотоксемией» [216]. Характер прибавки веса, а также висцерального и подкожного ожирения у мышей, которым вводили ЛПС, был аналогичен наблюдаемому у мышей, которых кормили едой с высоким содержанием жиров [217]. Кроме того, «метаболическая эндотоксемия» запускала экспрессию воспалительных цитокинов и белков сывороточного амилоида А (SAA). Чрезмерный рост грамотрицательных бактерий, таких как *Veillonella,* у людей с ожирением может привести к более высокой дозе ЛПС в кишечнике, вследствие чего может разрушить кишечный барьер посредством активации сигнального пути TLR4/MyD88/IRAK4 в эпителиальных клетках кишечника, что приводит к перемещению ЛПС из кишечника в системный кровоток [183, 184]. При системной циркуляции ЛПС способен инициировать иммунный ответ в жировой ткани и печени. ЛПС сначала связывается с липополисахарид-связывающим белком, образуя комплекс с CD14, далее индуцируя экспрессию белка-активатора 1 и ядерного фактора каппа B (NF-kB) путем активации толлподобного рецептора 4 (TLR4), экспрессируемого

на макрофагах и жировой ткани, что способствует секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов, включая TNF-α, IL-6, а также моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) [218, 219]. Эти цитокины могут оказывать влияние на адипоциты и стимулировать секрецию цитокинов и хемокинов аутокринным и паракринным путем [185–191, 220–224]. Более того, было доказано, что сверхэкспрессия MCP-1 в жировой ткани связана с повышенной инфильтрацией макрофагов у грызунов [225].

Доказано участие микробиоты кишечника в центральной модуляции аппетита за счет выработки кишечных гормонов, таких как пептид YY (PYY), глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), а также нейротрансмиттеров. *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* могут продуцировать лактат, который служит субстратом для нейронных клеток, тем самым продлевая постпрандиальное чувство сытости [226]. Ацетат способен активировать цикл лимонной кислоты в гипоталамусе и дополнительно изменять профиль экспрессии нейропептидов, регулирующих чувство сытости [194]. Бутират оказывает влияние на аппетит и пищевое поведение хозяина, активируя блуждающий нерв и гипоталамус, он способен преодолевать гематоэнцефалический барьер [193]. Желчные кислоты, короткоцепочечные жирные кислоты и индолы тесно связаны с секрецией кишечных гормонов энтероэндокринными клетками [195–198]. GLP-1 и PYY относятся к сильнодействующим анорексигенным гормонам, которые могут влиять на аппетит и пищевое поведение хозяина, связываясь со своими рецепторами, локально распределенными в нейронах кишечника, афферентах блуждающего нерва, гипоталамусе и стволе головного мозга [51, 199, 227–230]. Микробиота кишечника также приводит к выработке нейротрансмиттеров, в том числе γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) и серотонина [37]. ГАМК, как преобладающий тормозящий нейротрансмиттер нервной системы, обладает способностью стимулировать аппетит, а серотонин способствует подавлению аппетита посредством регуляции меланокортиновых нейронов [200–204].

Кроме того, кишечная микробиота доказанно влияет на пищевой центр и пищевое поведение посредством регуляции настроения. С одной стороны, кишечная микробиота способна изменять настроение, влияя на выработку бактериальных метаболитов, кишечных гормонов и нейротрансмиттеров, которые действуют как важные мессенджеры при взаимодействии кишечника и мозга и в дальнейшем регулируют аппетит хозяина и пищевое поведение [47, 205]. С другой стороны, микробиота кишечника принимает участие в регуляции настроения и путей вознаграждения, которые, предположительно, влияют на мозговые цепи, связанные с пищевым поведением [206–210, 231].

ОЖИРЕНИЕ МАТЕРИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ИЗМЕНЕНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Состав кишечной микробиоты у беременных женщин с ожирением отличается от состава кишечной микробиоты у беременных с нормальным ИМТ. Физиологический сдвиг кишечной микробиоты во время беременности необходим, чтобы адаптировать мать к беременности и способствовать оптимальному росту и развитию плода. Во время беременности, протекающей на фоне ожирения, изменения в микробиоте кишечника могут приводить к метаболическим нарушениям у матери, что косвенно может влиять на рост и развитие ребенка и становление его собственной кишечной микробиоты [211–218, 232–242]. Collado и соавт. в своем исследовании наблюдали значительные различия микробного состава у беременных женщин в зависимости от их ИМТ. Было выявлено более высокое количество *Bacteroides* и *Staphylococcus aureus* у женщин с ожирением по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ [187, 243, 244]. Интересно, что состав микробиоты менялся в зависимости от прибавки веса на протяжении всей беременности: *Bacteroides* показали положительную корреляцию как с ИМТ до беременности, так и с прибавкой массы тела за время беременности, каждый килограмм прибавки в весе пропорционально сопровождался увеличением количества *Bacteroides* на 0,006 логарифмических единиц [220–235]. Различные исследования показали, что микробиота кишечника ремоделируется и колеблется во время беременности в зависимости от гестационного возраста [221, 236–238]. В исследовании Zacarias с коллегами показали, что у беременных женщин, страдающих ожирением, отмечается высокое соотношение *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, увеличенное количествоактинобактерий во II и в III триместре беременности, а также снижение бактериального разнообразия в III триместре [239]. Santacruz и соавт. в своей работе исследовали фекальную микробиоту 50 беременных женщин (1-я группа — беременные женщины с избыточным весом, 2-я группа — беременные женщины с нормальным ИМТ) с оценкой взаимосвязи между изменением состава микробиоты кишечника во время беременности и биохимическими параметрами в зависимости от их ИМТ. Было выявлено, что повышение концентрации *Staphylococcus* достоверно коррелировало с повышением уровня холестерина в сыворотке крови, повышенное количество *Enterobacteriaceae* и *E. coli* коррелировало с повышенным уровнем сывороточного ферритина и сниженным уровнем трансферрина, в то время как большее количество *Bifidobacterium* коррелировало со сниженным уровнем ферритина и повышенным уровнем трансферрина и фолиевой кислоты. Количество *Bacteroides* было связано с более высо-

кими уровнями холестерина, ЛПВП, фолиевой кислоты [240].

РОЛЬ МАТЕРИНСКОЙ МИКРОБИОТЫ В ПРОГРАММИРОВАНИИ ОЖИРЕНИЯ У ПОТОМСТВА

Как известно, первое микробное воздействие на ребенка оказывает микробиота матери во время беременности, исходя из чего можно предположить, что на кишечную микробиоту ребенка и последующее метаболическое и иммунологическое программирование материнская кишечная микробиота оказывает непосредственное влияние. Исследования как на животных, так и на людях показали, что изменения в разнообразии и численности микробного состава кишечника у матерей с ожирением были связаны с изменениями микробиоты кишечника у потомства в раннем и более позднем возрасте. Soderborg и соавт. в своем исследовании показали, что безмикробные мыши, колонизированные микробами стула двухнедельных младенцев, рожденных от матерей с ожирением, имели повышенную проницаемость кишечника, нарушение активности макрофагов и повышенное воспаление по сравнению с мышами, колонизированными микробами стула младенцев, рожденных от матерей с нормальным весом [241]. Помимо этого, у таких мышей наблюдалось ускоренное увеличение массы тела при дальнейшем наблюдении [242]. При сравнении кишечной микробиоты у детей с ожирением и детей с нормальным весом в исследованиях было продемонстрировано повышенное соотношение *Firmicutes*/*Bacteroidetes* в группе детей с ожирением [243, 244]. Исследования последних лет также показывают снижение уровня бифидобактерий в кишечной микробиоте у детей с ожирением и избыточной массой тела [245]. Проведенное исследование на 77 детях, рожденных от матерей с ожирением и с нормальным ИМТ, показало, что количество *Parabacteroides* spp. и *Oscillibacter* spp. в микробиоте кишечника были выше у детей, рожденных от матерей с ожирением. Кроме того, количество *Blautia* spp. и *Eubacterium* spp. были ниже [245–251]. Vael и соавт. в проспективном исследовании продемонстрировали высокие кишечные концентрации *Bacteroides fragilis* и низкие концентрации *Staphylococcus* у младенцев в возрасте от трех недель до одного года, что связано с более высоким риском ожирения в более позднем возрасте [247, 252]. Nadal и соавт. обнаружили значительно сниженные уровни *Clostridium hystoliticum*, *Eubacterium rectale* и *Clostridium coccoides*, коррелирующие с потерей веса у подростков с ожирением [253].

Изменения в микробиоте кишечника у потомства, рожденного от матери с ожирением, до сих пор вызывают споры и требуют дальнейшего изучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. January 2015. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/. Accessed 2 April 2016.
2. Hruby A., Hu F.B. The epidemiology of obesity: a big picture. Pharmacoeconomics. 2015; 33: 673–89.
3. Poston L., Caleyachetty R., Cnattingius S. et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016; 4(12): 1025–36. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30217-0.
4. Hales C.M., Carroll M.D., Fryar C.D., Ogden C.L. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United State-2018. NCHS Data Brief. 2020; 360: 1–8.
5. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и мета-анализ научных публикаций за 15-летний период). Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(2): 126–35. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135.
6. Gaillard R., Steegers EAP., Franco O.H. et al. Maternal weight gain in different periods of pregnancy and childhood cardio-metabolic outcomes. The Generation R Study. International Journal of Obesity. 2015; 39: 677–85.
7. Hinkle S.N., Sharma A.J., Swan D.W. et al. Excess Gestational Weight Gain Is Associated with Child Adiposity among Mothers with Normal and Overweight Prepregnancy Weight Status. The Journal of Nutrition. 2012; 142: 1851–8.

8. Hochner H., Friedlander Y., Calderon-Margalit R. et al. Associations of maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain with adult offspring cardiometabolic risk factors: the Jerusalem Perinatal Family Follow-up Study. Circulation. 2012; 125: 1381–9.
9. Oken E., Rifas-Shiman S.L., Field A.E. et al. Maternal Gestational Weight Gain and Offspring Weight in Adolescence. 2008; 112: 8.
10. Kaar J.L., Crume T., Brinton J.T. et al. Maternal Obesity, Gestational Weight Gain, and Offspring Adiposity: The Exploring Perinatal Outcomes among Children Study. The Journal of Pediatrics. 2014; 165: 509–15.
11. Josey M.J., McCullough L.E., Hoyo C., Williams-DeVane C. Overall gestational weight gain mediates the relationship between maternal and child obesity. BMC public health. 2019; 19: 1062.
12. Arrowsmith S., Wray S., Quenby S. Maternal obesity and labour complications following induction of labour in prolonged pregnancy. BJOG. 2011; 118(5): 578–88.
13. Yogev Y., Catalano P.M. Pregnancy and obesity. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2009; 36(2): 285–300.
14. Bogaerts A., Witters I., Van den Bergh B.R. et al. Obesity in pregnancy: altered onset and progression of labour. Midwifery. 2013; 29(12): 1303–13.
15. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger B.E., Lowe L.P., Dyer A.R., Trimble E.R., Chaovarindr U. et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2008; 358(19): 1991–2002.
16. Wu D., Hu D., Chen H. et al. Glucose-regulated phosphorylation of TET2 by AMPK reveals a pathway linking diabetes to cancer. Nature. 2018; 559: 637–41.
17. Комшилова К.А., Дзгоева Ф.Х. Беременность и ожирение. Ожирение и метаболизм. 2009; 4: 9–13.
18. Чухарева Н.А., Рунихина Н.К., Дудинская Е.Н. Особенности течения беременности у женщин с ожирением. Акушерство и гинекология. 2014; 2: 9–13.
19. Lazo-de-la-Vega-Monroy M-L., Mata-Tapia K-A., Garcia-Santillan J-A. et al. Association of placental nutrient sensing pathways with birth weight. Reproduction. 2020; 160: 455–68.
20. Zhu J. T Helper Cell Differentiation, Heterogeneity, and Plasticity. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 10(10), 1–17. DOI: 10.1101/cshperspect.a030338.
21. Zhu M.J., Du M., Nathanielsz P.W., Ford S.P. Maternal obesity up-regulates inflammatory signaling pathways and enhances cytokine expression in the mid-gestation sheep placenta. Placenta. 2010; 31(5): 387–91. DOI: 10.1016/j.placenta.2010.02.002.
22. Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). Ann. Allergy Asthma Immunol. 2000; 85(1): 9–18. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62426-X.
23. Liang T., Jinglong X., Shusheng D., Aiyou W. Maternal obesity stimulates lipotoxicity and up-regulates inflammatory signaling pathways in the full-term swine placenta. Anim Sci J. 2018; 89: 1310–22.
24. Brass E., Hanson E., O'Tierney-Ginn P.F. Placental oleic acid uptake is lower in male offspring of obese women. Placenta. 2013; 34: 503–9.
25. Jansson N., Rosario F.J., Gaccioli F. et al. Activation of placental mTOR signaling and amino acid transporters in obese women giving birth to large babies. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: 105–13.
26. Flenady V., Koopmans L., Middleton P. et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. Lancet Lond Engl. 2011; 377(9774): 1331–40.
27. Aune D., Saugstad O.D., Henriksen T., Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2014; 311: 1536–46.
28. Ehrenberg H.M., Mercer B.M., Catalano P.M. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. Am J Obstet Gynecol. 2004; 191: 964–8.
29. Sewell M.F., Huston-Presley L., Super D.M. et al. Increased neonatal fat mass, not lean body mass, is associated with maternal obesity. Am J Obstet Gynecol. 2006; 195: 1100–3.
30. Whitelaw A.G. Influence of maternal obesity on subcutaneous fat in the newborn. Br Med J. 1976; 1: 985–6.
31. Andres A., Hull H.R., Shankar K. et al. Longitudinal body composition of children born to mothers with normal weight, overweight, and obesity. Obes Silver Spring Md. 2015; 23: 1252–8.
32. Jolly M.C., Sebire N.J., Harris J.P. et al. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350, 311 pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003; 111(1): 9–14.
33. Nesbitt T.S., Gilbert W.M., Herrchen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. Am J Obstet Gynecol. 1998; 179(2): 476–80.
34. Turner D., Monthé-Drèze C., Cherkerzian S. et al. Maternal obesity and cesarean section delivery: additional risk factors for neonatal hypoglycemia? J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc. 2019; 39(8): 1057–64.
35. Stanley C.A., Rozance P.J., Thornton P.S. et al. Re-evaluating "transitional neonatal hypoglycemia": mechanism and implications for management. J Pediatr. 2015; 166(6): 1520–5.e1.
36. Gimeno R.E., Klaman L.D. Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances. 2005; 5: 122–8.

37. Hutley L., Prins J.B. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. 2005; 330: 280–9.
38. Kahn B.B., Flier J.S. Obesity and insulin resistance. 2000; 106: 473–81.
39. Kahn S.E., Hull R.L., Utzschneider K.M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. 2006; 444: 840–6.
40. Matsuzawa Y., Funahashi T., Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. 1999; 892: 146–54.
41. Montague C.T., O'Rahilly S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. 2000; 49: 883–8.
42. Ronti T., Lupattelli G., Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. 2006; 64: 355–65.
43. Spiegelman B.M., Flier J.S. Obesity and the regulation of energy balance. 2001; 104: 531–43.
44. Trayhurn P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. 2005; 184: 285–93.
45. Catalano P.M., Hoegh M., Minium J. et al. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. 2006; 49: 1677–85.
46. Farvid M.S., Ng T.W., Chan D.C. et al. Association of adiponectin and resistin with adipose tissue compartments, insulin resistance and dyslipidaemia. 2005; 7: 406–13.
47. Gable D.R., Hurel S.J., Humphries S.E. Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. 2006; 188: 231–44.
48. Kirwan J.P., Hauguel-De M.S., Lepercq J. et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. 2002; 51: 2207–13.
49. Lopez-Bermejo A., Fernandez-Real J.M., Garrido E. et al. Maternal soluble tumour necrosis factor receptor type 2 (sTNFR2) and adiponectin are both related to blood pressure during gestation and infant's birthweight. 2004; 61: 544–52.
50. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. 2006; 580: 2917–21.
51. McLachlan K.A., O'Neal D., Jenkins A., Alford F.P. Do adiponectin, TNFalpha, leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy. Diabetes Metab Res Rev. 2006; 22: 131–8.
52. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. 2000; 102: 1296–1301.
53. Retnakaran R., Hanley A.J., Raif N. et al. Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes: a potential factor in progression to type 2 diabetes. 2004; 27: 799–800.
54. Silha J.V., Krsek M., Skrha J.V. et al. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. 2003; 149: 331–5.
55. Steppan C.M., Lazar M.A. Resistin and obesity-associated insulin resistance. 2002; 13: 18–23.
56. Tilg H., Moschen .AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. 2006; 6: 772–83.
57. Unger R.H. Hyperleptinemia: protecting the heart from lipid overload. 2005; 45: 1031–4.
58. Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б., Петренко Ю.В., Новикова В.П. Материнское ожирение и система «мать-плацента-плод»: доказанные механизмы влияния. Children's Medicine of the North-West. 2021; 9(3): 31–9.
59. Yokota T., Oritani K., Takahashi I. et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. 2000; 96: 1723–32.
60. Harmon K.A., Gerard L., Jensen D.R. et al. Continuous glucose profiles in obese and normal-weight pregnant women on a controlled diet: metabolic determinants of fetal growth. Diabetes Care. 2011; 34(10): 2198–204. DOI: 10.2337/dc11-0723.
61. Смирнова Н.Н., Хавкин А.И., Новикова В.П. Состав грудного молока при ожирении матери: влияние на развитие ребенка. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(1): 167–76. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-167-176.
62. Цепилова М.О., Полякова К.Д. Влияние активных метаболитов грудного молока и их производных на организм новорожденного. Проба пера: Материалы межрегиональной научной конференции молодых ученых «VI Малые Апрельские чтения памяти профессора М.В. Пиккель», Архангельск, 01 апреля 2023 года. Выпуск 6. Архангельск: Северный государственный медицинский университет; 2023.
63. Смирнова Н.Н., Хавкин А.И., Куприенко Н.Б., Новикова В.П. Бактерии и вирусы грудного молока. Вопросы детской диетологии. 2022; 20(2): 74–82. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-2-74-82. EDN BBIKOO.
64. Metzger B.E., Lowe L.P., Dyer A.R. et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2008; 358(19): 1991–2002. DOI: 10.1056/NEJMoa0707943.
65. Xiang A.H., Peters R.K., Trigo E. et al. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. Diabetes. 1999; 48(4): 848–54. DOI: 10.2337/diabetes.48.4.848.
66. Friedman J.E., Ishizuka T., Shao J. et al. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women

with gestational diabetes. Diabetes. 1999; 48(9): 1807–14. DOI: 10.2337/diabetes.48.9.1807.
67. Catalano P.M., Ehrenberg H.M. The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring. BJOG. 2006; 113(10): 1126–33. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.00989.x.
68. Catalano P.M., Presley L., Minium J., Hauguel-de Mouzon S. Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. Diabetes Care. 2009; 32(6): 1076–80. DOI: 10.2337/dc08-2077.
69. Toran-Allerand C.D., Ellis L., Pfenninger K.H. Estrogen and insulin synergism in neurite growth enhancement in vitro: mediation of steroid effects by interactions with growth factors? Brain Res. 1988; 469(1-2): 87–100. DOI: 10.1016/0165-3806(88)90172-1.
70. Recio-Pinto E., Ishii D.N. Effects of insulin, insulin-like growth factor-II and nerve growth factor on neurite outgrowth in cultured human neuroblastoma cells. Brain Res. 1984; 302(2): 323–34. DOI: 10.1016/0006-8993(84)90246-4.
71. Lázár B.A., Jancsó G., Pálvölgyi L. et al. Insulin confers differing effects on neurite outgrowth in separate populations of cultured dorsal root ganglion neurons: The role of the insulin receptor. Front Neurosci. 2018; 12: 732. DOI: 10.3389/fnins.2018.00732.
72. Song J., Wu L., Chen Z. et al. Axons guided by insulin receptor in drosophila visual system. Science. 2003; 300(5618): 502–5. DOI: 10.1126/science.1081203.
73. Fex Svenningsen A., Kanje M. Insulin and the insulin-like growth factors I and II are mitogenic to cultured rat sciatic nerve segments and stimulate [3H]thymidine incorporation through their respective receptors. Glia. 1996; 18(1): 68–72. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1136(199609)18:1.
74. Dudek H., Datta S.R., Franke T.F. et al. Regulation of neuronal survival by the serine-threonine protein kinase akt. Science. 1997; 275(5300): 661–5. DOI: 10.1126/science.275.5300.661.
75. Apostolatos A., Song S., Acosta S. et al. Insulin promotes neuronal survival *via* the alternatively spliced protein kinase CδII isoform. J Biol Chem. 2012; 287(12): 9299–310. DOI: 10.1074/jbc.M111.313080.
76. Haddad-Tóvolli R., Altirriba J., Obri A. et al. Pro-opiomelanocortin (POMC) neuron translatome signatures underlying obesogenic gestational malprogramming in mice. Mol Metab. 2020; 36: 100963. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.02.006.
77. Melo A.M., Benatti R.O., Ignacio-Souza L.M. et al. Hypothalamic endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in offspring of mice dams fed high-fat diet during pregnancy and lactation. Metabolism. 2014; 63(5): 682–92. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.02.002.
78. Wang Z.V., Scherer P.E. Adiponectin, the past two decades. J Mol Cell Biol. 2016; 8: 93–100.
79. Chandran M., Phillips S.A., Ciaraldi T., Henry R.R. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? Diabetes Care. 2003; 26: 2442–50.
80. Arita Y., Kihara S., Ouchi N. et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. 1999; 257: 79–83.
81. Hu E., Liang .P, Spiegelman B.M. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. 1996; 271: 10697–703.
82. Hinkle S.N., Rawal S., Liu D. et al. Maternal adipokines longitudinally measured across pregnancy and their associations with neonatal size, length, and adiposity. Int J Obes (Lond). 2019; 43: 1422–34.
83. Aye I.L., Powell T.L., Jansson T. Review: Adiponectin — the missing link between maternal adiposity, placental transport and fetal growth? Placenta. 2013; 34: S40–5.
84. Qiao L., Yoo H.S., Madon A. et al. Adiponectin enhances mouse fetal fat deposition. Diabetes. 2012; 61: 3199–207.
85. Forhead A.J., Fowden A.L. The hungry fetus? Role of leptin as a nutritional signal before birth. J Physiol. 2009; 587: 1145–52.
86. Pardo I.M., Geloneze B., Tambascia M.A., Barros-Filho A.A. Hyperadiponectinemia in newborns: relationship with leptin levels and birth weight. Obes Res. 2004; 12: 521–4.
87. Frederiksen L., Nielsen T.L., Wraae K. et al. Subcutaneous rather than visceral adipose tissue is associated with adiponectin levels and insulin resistance in young men. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94: 4010–5.
88. Misra V.K., Straughen J.K., Trudeau S. Maternal serum leptin during pregnancy and infant birth weight: the influence of maternal overweight and obesity. Obes (Silver Spring). 2013; 21(5): 1064–9. DOI: 10.1002/oby.20128.
89. Patro-Małysza J., Trojnar M., Skórzyńska-Dziduszko K.E. et al. Leptin and ghrelin in excessive gestational weight gain-association between mothers and offspring. Int J Mol Sci. 2019; 20(10): 2398. DOI: 10.3390/ijms20102398.
90. Trayhurn P., Beattie J.H. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. Proc Nutr Soc. 2001; 60: 329–39.
91. Morrison C.D. Leptin resistance and the response to positive energy balance. Physiol Behav. 2008; 94: 660–3.
92. Tham E., Liu J., Innis S. et al. Acylated ghrelin concentrations are markedly decreased during pregnancy in mothers with and without gestational diabetes: relationship with cholinesterase. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009; 296(5): E1093–100. DOI: 10.1152/ajpendo.90866.2008.
93. Karakulak M., Saygili U., Temur M. et al. Comparison of umbilical cord ghrelin concentrations in

full-term pregnant women with or without gestational diabetes. Endocr Res. 2017; 42(2): 79–85. DOI: 10.1080/07435800.2016.1194855.
94. Nakahara K., Nakagawa M., Baba Y. et al. Maternal ghrelin plays an important role in rat fetal development during pregnancy. Endocrinology. 2006; 147(3): 1333–42. DOI: 10.1210/en.2005-0708.
95. Wang Y., Sul H.S. Ectodomain shedding of preadipocyte factor 1 (Pref-1) by tumor necrosis factor alpha converting enzyme (TACE) and inhibition of adipocyte differentiation. Mol Cell Biol. 2006; 26: 5421–35.
96. Shulman G.I. Cellular mechanisms of insulin resistance. J Clin Invest. 2000; 106: 171–6.
97. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. N Engl J Med. 2004; 350: 1220–34.
98. Shackleton S., Lloyd D.J., Jackson S.N. et al. LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. Nat Genet. 2000; 24: 153–6.
99. Agarwal A.K., Arioglu E., De Almeida S. et al. AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. Nat Genet. 2002; 31: 21–3.
100. Magre J., Delepine M., Khallouf E. et al. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. Nat Genet. 2001; 28: 365–70.
101. Barroso I., Gurnell M., Crowley V.E. et al. Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. Nature. 1999; 402: 880–3.
102. Gregoire F.M., Smas C.M., Sul H.S. Understanding adipocyte differentiation. Physiol Rev. 1998; 78: 783–809.
103. Rosen E.D., Spiegelman B.M. Molecular regulation of adipogenesis. Annu Rev Cell Dev Biol. 2000; 16: 145–71.
104. Smas C.M., Sul H.S. Pref-1, a protein containing EGF-like repeats, inhibits adipocyte differentiation. Cell. 1993; 73: 725–34.
105. Bonen A., Parolin M.L., Steinberg G.R. et al. Triacylglycerol accumulation in human obesity and type 2 diabetes is associated with increased rates of skeletal muscle fatty acid transport and increased sarcolemmal FAT/CD36. Faseb J. 2004; 18: 1144–6.
106. Smas C.M., Chen L., Sul H.S. Cleavage of membrane-associated pref-1 generates a soluble inhibitor of adipocyte differentiation. Mol Cell Biol. 1997; 17: 977–88.
107. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 2548–56.
108. Villena J.A., Kim K.H., Sul H.S. Pref-1 and ADSF/resistin: two secreted factors inhibiting adipose tissue development. Horm Metab Res. 2002; 34: 664–70.
109. Furigo I.C., Teixeira PDS., de Souza G.O. et al. Growth hormone regulates neuroendocrine responses to weight loss via AgRP neurons. Nat Commun. 2019; 10(1): 662. DOI: 10.1038/s41467-019-08607-1.
110. Furigo I.C., de Souza G.O., Teixeira PDS. et al. Growth hormone enhances the recovery of hypoglycemia. FASEB J. 2019; 33(11): 11909–24. DOI: 10.1096/fj.201901315R.
111. Donato J., Wasinski F., Furigo I.C. et al. Central regulation of metabolism by growth hormone. Cells; 2021; 10(1): 129. DOI: 10.3390/cells10010129.
112. Teixeira PDS., Couto G.C., Furigo I.C. et al. Central growth hormone action regulates metabolism during pregnancy. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2019; 317(5): E925–E40. DOI: 10.1152/ajpendo.00229.2019.
113. Wasinski F., Furigo I.C., Teixeira PDS. et al. Growth hormone receptor deletion reduces the density of axonal projections from hypothalamic arcuate nucleus neurons. Neuroscience. 2020; 434: 136–47. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2020.03.037.
114. Challier J.C., Basu S., Bintein T. et al. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. Placenta. 2008; 29(3): 274–81.
115. Ramsay J.E., Ferrell W.R., Crawford L. et al. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(9): 4231–7.
116. Петренко Ю.В., Герасимова К.С., Новикова В.П. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина. Педиатр. 2019; 10(2): 83–7. DOI: 10.17816/PED10283-87. EDN RVWXCN.
117. Novikova V.P., Ivanov D.O., Petrenko Yu.V. et al. Increased marker of endothelial cell dysfunction sVCAM-1 in umbilical cord blood in neonates born to obese women. Archives of Disease in Childhood. 2019; 104(S3): 117. DOI 10.1136/archdischild-2019-epa.273.
118. Azizian M., Mahdipour E., Mirhafez S.R. et al. Cytokine profiles in overweight and obese subjects and normal weight individuals matched for age and gender. Ann Clin Biochem. 2016; 53(6): 663–8.
119. Brunner S., Schmid D., Hüttinger K. et al. Maternal insulin resistance, triglycerides and cord blood insulin in relation to post-natal weight trajectories and body composition in the offspring up to 2 years. Diabet Med J Br Diabet Assoc. 2013; 30(12): 1500–7.
120. Regnault N., Botton J., Heude B. et al. Higher Cord C-Peptide Concentrations Are Associated With Slower Growth Rate in the 1st Year of Life in Girls but Not in Boys. Diabetes. 2011; 60(8): 2152–9.
121. Stang J., Huffman L.G. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Obesity, Reproduction, and Pregnancy Outcomes. J Acad Nutr Diet. 2016; 116(4): 677–91.
122. Dubé E., Gravel A., Martin C. et al. Modulation of fatty acid transport and metabolism by maternal obe-

sity in the human full-term placenta. Biol Reprod. 2012; 87(1): 14, 1–11.
123. Hellmuth C., Lindsay K.L., Uhl O. et al. Association of maternal prepregnancy BMI with metabolomic profile across gestation. Int J Obes 2005. 2017; 41(1): 159–69.
124. Briley A.L., Barr S., Badger S. et al. A complex intervention to improve pregnancy outcome in obese women; the UPBEAT randomised controlled trial. BMC Pregnancy Childbirth. 2014; 14: 74.
125. Herrera E., Ortega-Senovilla H. Implications of lipids in neonatal body weight and fat mass in gestational diabetic mothers and non-diabetic controls. Curr Diabetes Rep. 2018; 18(2): 7. DOI: 10.1007/s11892-018-0978-4.
126. Merzouk H., Meghelli-Bouchenak M., Loukidi B. et al. Impaired serum lipids and lipoproteins in fetal macrosomia related to maternal obesity. Biol Neonate. 2000; 77(1): 17–24. DOI: 10.1159/000014190.
127. Furse S., Koulman A., Ozanne S.E. et al. Altered lipid metabolism in obese women with gestational diabetes and associations with offspring adiposity. J Clin Endocrinol Metab. 2022; 107(7): e2825–e32. DOI: 10.1210/clinem/dgac206.
128. Barbour L.A., Farabi S.S., Friedman J.E. et al. Postprandial triglycerides predict newborn fat more strongly than glucose in women with obesity in early pregnancy. Obes (Silver Spring). 2018; 26(8): 1347–56. DOI: 10.1002/oby.22246.
129. Pimentel G.D., Lira F.S., Rosa J.C. et al. Intake of trans fatty acids during gestation and lactation leads to hypothalamic inflammation *via* TLR4/NFκBp65 signaling in adult offspring. J Nutr Biochem. 2012; 23(3): 265–71. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2010.12.003.
130. Rother E., Kuschewski R., Alcazar M.A. et al. Hypothalamic JNK1 and IKKβ activation and impaired early postnatal glucose metabolism after maternal perinatal high-fat feeding. Endocrinology. 2012; 153(2): 770–81. DOI: 10.1210/en.2011-1589.
131. Zhang X., Zhang G., Zhang H. et al. Hypothalamic IKKbeta/NF-kappaB and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. Cell. 2008; 135(1): 61–73. DOI: 10.1016/j.cell.2008.07.043.
132. Sadagurski M., Debarba L.K., Werneck-de-Castro J.P. et al. Sexual dimorphism in hypothalamic inflammation in the offspring of dams exposed to a diet rich in high fat and branched-chain amino acids. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2019; 317(3): E526–E34. DOI: 10.1152/ajpendo.00183.2019.
133. Melo A.M., Benatti R.O., Ignacio-Souza L.M. et al. Hypothalamic endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in offspring of mice dams fed high-fat diet during pregnancy and lactation. Metabolism. 2014; 63(5): 682–92. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.02.002.
134. Park S., Jang A., Bouret S.G. Maternal obesity-induced endoplasmic reticulum stress causes metabolic alterations and abnormal hypothalamic development in the offspring. PloS Biol. 2020; 18(3): e3000296. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000296.
135. Barnes S.K., Ozanne S.E. Pathways linking the early environment to long-term health and lifespan. Prog Biophys Mol Biol. 2011; 106(1): 323–36. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2010.12.005.
136. Drake A.J., Reynolds R.M. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk. Reproduction. 2010; 140(3): 387–98. DOI: 10.1530/REP-10-0077.
137. Gaillard R. Maternal obesity during pregnancy and cardiovascular development and disease in the offspring. Eur J Epidemiol. 2015; 30(11): 1141–52. DOI: 10.1007/s10654-015-0085-7.
138. Nicholas L.M., Morrison J.L., Rattanatray L. et al. The early origins of obesity and insulin resistance: timing, programming and mechanisms. Int J Obes (Lond). 2016; 40(2): 229–38.
139. Poston L. Developmental programming and diabetes — the human experience and insight from animal models. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010; 24(4): 541–52. DOI: 10.1016/j.beem.2010.05.007.
140. Edlow A.G., Glass R.M., Smith C.J. et al. Placental Macrophages: A Window Into Fetal Microglial Function in Maternal Obesity. Int. J. Dev. Neurosci. 2019; 77, 60–8. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2018.11.004.
141. Хавкин А.И., Айрумов В.А., Шведкина Н.О., Новикова В.П. Биологическая роль и клиническое значение нейропептидов в педиатрии: пептид YY и грелин. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(5): 87–92. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-87-92.
142. Symonds M.E., Sebert S.P., Hyatt M.A., Budge H. Nutritional programming of the metabolic syndrome. Nat Rev Endocrinol. 2009; 5(11): 604–10. DOI: 10.1038/nrendo.2009.195.
143. Spiegelman B.M., Flier J.S. Obesity and the regulation of energy balance. Cell. 2001; 104(4): 531–43. DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00240-9.
144. Hassink S.G., Sheslow D.V., de Lancey E. et al. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. Pediatrics. 1996; 98(2 Pt 1): 201–3.
145. Spiegelman B.M., Flier J.S. Obesity and the regulation of energy balance. Cell. 2001; 104(4): 531–43. DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00240-9.
146. Morton G.J., Schwartz M.W. Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism. Physiol Rev. 2011; 91(2): 389–411. DOI: 10.1152/physrev.00007.2010.
147. Hoggard N., Hunter L., Duncan J.S. et al. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. Proc Natl

Acad Sci U S A. 1997; 94(20): 11073–8. DOI: 10.1073/pnas.94.20.11073.
148. Shekhawat P.S., Garland J.S., Shivpuri C. et al. Neonatal cord blood leptin: its relationship to birth weight, body mass index, maternal diabetes, and steroids. Pediatr Res. 1998; 43(3): 338–43. DOI: 10.1203/00006450-199803000-00005.
149. Kamimae-Lanning A.N., Krasnow S.M., Goloviznina N.A. et al. Maternal high-fat diet and obesity compromise fetal hematopoiesis. Mol. Metab. 2015; 4(1): 25–38. DOI: 10.1016/j.molmet.2014.11.001.
150. Boeke C.E., Mantzoros C.S., Hughes M.D. et al. Differential associations of leptin with adiposity across early childhood. Obesity (Silver Spring). 2013; 21(7): 1430–7. DOI: 10.1002/oby.20314.
151. Mantzoros C.S., Rifas-Shiman S.L., Williams C.J. et al. Cord blood leptin and adiponectin as predictors of adiposity in children at 3 years of age: a prospective cohort study. Pediatrics. 2009; 123(2): 682–9. DOI: 10.1542/peds.2008-0343.
152. Ong K.K., Ahmed M.L., Sherriff A. et al. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84(3): 1145–8. DOI: 10.1210/jcem.84.3.5657.
153. Zuo H.J., Xie Z.M., Zhang W.W. et al. Gut bacteria alteration in obese people and its relationship with gene polymorphism. World J. Gastroenterol. 2011; 17: 1076–81. DOI: 10.3748/wjg.v17.i8.1076.
154. Castro-Rodriguez J.A., Forno E., Casanello P. et al. Leptin in Cord Blood Associates with Asthma Risk at Age 3 in the Offspring of Women with Gestational Obesity. Ann. Am. Thorac. Soc. 2020; 17 (12): 1583–9. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202001-080OC.
155. Chang G-Q., Gaysinskaya V., Karatayev O. et al. Maternal High-Fat Diet and Fetal Programming: Increased Proliferation of Hypothalamic Peptide-Producing Neurons That Increase Risk for Overeating and Obesity. J Neurosci. 2008; 28: 12107–19.
156. Nguyen L.T., Saad S., Tan Y. et al. Maternal high-fat diet induces metabolic stress response disorders in offspring hypothalamus. J Mol Endocrinol. 2017; 59: 81–92.
157. Kirk S.L., Samuelsson A-M., Argenton M. et al. Maternal Obesity Induced by Diet in Rats Permanently Influences Central Processes Regulating Food Intake in Offspring. PLOS ONE. 2009; 4: e5870.
158. Glavas M.M., Kirigiti M.A., Xiao X.Q. et al. Early overnutrition results in early-onset arcuate leptin resistance and increased sensitivity to high-fat diet. Endocrinology. 2010; 151: 1598–1610.
159. Long N.M., Ford S.P., Nathanielsz P.W. Maternal obesity eliminates the neonatal lamb plasma leptin peak. J Physiol. 2011; 589: 1455–62.
160. Macumber I., Schwartz S., Leca N. Maternal obesity is associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract in offspring. Pediatr Nephrol. 2017; 32: 635–42.
161. Hsu C.W., Yamamoto K.T., Henry R.K. et al. Prenatal risk factors for childhood CKD. J Am Soc Nephrol JASN. 2014; 25: 2105–11.
162. Lee Y.Q., Lumbers E.R., Oldmeadow C. et al. The relationship between maternal adiposity during pregnancy and fetal kidney development and kidney function in infants: the Gomeroi gaaynggal study. Physiol Rep. 2019; 7: e14227.
163. Luyckx V.A., Brenner B.M. The clinical importance of nephron mass. J Am Soc Nephrol JASN. 2010; 21: 898–910.
164. Brenner B.M., Chertow G.M. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 1994; 23: 171–5.
165. Zhou P., Guan H., Guo Y. et al. Maternal High-Fat Diet Programs Renal Peroxisomes and Activates NLRP3 Inflammasome-Mediated Pyroptosis in the Rat Fetus. J Inflamm Res. 2021; 14: 5095–5110.
166. Shamseldeen A.M., Ali Eshra M., Ahmed Rashed L. et al. Omega-3 attenuates high fat diet-induced kidney injury of female rats and renal programming of their offsprings. Arch Physiol Biochem. 2019; 125: 367–77.
167. Glastras S.J., Chen H., McGrath R.T. et al. Effect of GLP-1 Receptor Activation on Offspring Kidney Health in a Rat Model of Maternal Obesity. Sci Rep. 2016; 6: 23525.
168. Glastras S.J., Tsang M. Teh R. et al. Maternal Obesity Promotes Diabetic Nephropathy in Rodent Offspring. Sci Rep. 2016; 6: 27769.
169. Yamada-Obara N., Yamagishi S., Taguchi K. et al. Maternal exposure to high-fat and high-fructose diet evokes hypoadiponectinemia and kidney injury in rat offspring. Clin Exp Nephrol. 2016; 20: 853–61.
170. Ley R.E., Bäckhed F., Turnbaugh P. et al. Obesity alters gut microbial ecology. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005; 102: 11070–5. DOI: 10.1073/pnas.0504978102.
171. Nguyen L.T., Mak C.H., Chen H. et al. SIRT1 Attenuates Kidney Disorders in Male Offspring Due to Maternal High-Fat Diet. Nutrients. 2019; 11: 146.
172. Jackson C.M., Alexander B.T., Roach L. et al. Exposure to maternal overnutrition and a high-fat diet during early postnatal development increases susceptibility to renal and metabolic injury later in life. Am J Physiol-Ren Physiol. 2012; 302: F774–F783.
173. Flynn E.R., Alexander B.T., Lee J. et al. High-fat/fructose feeding during prenatal and postnatal development in female rats increases susceptibility to renal and metabolic injury later in life. Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol. 2013; 304: R278–R285.

174. Preveden T., Scarpellini E., Milić N. et al. Gut microbiota changes and chronic hepatitis C virus infection. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2017; 11: 813–9. DOI: 10.1080/17474124.2017.1343663.
175. Moore W.E., Holdeman L.V. Human fecal flora: The normal flora of 20 Japanese-Hawaiians. Appl. Microbiol. 1974; 27: 961–79.
176. Gill S.R., Pop M., Deboy R.T. et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. Science. 2006; 312: 1355–9. DOI: 10.1126/science.1124234.
177. Armougom F., Henry M., Vialettes B. et al. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in Lactobacillus in obese patients and Methanogens in anorexic patients. PLoS ONE. 2009; 4: e7125. DOI: 10.1371/journal.pone.0007125.
178. Nash A.K., Auchtung T.A., Wong M.C. et al. The gut mycobiome of the Human Microbiome Project healthy cohort. Microbiome. 2017; 5: 153. DOI: 10.1186/s40168-017-0373-4.
179. Turnbaugh P.J., Gordon J.I. The core gut microbiome, energy balance and obesity. J. Physiol. 2009; 587: 4153–8. DOI: 10.1113/jphysiol.2009.174136.
180. De Faria Ghetti F., Oliveira D.G., de Oliveira J.M. et al. Influence of gut microbiota on the development and progression of nonalcoholic steatohepatitis. Eur. J. Nutr. 2018; 57: 861–76. DOI: 10.1007/s00394-017-1524-x.
181. Ottman N., Smidt H., de Vos W.M., Belzer C. The function of our microbiota: Who is out there and what do they do? Front. Cell. Infect. Microbiol. 2012; 2: 104. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00104.
182. Sittipo P., Lobionda S., Lee Y.K., Maynard C.L. Intestinal microbiota and the immune system in metabolic diseases. J. Microbiol. 2018; 56: 154–62. DOI: 10.1007/s12275-018-7548-y.
183. Koleva P.T., Kim J.S., Scott J.A. and Kozyrskyj A.L. Microbial programming of health and disease starts during fetal life. Birth Defects Res. C Embryo Today. 2015; 105: 265–77. DOI: 10.1002/bdrc.21117.
184. Escherich T. The intestinal bacteria of the neonate and breast-fed infant. 1885. Rev. Infect. Dis. 1989; 11: 352–6. DOI: 10.1093/clinids/11.2.352.
185. Küstner O. Beitrag zur lehre von der puerperalen infection der neugeborenen. Archiv. für Gynäkologie. 1877; 11: 256–63. DOI: 10.1007/BF01845161.
186. Perez-Munoz M.E., Arrieta M.C., Ramer-Tait A.E. and Walter J. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: Implications for research on the pioneer infant microbiome. Microbiome. 2017; 5: 48. DOI: 10.1186/s40168-017-0268-4.
187. Collado M.C., Rautava S., Aakko J. et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. Sci. Rep. 2016; 6: 23129. DOI: 10.1038/srep23129.
188. Wassenaar T.M. and Panigrahi P. Is a foetus developing in a sterile environment? Lett. Appl. Microbiol. 2014; 59: 572–9. DOI: 10.1111/lam.12334.
189. Jimenez E., Marin M.L., Martin R. et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? Res. Microbiol. 2008; 159: 187–93. DOI: 10.1016/j.resmic.2007.12.007.
190. Hu J., Nomura Y., Bashir A. et al. Diversified microbiota of meconium is affected by maternal diabetes status. PLoS One. 2013; 8: e78257. DOI: 10.1371/journal.pone.0078257.
191. Zheng J., Xiao X.H., Zhang Q. et al. Correlation of placental microbiota with fetal macrosomia and clinical characteristics in mothers and newborns. Oncotarget. 2017; 8: 82314–25.
192. Aagaard K., Ma J., Antony K.M. et al. The placenta harbors a unique microbiome. Sci. Transl. Med. 2014; 6: 237ra265.
193. Gomez-Arango L.F., Barrett H.L., McIntyre H.D. et al. Contributions of the maternal oral and gut microbiome to placental microbial colonization in overweight and obese pregnant women. Sci. Rep. 2017; 7: 2860. DOI: 10.1038/s41598-017-03066-4.
194. Mackie R.I., Sghir A., Gaskins H.R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. In American Journal of Clinical Nutrition. 1999; 69(5): 1035S-1045S. June 1999 with 629 Reads.
195. Hesla H.M., Stenius F., Jäderlund L. et al. Impact of lifestyle on the gut microbiota of healthy infants and their mothers–the ALADDIN birth cohort. Microbiol Ecol. 2014; 90 (3): 791–801.
196. Юдина Ю.В., Аминова А.И., Продеус А.П. и др. Особенности микробиоты кишечника у детей в возрасте 1–5 лет с атопическим дерматитом. Вопросы детской диетологии. 2021; 19(2): 5–13.
197. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C. et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. Gut. 2014; 63(4): 559–66.
198. MacIntyre D.A., Chandiramani M., Lee Y.S. et al. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. Sci Rep. 2015; 5: 8988.
199. Jost T., Lacroix C., Braegger C., Chassard C. Assessment of bacterial diversity in breast milk using culture-dependent and culture-independent approaches. Br J Nutr. 2013; 110(7): 1253–62.
200. Soto A., Martín V., Jiménez E. et al. Lactobacilli and bifidobacteria in human breast milk: influence of antibiotherapy and other host and clinical factors. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 59(1): 78–88.
201. Zivkovic A.M., German J.B., Lebrilla C.B., Mills D.A. Human milk glycobiome and its impact on the in-

fant gastrointestinal microbiota. Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108(1): 4653–61.
202. Garrido D., Ruiz-Moyano S., Mills D.A. Release and utilization of N-acetyl-D-glucosamine from human milk oligosaccharides by Bifidobacterium longum subsp. Infantis Anaerobe. 2012; 18(4): 430–35.
203. Penders J., Thijs C., Vink C. et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics. 2006; 118(2): 511–21.
204. Rutayisire E., Huang K., Liu Y., Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. BMC Gastroenterology. 2016; 16: 86.
205. Panda S., El khader I., Casellas F. et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. PLoS One. 2014; 9(4): e95476.
206. Sonnenburg J.L., Sonnenburg E.D. Vulnerability of the industrialized microbiota. Science. 2019; 366: eaaw9255.
207. Stark C.M., Susi A., Emerick J., Nylund C.M. Antibiotic and acid-suppression medications during early childhood are associated with obesity. Gut. 2019; 68: 62–9.
208. Kronman M.P., Zaoutis T.E., Haynes K. et al. Antibiotic exposure and iBD development among children: A population-based cohort study. Pediatrics 2012; 130: e794–e803.
209. Langdon A., Crook N., Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome through out development and alternative approaches for therapeutic modulation. Genome Med. 2016; 8(1): 39.
210. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 2006; 444: 1027–31. DOI: 10.1038/nature05414.
211. Schwiertz A., Taras D., Schäfer K. et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. Obesity. 2010; 18: 190–5. DOI: 10.1038/oby.2009.167.
212. Turnbaugh P.J., Quince C., Faith J.J. et al. Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010; 107: 7503–8. DOI: 10.1073/pnas.1002355107.
213. Waldram A., Holmes E., Wang Y. et al. Top-down systems biology modeling of host metabotype-microbiome associations in obese rodents. J. Proteome Res. 2009; 8: 2361–75. DOI: 10.1021/pr8009885.
214. Zhang H., DiBaise J.K., Zuccolo A. et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009; 106: 2365–70. DOI: 10.1073/pnas.0812600106.
215. Cuevas-Sierra A., Ramos-Lopez O., Riezu-Boj J.I. et al. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. Adv. Nutr. 2019; 10: S17–S30. DOI: 10.1093/advances/nmy078.
216. Hiippala K., Jouhten H., Ronkainen A. et al. The Potential of Gut Commensals in Reinforcing Intestinal Barrier Function and Alleviating Inflammation. Nutrients. 2018; 10: 988. DOI: 10.3390/nu10080988.
217. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes. 2007; 56: 1761–72. DOI: 10.2337/db06-1491.
218. Xu P., Li M., Zhang J., Zhang T. Correlation of intestinal microbiota with overweight and obesity in Kazakh school children. BMC Microbiol. 2012; 12: 283. DOI: 10.1186/1471-2180-12-283.
219. Munukka E., Wiklund P., Pekkala S. et al. Women with and without metabolic disorder differ in their gut microbiota composition. Obesity. 2012; 20: 1082–7. DOI: 10.1038/oby.2012.8.
220. Kravtsova K., Prokopieva N.E., Petrenko Yu.V. et al. Gut microbiota of children born to obese mothers. World of Microbiome, Vienna, 28–30 апреля 2022 года. Vienna: Kenes group. 2022.
221. Gagliardi A., Totino V., Cacciotti F. et al. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2018; 15: 1679. DOI: 10.3390/ijerph15081679.
222. Zhao Y., He X., Shi X. et al. Association between serum amyloid A and obesity: A meta-analysis and systematic review. Inflamm. Res. 2010; 59: 323–34. DOI: 10.1007/s00011-010-0163-y.
223. Payne A.N., Chassard C., Zimmermann M. et al. The metabolic activity of gut microbiota in obese children is increased compared with normal-weight children and exhibits more exhaustive substrate utilization. Nutr. Diabetes. 2011; 1: e12. DOI: 10.1038/nutd.2011.8.
224. Alex S., Lichtenstein L., Dijk W. et al. ANGPTL4 is produced by entero-endocrine cells in the human intestinal tract. Histochem. Cell Biol. 2014; 141: 383–91. DOI: 10.1007/s00418-013-1157-y.
225. Sanmiguel C., Gupta A., Mayer E.A. Gut Microbiome and Obesity: A Plausible Explanation for Obesity. Curr. Obes. Rep. 2015; 4: 250–61. DOI: 10.1007/s13679-015-0152-0.
226. Stephens R.W., Arhire L., Covasa M. Gut Microbiota: From Microorganisms to Metabolic Organ Influencing Obesity. Obesity. 2018; 26: 801–9. DOI: 10.1002/oby.22179.
227. Bäckhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004; 101: 15718–23. DOI: 10.1073/pnas.0407076101.
228. Scarpellini E., Cazzato A., Lauritano C. et al. Probiotics: Which and when? Dig. Dis. 2008; 26: 175–82. DOI: 10.1159/000116776.

229. Смирнова Н.Н., Новикова В.П., Куприенко Н.Б. и др. Влияние микробиома репродуктивного тракта женщины на внутриутробное и постнатальное развитие ребенка. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022; 21(6): 107–13. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-6-107-112. EDN LCUFFM.
230. Duncan S.H., Belenguer A., Holtrop G. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. Appl. Environ. Microbiol. 2007; 73: 1073–8. DOI: 10.1128/AEM.02340-06.
231. Murphy E.F., Cotter P.D., Healy S. et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: Relationship to diet, obesity and time in mouse models. Gut. 2010; 59: 1635–42. DOI: 10.1136/gut.2010.215665.
232. Li J.V., Ashrafian H., Bueter M. et al. Metabolic surgery profoundly influences gut microbial-host metabolic cross-talk. Gut. 2011; 60: 1214–23. DOI: 10.1136/gut.2010.234708.
233. Liou A.P., Paziuk M., Luevano J.M., Jr. et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. Sci. Transl. Med. 2013; 5: 178ra41. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005687.
234. Hiippala K., Jouhten H., Ronkainen A. et al. The Potential of Gut Commensals in Reinforcing Intestinal Barrier Function and Alleviating Inflammation. Nutrients. 2018; 10: 988. DOI: 10.3390/nu10080988.
235. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes. 2007; 56: 1761–72. DOI: 10.2337/db06-1491.
236. Lee S., Sung J., Lee J., Ko G. Comparison of the gut microbiotas of healthy adult twins living in South Korea and the United States. Appl. Environ. Microbiol. 2011; 77: 7433–7. DOI: 10.1128/AEM.05490-11.
237. Luoto R., Kalliomäki M., Laitinen K. et al. Initial dietary and microbiological environments deviate in normal-weight compared to overweight children at 10 years of age. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2011; 52: 90–5. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181f3457f.
238. Payne A.N., Chassard C., Banz Y., Lacroix C. The composition and metabolic activity of child gut microbiota demonstrate differential adaptation to varied nutrient loads in an in vitro model of colonic fermentation. FEMS Microbiol. Ecol. 2012; 80: 608–23. DOI: 10.1111/j.1574-6941.2012.01330.x.
239. Gohir W., Whelan F.J., Surette M.G. et al. Pregnancy-related changes in the maternal gut microbiota are dependent upon the mother's periconceptional diet. Gut Microbes. 2015; 6: 310–20. DOI: 10.1080/19490976.2015.1086056.
240. Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K. and Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. Am. J. Clin. Nutr. 2008; 88: 894–9.
241. Qin J., Li R., Raes J., et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature. 2010; 464: 59–65. DOI: 10.1038/nature08821.
242. Dietert R.R. and Dietert J.M. The microbiome and sustainable healthcare. Healthcare (Basel). 2015; 3: 100–29. DOI: 10.3390/healthcare3010100.
243. Zacarías M.F., Collado M.C., Gómez-Gallego C. et al. Pregestational overweight and obesity are associated with differences in gut microbiota composition and systemic inflammation in the third trimester. PLoS One. 2018; 13(7): e0200305. DOI: 10.1371/journal.pone.0200305. PMID: 30005082; PMCID: PMC6044541.
244. Santacruz A., Collado M.C., Garcia-Valdes L. et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. Br. J. Nutr. 2010; 104: 83–92. DOI: 10.1017/S0007114510000176.
245. Soderborg T.K., Clark S.E., Mulligan C.E. et al. The gut microbiota in infants of obese mothers increases inflammation and susceptibility. Nat. Commun. 2018; 9(1). DOI: 10.1038/s41467-018-06929-0.
246. Ferrer M., Ruiz A., Lanza F. et al. Microbiota from the distal guts of lean and obese adolescents exhibit partial functional redundancy besides clear differences in community structure. Environ. Microbiol. 2013; 15: 211–26. DOI: 10.1111/j.1462-2920.2012.02845.x.
247. Bervoets L., Van Hoorenbeeck K., Kortleven I. et al. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: A cross-sectional study. Gut Pathog. 2013; 5: 10. DOI: 10.1186/1757-4749-5-10.
248. Luoto R., Kalliomäki M., Laitinen K. et al. Initial dietary and microbiological environments deviate in normal-weight compared to overweight children at 10 years of age. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2011; 52: 90–5. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181f3457f.
249. Clarke S.F., Murphy E.F., O'Sullivan O. et al. Targeting the microbiota to address diet-induced obesity: A time dependent challenge. PLoS One. 2013; 8: e65790 DOI: 10.1371/journal.pone.0065790.
250. Прокопьева Н.Э., Петренко Ю.В., Иванов Д.О. и др. Формирование полостной микробиоты кишечника у детей первого года жизни, рожденных от матерей с ожирением. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: Материалы Юбилейного XXX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, Москва, 14–16 марта 2023 года. М.: Медпрактика-М; 2023: 41–3.
251. Martinez I., Lattimer J.M., Hubach K.L. et al. Gut microbiome composition is linked to whole grain-induced immunological improvements. Isme J. 2013; 7: 269–80. DOI: 10.1038/ismej.2012.104.

252. Vael C., Verhulst S.L., Nelen V. et al. Intestinal microbiota and body mass index during the first three years of life: An observational study. Gut Pathog. 2011; 3: 8. DOI: 10.1186/1757-4749-3-8.
253. Nadal I., Santacruz A., Marcos A. et al. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. Int. J. Obes. 2009; 33: 758–67. DOI: 10.1038/ijo.2008.260.

REFERENCES

1. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. January 2015. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/. Accessed 2 April 2016.
2. Hruby A., Hu F.B. The epidemiology of obesity: a big picture. Pharmacoeconomics. 2015; 33: 673–89.
3. Poston L., Caleyachetty R., Cnattingius S. et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016; 4(12): 1025–36. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30217-0.
4. Hales C.M., Carroll M.D., Fryar C.D., Ogden C.L. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United State-2018. NCHS Data Brief. 2020; 360: 1–8.
5. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P., Khavkin A.I. K voprosu ob epidemiologii ozhireniya u detey i podrostkov (sistematicheskiy obzor i meta-analiz nauchnykh publikatsiy za 15-letniy period). [On the issue of the epidemiology of obesity in children and adolescents (a systematic review and meta-analysis of scientific publications over a 15-year period)]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2022; 17(2): 126–35. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135. (in Russian).
6. Gaillard R., Steegers EAP., Franco O.H. et al. Maternal weight gain in different periods of pregnancy and childhood cardio-metabolic outcomes. The Generation R Study. International Journal of Obesity. 2015; 39: 677–85.
7. Hinkle S.N., Sharma A.J., Swan D.W. et al. Excess Gestational Weight Gain Is Associated with Child Adiposity among Mothers with Normal and Overweight Prepregnancy Weight Status. The Journal of Nutrition. 2012; 142: 1851–8.
8. Hochner H., Friedlander Y., Calderon-Margalit R. et al. Associations of maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain with adult offspring cardiometabolic risk factors: the Jerusalem Perinatal Family Follow-up Study. Circulation. 2012; 125: 1381–9.
9. Oken E., Rifas-Shiman S.L., Field A.E. et al. Maternal Gestational Weight Gain and Offspring Weight in Adolescence. 2008; 112: 8.
10. Kaar J.L., Crume T., Brinton J.T. et al. Maternal Obesity, Gestational Weight Gain, and Offspring Adiposity: The Exploring Perinatal Outcomes among Children Study. The Journal of Pediatrics. 2014; 165: 509–15.
11. Josey M.J., McCullough L.E., Hoyo C., Williams-DeVane C. Overall gestational weight gain mediates the relationship between maternal and child obesity. BMC public health. 2019; 19: 1062.
12. Arrowsmith S., Wray S., Quenby S. Maternal obesity and labour complications following induction of labour in prolonged pregnancy. BJOG. 2011; 118(5): 578–88.
13. Yogev Y., Catalano P.M. Pregnancy and obesity. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2009; 36(2): 285–300.
14. Bogaerts A., Witters I., Van den Bergh B.R. et al. Obesity in pregnancy: altered onset and progression of labour. Midwifery. 2013; 29(12): 1303–13.
15. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger B.E., Lowe L.P., Dyer A.R., Trimble E.R., Chaovarindr U. et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2008; 358(19): 1991–2002.
16. Wu D., Hu D., Chen H. et al. Glucose-regulated phosphorylation of TET2 by AMPK reveals a pathway linking diabetes to cancer. Nature. 2018; 559: 637–41.
17. Komshilova K.A., Dzgoeva F.Kh. Beremennost' i ozhireniye [Pregnancy and obesity]. Ozhireniye i metabolizm. 2009; 4: 9–13.
18. Chukhareva N.A., Runikhina N.K., Dudinskaya Ye.N. Osobennosti techeniya beremennosti u zhenshchin s ozhireniyem. [Features of the course of pregnancy in women with obesity]. Akusherstvo i ginekologiya. 2014; 2: 9–13. (in Russian).
19. Lazo-de-la-Vega-Monroy M-L., Mata-Tapia K-A., Garcia-Santillan J-A. et al. Association of placental nutrient sensing pathways with birth weight. Reproduction. 2020; 160: 455–68.
20. Zhu J. T Helper Cell Differentiation, Heterogeneity, and Plasticity. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 10(10), 1–17. DOI: 10.1101/cshperspect.a030338.
21. Zhu M.J., Du M., Nathanielsz P.W., Ford S.P. Maternal obesity up-regulates inflammatory signaling pathways and enhances cytokine expression in the mid-gestation sheep placenta. Placenta. 2010; 31(5): 387–91. DOI: 10.1016/j.placenta.2010.02.002.
22. Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). Ann. Allergy Asthma Immunol. 2000; 85(1): 9–18. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62426-X.
23. Liang T., Jinglong X., Shusheng D., Aiyou W. Maternal obesity stimulates lipotoxicity and up-regulates inflammatory signaling pathways in the full-term swine placenta. Anim Sci J. 2018; 89: 1310–22.
24. Brass E., Hanson E., O'Tierney-Ginn P.F. Placental oleic acid uptake is lower in male offspring of obese women. Placenta. 2013; 34: 503–9.

25. Jansson N., Rosario F.J., Gaccioli F. et al. Activation of placental mTOR signaling and amino acid transporters in obese women giving birth to large babies. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: 105–13.
26. Flenady V., Koopmans L., Middleton P. et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. Lancet Lond Engl. 2011; 377(9774): 1331–40.
27. Aune D., Saugstad O.D., Henriksen T., Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2014; 311: 1536–46.
28. Ehrenberg H.M., Mercer B.M., Catalano P.M. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. Am J Obstet Gynecol. 2004; 191: 964–8.
29. Sewell M.F., Huston-Presley L., Super D.M. et al. Increased neonatal fat mass, not lean body mass, is associated with maternal obesity. Am J Obstet Gynecol. 2006; 195: 1100–3.
30. Whitelaw A.G. Influence of maternal obesity on subcutaneous fat in the newborn. Br Med J. 1976; 1: 985–6.
31. Andres A., Hull H.R., Shankar K. et al. Longitudinal body composition of children born to mothers with normal weight, overweight, and obesity. Obes Silver Spring Md. 2015; 23: 1252–8.
32. Jolly M.C., Sebire N.J., Harris J.P. et al. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350, 311 pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003; 111(1): 9–14.
33. Nesbitt T.S., Gilbert W.M., Herrchen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. Am J Obstet Gynecol. 1998; 179(2): 476–80.
34. Turner D., Monthé-Drèze C., Cherkerzian S. et al. Maternal obesity and cesarean section delivery: additional risk factors for neonatal hypoglycemia? J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc. 2019; 39(8): 1057–64.
35. Stanley C.A., Rozance P.J., Thornton P.S. et al. Re-evaluating "transitional neonatal hypoglycemia": mechanism and implications for management. J Pediatr. 2015; 166(6): 1520–5.e1.
36. Gimeno R.E., Klaman L.D. Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances. 2005; 5: 122–8.
37. Hutley L., Prins J.B. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. 2005; 330: 280–9.
38. Kahn B.B., Flier J.S. Obesity and insulin resistance. 2000; 106: 473–81.
39. Kahn S.E., Hull R.L., Utzschneider K.M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. 2006; 444: 840–6.
40. Matsuzawa Y., Funahashi T., Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. 1999; 892: 146–54.
41. Montague C.T., O'Rahilly S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. 2000; 49: 883–8.
42. Ronti T., Lupattelli G., Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. 2006; 64: 355–65.
43. Spiegelman B.M., Flier J.S. Obesity and the regulation of energy balance. 2001; 104: 531–43.
44. Trayhurn P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. 2005; 184: 285–93.
45. Catalano P.M., Hoegh M., Minium J. et al. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. 2006; 49: 1677–85.
46. Farvid M.S., Ng T.W., Chan D.C. et al. Association of adiponectin and resistin with adipose tissue compartments, insulin resistance and dyslipidaemia. 2005; 7: 406–13.
47. Gable D.R., Hurel S.J., Humphries S.E. Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. 2006; 188: 231–44.
48. Kirwan J.P., Hauguel-De M.S., Lepercq J. et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. 2002; 51: 2207–13.
49. Lopez-Bermejo A., Fernandez-Real J.M., Garrido E. et al. Maternal soluble tumour necrosis factor receptor type 2 (sTNFR2) and adiponectin are both related to blood pressure during gestation and infant's birthweight. 2004; 61: 544–52.
50. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. 2006; 580: 2917–21.
51. McLachlan K.A., O'Neal D., Jenkins A., Alford F.P. Do adiponectin, TNFalpha, leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy. Diabetes Metab Res Rev. 2006; 22: 131–8.
52. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. 2000; 102: 1296–1301.
53. Retnakaran R., Hanley A.J., Raif N. et al. Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes: a potential factor in progression to type 2 diabetes. 2004; 27: 799–800.
54. Silha J.V., Krsek M., Skrha J.V. et al. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. 2003; 149: 331–5.
55. Steppan C.M., Lazar M.A. Resistin and obesity-associated insulin resistance. 2002; 13: 18–23.
56. Tilg H., Moschen .AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. 2006; 6: 772–83.

57. Unger R.H. Hyperleptinemia: protecting the heart from lipid overload. 2005; 45: 1031–4.
58. Smirnova N.N., Kupriyenko N.B., Petrenko Yu.V., Novikova V.P. Materinskoye ozhireniye i sistema "mat'-platsenta-plod": dokazannyye mekhanizmy vliyaniya. [Maternal obesity and the "mother-placenta-fetus" system: proven mechanisms of influence]. Children's Medicine of the North-West. 2021; 9(3): 31–9. (in Russian).
59. Yokota T., Oritani K., Takahashi I. et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. 2000; 96: 1723–32.
60. Harmon K.A., Gerard L., Jensen D.R. et al. Continuous glucose profiles in obese and normal-weight pregnant women on a controlled diet: metabolic determinants of fetal growth. Diabetes Care. 2011; 34(10): 2198–204. DOI: 10.2337/dc11-0723.
61. Smirnova N.N., Khavkin A.I., Novikova V.P. Sostav grudnogo moloka pri ozhirenii materi: vliyaniye na razvitiye rebenka. [The composition of breast milk in obese mothers: the impact on the development of the child]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2022; 17(1): 167–76. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-167-176. (in Russian).
62. Tsepilova M.O., Polyakova K.D. Vliyaniye aktivnykh metabolitov grudnogo moloka i ikh proizvodnykh na organizm novorozhdonnogo. [Influence of active metabolites of breast milk and their derivatives on the body of a newborn]. Proba pera: Materialy mezhregional'noy nauchnoy konferentsii molodykh uchenykh "VI Malyye Aprel'skiye chteniya pamyati professora M.V. Pikkel'", Arkhangel'sk, 01 aprelya 2023 goda. Vypusk 6. Arkhangel'sk: Severnyy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2023. (in Russian).
63. Smirnova N.N., Khavkin A.I., Kupriyenko N.B., Novikova V.P. Bakterii i virusy grudnogo moloka. [Bacteria and viruses in breast milk]. Voprosy detskoy diyetologii. 2022; 20(2): 74–82. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-2-74-82. EDN BBIKOO. (in Russian).
64. Metzger B.E., Lowe L.P., Dyer A.R. et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2008; 358(19): 1991–2002. DOI: 10.1056/NEJMoa0707943.
65. Xiang A.H., Peters R.K., Trigo E. et al. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. Diabetes. 1999; 48(4): 848–54. DOI: 10.2337/diabetes.48.4.848.
66. Friedman J.E., Ishizuka T., Shao J. et al. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. Diabetes. 1999; 48(9): 1807–14. DOI: 10.2337/diabetes.48.9.1807.
67. Catalano P.M., Ehrenberg H.M. The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring. BJOG. 2006; 113(10): 1126–33. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.00989.x.
68. Catalano P.M., Presley L., Minium J., Hauguel-de Mouzon S. Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. Diabetes Care. 2009; 32(6): 1076–80. DOI: 10.2337/dc08-2077.
69. Toran-Allerand C.D., Ellis L., Pfenninger K.H. Estrogen and insulin synergism in neurite growth enhancement in vitro: mediation of steroid effects by interactions with growth factors? Brain Res. 1988; 469(1-2): 87–100. DOI: 10.1016/0165-3806(88)90172-1.
70. Recio-Pinto E., Ishii D.N. Effects of insulin, insulin-like growth factor-II and nerve growth factor on neurite outgrowth in cultured human neuroblastoma cells. Brain Res. 1984; 302(2): 323–34. DOI: 10.1016/0006-8993(84)90246-4.
71. Lázár B.A., Jancsó G., Pálvölgyi L. et al. Insulin confers differing effects on neurite outgrowth in separate populations of cultured dorsal root ganglion neurons: The role of the insulin receptor. Front Neurosci. 2018; 12: 732. DOI: 10.3389/fnins.2018.00732.
72. Song J., Wu L., Chen Z. et al. Axons guided by insulin receptor in drosophila visual system. Science. 2003; 300(5618): 502–5. DOI: 10.1126/science.1081203.
73. Fex Svenningsen A., Kanje M. Insulin and the insulin-like growth factors I and II are mitogenic to cultured rat sciatic nerve segments and stimulate [3H]thymidine incorporation through their respective receptors. Glia. 1996; 18(1): 68–72. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1136(199609)18:1.
74. Dudek H., Datta S.R., Franke T.F. et al. Regulation of neuronal survival by the serine-threonine protein kinase akt. Science. 1997; 275(5300): 661–5. DOI: 10.1126/science.275.5300.661.
75. Apostolatos A., Song S., Acosta S. et al. Insulin promotes neuronal survival *via* the alternatively spliced protein kinase CδII isoform. J Biol Chem. 2012; 287(12): 9299–310. DOI: 10.1074/jbc.M111.313080.
76. Haddad-Tóvolli R., Altirriba J., Obri A. et al. Pro-opiomelanocortin (POMC) neuron translatome signatures underlying obesogenic gestational malprogramming in mice. Mol Metab. 2020; 36: 100963. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.02.006.
77. Melo A.M., Benatti R.O., Ignacio-Souza L.M. et al. Hypothalamic endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in offspring of mice dams fed high-fat diet during pregnancy and lactation. Metabolism. 2014; 63(5): 682–92. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.02.002.
78. Wang Z.V., Scherer P.E. Adiponectin, the past two decades. J Mol Cell Biol. 2016; 8: 93–100.
79. Chandran M., Phillips S.A., Ciaraldi T., Henry R.R. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? Diabetes Care. 2003; 26: 2442–50.

80. Arita Y., Kihara S., Ouchi N. et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. 1999; 257: 79–83.
81. Hu E., Liang .P, Spiegelman B.M. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. 1996; 271: 10697–703.
82. Hinkle S.N., Rawal S., Liu D. et al. Maternal adipokines longitudinally measured across pregnancy and their associations with neonatal size, length, and adiposity. Int J Obes (Lond). 2019; 43: 1422–34.
83. Aye I.L., Powell T.L., Jansson T. Review: Adiponectin — the missing link between maternal adiposity, placental transport and fetal growth? Placenta. 2013; 34: S40–5.
84. Qiao L., Yoo H.S., Madon A. et al. Adiponectin enhances mouse fetal fat deposition. Diabetes. 2012; 61: 3199–207.
85. Forhead A.J., Fowden A.L. The hungry fetus? Role of leptin as a nutritional signal before birth. J Physiol. 2009; 587: 1145–52.
86. Pardo I.M., Geloneze B., Tambascia M.A., Barros-Filho A.A. Hyperadiponectinemia in newborns: relationship with leptin levels and birth weight. Obes Res. 2004; 12: 521–4.
87. Frederiksen L., Nielsen T.L., Wraae K. et al. Subcutaneous rather than visceral adipose tissue is associated with adiponectin levels and insulin resistance in young men. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94: 4010–5.
88. Misra V.K., Straughen J.K., Trudeau S. Maternal serum leptin during pregnancy and infant birth weight: the influence of maternal overweight and obesity. Obes (Silver Spring). 2013; 21(5): 1064–9. DOI: 10.1002/oby.20128.
89. Patro-Małysza J., Trojnar M., Skórzyńska-Dziduszko K.E. et al. Leptin and ghrelin in excessive gestational weight gain-association between mothers and offspring. Int J Mol Sci. 2019; 20(10): 2398. DOI: 10.3390/ijms20102398.
90. Trayhurn P., Beattie J.H. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. Proc Nutr Soc. 2001; 60: 329–39.
91. Morrison C.D. Leptin resistance and the response to positive energy balance. Physiol Behav. 2008; 94: 660–3.
92. Tham E., Liu J., Innis S. et al. Acylated ghrelin concentrations are markedly decreased during pregnancy in mothers with and without gestational diabetes: relationship with cholinesterase. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009; 296(5): E1093–100. DOI: 10.1152/ajpendo.90866.2008.
93. Karakulak M., Saygili U., Temur M. et al. Comparison of umbilical cord ghrelin concentrations in full-term pregnant women with or without gestational diabetes. Endocr Res. 2017; 42(2): 79–85. DOI: 10.1080/07435800.2016.1194855.
94. Nakahara K., Nakagawa M., Baba Y. et al. Maternal ghrelin plays an important role in rat fetal development during pregnancy. Endocrinology. 2006; 147(3): 1333–42. DOI: 10.1210/en.2005-0708.
95. Wang Y., Sul H.S. Ectodomain shedding of preadipocyte factor 1 (Pref-1) by tumor necrosis factor alpha converting enzyme (TACE) and inhibition of adipocyte differentiation. Mol Cell Biol. 2006; 26: 5421–35.
96. Shulman G.I. Cellular mechanisms of insulin resistance. J Clin Invest. 2000; 106: 171–6.
97. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. N Engl J Med. 2004; 350: 1220–34.
98. Shackleton S., Lloyd D.J., Jackson S.N. et al. LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. Nat Genet. 2000; 24: 153–6.
99. Agarwal A.K., Arioglu E., De Almeida S. et al. AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. Nat Genet. 2002; 31: 21–3.
100. Magre J., Delepine M., Khallouf E. et al. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. Nat Genet. 2001; 28: 365–70.
101. Barroso I., Gurnell M., Crowley V.E. et al. Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. Nature. 1999; 402: 880–3.
102. Gregoire F.M., Smas C.M., Sul H.S. Understanding adipocyte differentiation. Physiol Rev. 1998; 78: 783–809.
103. Rosen E.D., Spiegelman B.M. Molecular regulation of adipogenesis. Annu Rev Cell Dev Biol. 2000; 16: 145–71.
104. Smas C.M., Sul H.S. Pref-1, a protein containing EGF-like repeats, inhibits adipocyte differentiation. Cell. 1993; 73: 725–34.
105. Bonen A., Parolin M.L., Steinberg G.R. et al. Triacylglycerol accumulation in human obesity and type 2 diabetes is associated with increased rates of skeletal muscle fatty acid transport and increased sarcolemmal FAT/CD36. Faseb J. 2004; 18: 1144–6.
106. Smas C.M., Chen L., Sul H.S. Cleavage of membrane-associated pref-1 generates a soluble inhibitor of adipocyte differentiation. Mol Cell Biol. 1997; 17: 977–88.
107. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 2548–56.
108. Villena J.A., Kim K.H., Sul H.S. Pref-1 and ADSF/resistin: two secreted factors inhibiting adipose tissue development. Horm Metab Res. 2002; 34: 664–70.
109. Furigo I.C., Teixeira PDS., de Souza G.O. et al. Growth hormone regulates neuroendocrine responses to

weight loss via AgRP neurons. Nat Commun. 2019; 10(1): 662. DOI: 10.1038/s41467-019-08607-1.
110. Furigo I.C., de Souza G.O., Teixeira PDS. et al. Growth hormone enhances the recovery of hypoglycemia. FASEB J. 2019; 33(11): 11909–24. DOI: 10.1096/fj.201901315R.
111. Donato J., Wasinski F., Furigo I.C. et al. Central regulation of metabolism by growth hormone. Cells; 2021; 10(1): 129. DOI: 10.3390/cells10010129.
112. Teixeira PDS., Couto G.C., Furigo I.C. et al. Central growth hormone action regulates metabolism during pregnancy. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2019; 317(5): E925–E40. DOI: 10.1152/ajpendo.00229.2019.
113. Wasinski F., Furigo I.C., Teixeira PDS. et al. Growth hormone receptor deletion reduces the density of axonal projections from hypothalamic arcuate nucleus neurons. Neuroscience. 2020; 434: 136–47. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2020.03.037.
114. Challier J.C., Basu S., Bintein T. et al. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. Placenta. 2008; 29(3): 274–81.
115. Ramsay J.E., Ferrell W.R., Crawford L. et al. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(9): 4231–7.
116. 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. DOI: 10.17816/PED10283-87. EDN RVWXCN. (in Russian).
117. Novikova V.P., Ivanov D.O., Petrenko Yu.V. et al. Increased marker of endothelial cell dysfunction sVCAM-1 in umbilical cord blood in neonates born to obese women. Archives of Disease in Childhood. 2019; 104(S3): 117. DOI: 10.1136/archdischild-2019-epa.273.
118. Azizian M., Mahdipour E., Mirhafez S.R. et al. Cytokine profiles in overweight and obese subjects and normal weight individuals matched for age and gender. Ann Clin Biochem. 2016; 53(6): 663–8.
119. Brunner S., Schmid D., Hüttinger K. et al. Maternal insulin resistance, triglycerides and cord blood insulin in relation to post-natal weight trajectories and body composition in the offspring up to 2 years. Diabet Med J Br Diabet Assoc. 2013; 30(12): 1500–7.
120. Regnault N., Botton J., Heude B. et al. Higher Cord C-Peptide Concentrations Are Associated With Slower Growth Rate in the 1st Year of Life in Girls but Not in Boys. Diabetes. 2011; 60(8): 2152–9.
121. Stang J., Huffman L.G. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Obesity, Reproduction, and Pregnancy Outcomes. J Acad Nutr Diet. 2016; 116(4): 677–91.
122. Dubé E., Gravel A., Martin C. et al. Modulation of fatty acid transport and metabolism by maternal obesity in the human full-term placenta. Biol Reprod. 2012; 87(1): 14, 1–11.
123. Hellmuth C., Lindsay K.L., Uhl O. et al. Association of maternal prepregnancy BMI with metabolomic profile across gestation. Int J Obes 2005. 2017; 41(1): 159–69.
124. Briley A.L., Barr S., Badger S. et al. A complex intervention to improve pregnancy outcome in obese women; the UPBEAT randomised controlled trial. BMC Pregnancy Childbirth. 2014; 14: 74.
125. Herrera E., Ortega-Senovilla H. Implications of lipids in neonatal body weight and fat mass in gestational diabetic mothers and non-diabetic controls. Curr Diabetes Rep. 2018; 18(2): 7. DOI: 10.1007/s11892-018-0978-4.
126. Merzouk H., Meghelli-Bouchenak M., Loukidi B. et al. Impaired serum lipids and lipoproteins in fetal macrosomia related to maternal obesity. Biol Neonate. 2000; 77(1): 17–24. DOI: 10.1159/000014190.
127. Furse S., Koulman A., Ozanne S.E. et al. Altered lipid metabolism in obese women with gestational diabetes and associations with offspring adiposity. J Clin Endocrinol Metab. 2022; 107(7): e2825–e32. DOI: 10.1210/clinem/dgac206.
128. Barbour L.A., Farabi S.S., Friedman J.E. et al. Postprandial triglycerides predict newborn fat more strongly than glucose in women with obesity in early pregnancy. Obes (Silver Spring). 2018; 26(8): 1347–56. DOI: 10.1002/oby.22246.
129. Pimentel G.D., Lira F.S., Rosa J.C. et al. Intake of trans fatty acids during gestation and lactation leads to hypothalamic inflammation *via* TLR4/NFκBp65 signaling in adult offspring. J Nutr Biochem. 2012; 23(3): 265–71. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2010.12.003.
130. Rother E., Kuschewski R., Alcazar M.A. et al. Hypothalamic JNK1 and IKKβ activation and impaired early postnatal glucose metabolism after maternal perinatal high-fat feeding. Endocrinology. 2012; 153(2): 770–81. DOI: 10.1210/en.2011-1589.
131. Zhang X., Zhang G., Zhang H. et al. Hypothalamic IKKbeta/NF-kappaB and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. Cell. 2008; 135(1): 61–73. DOI: 10.1016/j.cell.2008.07.043.
132. Sadagurski M., Debarba L.K., Werneck-de-Castro J.P. et al. Sexual dimorphism in hypothalamic inflammation in the offspring of dams exposed to a diet rich in high fat and branched-chain amino acids. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2019; 317(3): E526–E34. DOI: 10.1152/ajpendo.00183.2019.
133. Melo A.M., Benatti R.O., Ignacio-Souza L.M. et al. Hypothalamic endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in offspring of mice dams fed high-fat diet during pregnancy and lactation. Me-

tabolism. 2014; 63(5): 682–92. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.02.002.
134. Park S., Jang A., Bouret S.G. Maternal obesity-induced endoplasmic reticulum stress causes metabolic alterations and abnormal hypothalamic development in the offspring. PloS Biol. 2020; 18(3): e3000296. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000296.
135. Barnes S.K., Ozanne S.E. Pathways linking the early environment to long-term health and lifespan. Prog Biophys Mol Biol. 2011; 106(1): 323–36. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2010.12.005.
136. Drake A.J., Reynolds R.M. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk. Reproduction. 2010; 140(3): 387–98. DOI: 10.1530/REP-10-0077.
137. Gaillard R. Maternal obesity during pregnancy and cardiovascular development and disease in the offspring. Eur J Epidemiol. 2015; 30(11): 1141–52. DOI: 10.1007/s10654-015-0085-7.
138. Nicholas L.M., Morrison J.L., Rattanatray L. et al. The early origins of obesity and insulin resistance: timing, programming and mechanisms. Int J Obes (Lond). 2016; 40(2): 229–38.
139. Poston L. Developmental programming and diabetes — the human experience and insight from animal models. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010; 24(4): 541–52. DOI: 10.1016/j.beem.2010.05.007.
140. Edlow A.G., Glass R.M., Smith C.J. et al. Placental Macrophages: A Window Into Fetal Microglial Function in Maternal Obesity. Int. J. Dev. Neurosci. 2019; 77, 60–8. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2018.11.004.
141. Khavkin A.I., Ayrumov V.A., Shvedkina N.O., Novikova V.P. Biologicheskaya rol' i klinicheskoye znacheniye neyropeptidov v pediatrii: peptid YY i grelin. [Biological role and clinical significance of neuropeptides in pediatrics: peptide YY and ghrelin]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2020; 15(5): 87–92. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-87-92. (in Russian).
142. Symonds M.E., Sebert S.P., Hyatt M.A., Budge H. Nutritional programming of the metabolic syndrome. Nat Rev Endocrinol. 2009; 5(11): 604–10. DOI: 10.1038/nrendo.2009.195.
143. Spiegelman B.M., Flier J.S. Obesity and the regulation of energy balance. Cell. 2001; 104(4): 531–43. DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00240-9.
144. Hassink S.G., Sheslow D.V., de Lancey E. et al. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. Pediatrics. 1996; 98(2 Pt 1): 201–3.
145. Spiegelman B.M., Flier J.S. Obesity and the regulation of energy balance. Cell. 2001; 104(4): 531–43. DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00240-9.
146. Morton G.J., Schwartz M.W. Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism. Physiol Rev. 2011; 91(2): 389–411. DOI: 10.1152/physrev.00007.2010.
147. Hoggard N., Hunter L., Duncan J.S. et al. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997; 94(20): 11073–8. DOI: 10.1073/pnas.94.20.11073.
148. Shekhawat P.S., Garland J.S., Shivpuri C. et al. Neonatal cord blood leptin: its relationship to birth weight, body mass index, maternal diabetes, and steroids. Pediatr Res. 1998; 43(3): 338–43. DOI: 10.1203/00006450-199803000-00005.
149. Kamimae-Lanning A.N., Krasnow S.M., Goloviznina N.A. et al. Maternal high-fat diet and obesity compromise fetal hematopoiesis. Mol. Metab. 2015; 4(1): 25–38. DOI: 10.1016/j.molmet.2014.11.001.
150. Boeke C.E., Mantzoros C.S., Hughes M.D. et al. Differential associations of leptin with adiposity across early childhood. Obesity (Silver Spring). 2013; 21(7): 1430–7. DOI: 10.1002/oby.20314.
151. Mantzoros C.S., Rifas-Shiman S.L., Williams C.J. et al. Cord blood leptin and adiponectin as predictors of adiposity in children at 3 years of age: a prospective cohort study. Pediatrics. 2009; 123(2): 682–9. DOI: 10.1542/peds.2008-0343.
152. Ong K.K., Ahmed M.L., Sherriff A. et al. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84(3): 1145–8. DOI: 10.1210/jcem.84.3.5657.
153. Zuo H.J., Xie Z.M., Zhang W.W. et al. Gut bacteria alteration in obese people and its relationship with gene polymorphism. World J. Gastroenterol. 2011; 17: 1076–81. DOI: 10.3748/wjg.v17.i8.1076.
154. Castro-Rodriguez J.A., Forno E., Casanello P. et al. Leptin in Cord Blood Associates with Asthma Risk at Age 3 in the Offspring of Women withGestational Obesity. Ann. Am. Thorac. Soc. 2020; 17 (12): 1583–9. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202001-080OC.
155. Chang G-Q., Gaysinskaya V., Karatayev O. et al. Maternal High-Fat Diet and Fetal Programming: Increased Proliferation of Hypothalamic Peptide-Producing Neurons That Increase Risk for Overeating and Obesity. J Neurosci. 2008; 28: 12107–19.
156. Nguyen L.T., Saad S., Tan Y. et al. Maternal high-fat diet induces metabolic stress response disorders in offspring hypothalamus. J Mol Endocrinol. 2017; 59: 81–92.
157. Kirk S.L., Samuelsson A-M., Argenton M. et al. Maternal Obesity Induced by Diet in Rats Permanently Influences Central Processes Regulating Food Intake in Offspring. PLOS ONE. 2009; 4: e5870.
158. Glavas M.M., Kirigiti M.A., Xiao X.Q. et al. Early overnutrition results in early-onset arcuate leptin

resistance and increased sensitivity to high-fat diet. Endocrinology. 2010; 151: 1598–1610.
159. Long N.M., Ford S.P., Nathanielsz P.W. Maternal obesity eliminates the neonatal lamb plasma leptin peak. J Physiol. 2011; 589: 1455–62.
160. Macumber I., Schwartz S., Leca N. Maternal obesity is associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract in offspring. Pediatr Nephrol. 2017; 32: 635–42.
161. Hsu C.W., Yamamoto K.T., Henry R.K. et al. Prenatal risk factors for childhood CKD. J Am Soc Nephrol JASN. 2014; 25: 2105–11.
162. Lee Y.Q., Lumbers E.R., Oldmeadow C. et al. The relationship between maternal adiposity during pregnancy and fetal kidney development and kidney function in infants: the Gomeroi gaaynggal study. Physiol Rep. 2019; 7: e14227.
163. Luyckx V.A., Brenner B.M. The clinical importance of nephron mass. J Am Soc Nephrol JASN. 2010; 21: 898–910.
164. Brenner B.M., Chertow G.M. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 1994; 23: 171–5.
165. Zhou P., Guan H., Guo Y. et al. Maternal High-Fat Diet Programs Renal Peroxisomes and Activates NLRP3 Inflammasome-Mediated Pyroptosis in the Rat Fetus. J Inflamm Res. 2021; 14: 5095–5110.
166. Shamseldeen A.M., Ali Eshra M., Ahmed Rashed L. et al. Omega-3 attenuates high fat diet-induced kidney injury of female rats and renal programming of their offsprings. Arch Physiol Biochem. 2019; 125: 367–77.
167. Glastras S.J., Chen H., McGrath R.T. et al. Effect of GLP-1 Receptor Activation on Offspring Kidney Health in a Rat Model of Maternal Obesity. Sci Rep. 2016; 6: 23525.
168. Glastras S.J., Tsang M. Teh R. et al. Maternal Obesity Promotes Diabetic Nephropathy in Rodent Offspring. Sci Rep. 2016; 6: 27769.
169. Yamada-Obara N., Yamagishi S., Taguchi K. et al. Maternal exposure to high-fat and high-fructose diet evokes hypoadiponectinemia and kidney injury in rat offspring. Clin Exp Nephrol. 2016; 20: 853–61.
170. Ley R.E., Bäckhed F., Turnbaugh P. et al. Obesity alters gut microbial ecology. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005; 102: 11070–5. DOI: 10.1073/pnas.0504978102.
171. Nguyen L.T., Mak C.H., Chen H. et al. SIRT1 Attenuates Kidney Disorders in Male Offspring Due to Maternal High-Fat Diet. Nutrients. 2019; 11: 146.
172. Jackson C.M., Alexander B.T., Roach L. et al. Exposure to maternal overnutrition and a high-fat diet during early postnatal development increases susceptibility to renal and metabolic injury later in life. Am J Physiol-Ren Physiol. 2012; 302: F774–F783.
173. Flynn E.R., Alexander B.T., Lee J. et al. High-fat/fructose feeding during prenatal and postnatal development in female rats increases susceptibility to renal and metabolic injury later in life. Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol. 2013; 304: R278–R285.
174. Preveden T., Scarpellini E., Milić N. et al. Gut microbiota changes and chronic hepatitis C virus infection. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2017; 11: 813–9. DOI: 10.1080/17474124.2017.1343663.
175. Moore W.E., Holdeman L.V. Human fecal flora: The normal flora of 20 Japanese-Hawaiians. Appl. Microbiol. 1974; 27: 961–79.
176. Gill S.R., Pop M., Deboy R.T. et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. Science. 2006; 312: 1355–9. DOI: 10.1126/science.1124234.
177. Armougom F., Henry M., Vialettes B. et al. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in Lactobacillus in obese patients and Methanogens in anorexic patients. PLoS ONE. 2009; 4: e7125. DOI: 10.1371/journal.pone.0007125.
178. Nash A.K., Auchtung T.A., Wong M.C. et al. The gut mycobiome of the Human Microbiome Project healthy cohort. Microbiome. 2017; 5: 153. DOI: 10.1186/s40168-017-0373-4.
179. Turnbaugh P.J., Gordon J.I. The core gut microbiome, energy balance and obesity. J. Physiol. 2009; 587: 4153–8. DOI: 10.1113/jphysiol.2009.174136.
180. De Faria Ghetti F., Oliveira D.G., de Oliveira J.M. et al. Influence of gut microbiota on the development and progression of nonalcoholic steatohepatitis. Eur. J. Nutr. 2018; 57: 861–76. DOI: 10.1007/s00394-017-1524-x.
181. Ottman N., Smidt H., de Vos W.M., Belzer C. The function of our microbiota: Who is out there and what do they do? Front. Cell. Infect. Microbiol. 2012; 2: 104. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00104.
182. Sittipo P., Lobionda S., Lee Y.K., Maynard C.L. Intestinal microbiota and the immune system in metabolic diseases. J. Microbiol. 2018; 56: 154–62. DOI: 10.1007/s12275-018-7548-y.
183. Koleva P.T., Kim J.S., Scott J.A. and Kozyrskyj A.L. Microbial programming of health and disease starts during fetal life. Birth Defects Res. C Embryo Today. 2015; 105: 265–77. DOI: 10.1002/bdrc.21117.
184. Escherich T. The intestinal bacteria of the neonate and breast-fed infant. 1885. Rev. Infect. Dis. 1989; 11: 352–6. DOI: 10.1093/clinids/11.2.352.
185. Küstner O. Beitrag zur lehre von der puerperalen infection der neugeborenen. Archiv. für Gynäkologie. 1877; 11: 256–63. DOI: 10.1007/BF01845161.
186. Perez-Munoz M.E., Arrieta M.C., Ramer-Tait A.E. and Walter J. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: Implications for research on the pioneer infant microbiome. Microbiome. 2017; 5: 48. DOI: 10.1186/s40168-017-0268-4.
187. Collado M.C., Rautava S., Aakko J. et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct mi-

crobial communities in the placenta and amniotic fluid. Sci. Rep. 2016; 6: 23129. DOI: 10.1038/srep23129.
188. Wassenaar T.M. and Panigrahi P. Is a foetus developing in a sterile environment? Lett. Appl. Microbiol. 2014; 59: 572–9. DOI: 10.1111/lam.12334.
189. Jimenez E., Marin M.L., Martin R. et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? Res. Microbiol. 2008; 159: 187–93. DOI: 10.1016/j.resmic.2007.12.007.
190. Hu J., Nomura Y., Bashir A. et al. Diversified microbiota of meconium is affected by maternal diabetes status. PLoS One. 2013; 8: e78257. DOI: 10.1371/journal.pone.0078257.
191. Zheng J., Xiao X.H., Zhang Q. et al. () Correlation of placental microbiota with fetal macrosomia and clinical characteristics in mothers and newborns. Oncotarget. 2017; 8: 82314–25.
192. Aagaard K., Ma J., Antony K.M. et al. The placenta harbors a unique microbiome. Sci. Transl. Med. 2014; 6: 237ra265.
193. Gomez-Arango L.F., Barrett H.L., McIntyre H.D. et al. Contributions of the maternal oral and gut microbiome to placental microbial colonization in overweight and obese pregnant women. Sci. Rep. 2017; 7: 2860. DOI: 10.1038/s41598-017-03066-4.
194. Mackie R.I., Sghir A., Gaskins H.R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. In American Journal of Clinical Nutrition. 1999; 69(5): 1035S-1045S. June 1999 with 629 Reads.
195. Hesla H.M., Stenius F., Jäderlund L. et al. Impact of lifestyle on the gut microbiota of healthy infants and their mothers — the ALADDIN birth cohort. Microbiol Ecol. 2014; 90 (3): 791–801.
196. Yudina Yu.V., Aminova A.I., Prodeus A.P. i dr. Osobennosti mikrobioty kishechnika u detey v vozraste 1–5 let s atopicheskim dermatitom. [Features of the intestinal microbiota in children aged 1–5 years with atopic dermatitis]. Voprosy detskoy diyetologii. 2021; 19(2): 5–13. (in Russian).
197. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C. et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed bacteroidetes colonisation and reduced th1 responses in infants delivered by caesarean section. Gut. 2014; 63(4): 559–66.
198. MacIntyre D.A., Chandiramani M., Lee Y.S. et al. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. Sci Rep. 2015; 5: 8988.
199. Jost T., Lacroix C., Braegger C., Chassard C. Assessment of bacterial diversity in breast milk using culture-dependent and culture-independent approaches. Br J Nutr. 2013; 110(7): 1253–62.
200. Soto A., Martín V., Jiménez E. et al. Lactobacilli and bifidobacteria in human breast milk: influence of antibiotherapy and other host and clinical factors. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 59(1): 78–88.
201. Zivkovic A.M., German J.B., Lebrilla C.B., Mills D.A. Human milk glycobiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108(1): 4653–61.
202. Garrido D., Ruiz-Moyano S., Mills D.A. Release and utilization of N-acetyl-D-glucosamine from human milk oligosaccharides by Bifidobacterium longum subsp. Infantis Anaerobe. 2012; 18(4): 430–35.
203. Penders J., Thijs C., Vink C. et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics. 2006; 118(2): 511–21.
204. Rutayisire E., Huang K., Liu Y., Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. BMC Gastroenterology. 2016; 16: 86.
205. Panda S., El khader I., Casellas F. et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. PLoS One. 2014; 9(4): e95476.
206. Sonnenburg J.L., Sonnenburg E.D. Vulnerability of the industrialized microbiota. Science. 2019; 366: eaaw9255.
207. Stark C.M., Susi A., Emerick J., Nylund C.M. Antibiotic and acid-suppression medications during early childhood are associated with obesity. Gut. 2019; 68: 62–9.
208. Kronman M.P., Zaoutis T.E., Haynes K. et al. Antibiotic exposure and iBD development among children: A population-based cohort study. Pediatrics 2012; 130: e794–e803.
209. Langdon A., Crook N., Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome through out development and alternative approaches for therapeutic modulation. Genome Med. 2016; 8(1): 39.
210. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 2006; 444: 1027–31. DOI: 10.1038/nature05414.
211. Schwiertz A., Taras D., Schäfer K. et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. Obesity. 2010; 18: 190–5. DOI: 10.1038/oby.2009.167.
212. Turnbaugh P.J., Quince C., Faith J.J. et al. Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010; 107: 7503–8. DOI: 10.1073/pnas.1002355107.
213. Waldram A., Holmes E., Wang Y. et al. Top-down systems biology modeling of host metabotype-microbiome associations in obese rodents. J. Proteome Res. 2009; 8: 2361–75. DOI: 10.1021/pr8009885.
214. Zhang H., DiBaise J.K., Zuccolo A. et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009; 106: 2365–70. DOI: 10.1073/pnas.0812600106.

215. Cuevas-Sierra A., Ramos-Lopez O., Riezu-Boj J.I. et al. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. Adv. Nutr. 2019; 10: S17–S30. DOI: 10.1093/advances/nmy078.
216. Hiippala K., Jouhten H., Ronkainen A. et al. The Potential of Gut Commensals in Reinforcing Intestinal Barrier Function and Alleviating Inflammation. Nutrients. 2018; 10: 988. DOI: 10.3390/nu10080988.
217. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes. 2007; 56: 1761–72. DOI: 10.2337/db06-1491.
218. Xu P., Li M., Zhang J., Zhang T. Correlation of intestinal microbiota with overweight and obesity in Kazakh school children. BMC Microbiol. 2012; 12: 283. DOI: 10.1186/1471-2180-12-283.
219. Munukka E., Wiklund P., Pekkala S. et al. Women with and without metabolic disorder differ in their gut microbiota composition. Obesity. 2012; 20: 1082–7. DOI: 10.1038/oby.2012.8.
220. Kravtsova K., Prokopieva N.E., Petrenko Yu.V. et al. Gut microbiota of children born to obese mothers. World of Microbiome, Vienna, 28–30 апреля 2022 года. Vienna: Kenes group. 2022.
221. Gagliardi A., Totino V., Cacciotti F. et al. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2018; 15: 1679. DOI: 10.3390/ijerph15081679.
222. Zhao Y., He X., Shi X. et al. Association between serum amyloid A and obesity: A meta-analysis and systematic review. Inflamm. Res. 2010; 59: 323–34. DOI: 10.1007/s00011-010-0163-y.
223. Payne A.N., Chassard C., Zimmermann M. et al. The metabolic activity of gut microbiota in obese children is increased compared with normal-weight children and exhibits more exhaustive substrate utilization. Nutr. Diabetes. 2011; 1: e12. DOI: 10.1038/nutd.2011.8.
224. Alex S., Lichtenstein L., Dijk W. et al. ANGPTL4 is produced by entero-endocrine cells in the human intestinal tract. Histochem. Cell Biol. 2014; 141: 383–91. DOI: 10.1007/s00418-013-1157-y.
225. Sanmiguel C., Gupta A., Mayer E.A. Gut Microbiome and Obesity: A Plausible Explanation for Obesity. Curr. Obes. Rep. 2015; 4: 250–61. DOI: 10.1007/s13679-015-0152-0.
226. Stephens R.W., Arhire L., Covasa M. Gut Microbiota: From Microorganisms to Metabolic Organ Influencing Obesity. Obesity. 2018; 26: 801–9. DOI: 10.1002/oby.22179.
227. Bäckhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004; 101: 15718–23. DOI: 10.1073/pnas.0407076101.
228. Scarpellini E., Cazzato A., Lauritano C. et al. Probiotics: Which and when? Dig. Dis. 2008; 26: 175–82. DOI: 10.1159/000116776.
229. Smirnova N.N., Novikova V.P., Kupriyenko N.B. i dr. Vliyaniye mikrobioma reproduktivnogo trakta zhenshchiny na vnutriutrobnoye i postnatal'noye razvitiye rebenka. [Influence of the female reproductive tract microbiome on intrauterine and postnatal development of the child]. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2022; 21(6): 107–13. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-6-107-112. EDN LCUFFM. (in Russian).
230. Duncan S.H., Belenguer A., Holtrop G. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. Appl. Environ. Microbiol. 2007; 73: 1073–8. DOI: 10.1128/AEM.02340-06.
231. Murphy E.F., Cotter P.D., Healy S. et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: Relationship to diet, obesity and time in mouse models. Gut. 2010; 59: 1635–42. DOI: 10.1136/gut.2010.215665.
232. Li J.V., Ashrafian H., Bueter M. et al. Metabolic surgery profoundly influences gut microbial-host metabolic cross-talk. Gut. 2011; 60: 1214–23. DOI: 10.1136/gut.2010.234708.
233. Liou A.P., Paziuk M., Luevano J.M., Jr. et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. Sci. Transl. Med. 2013; 5: 178ra41. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005687.
234. Hiippala K., Jouhten H., Ronkainen A. et al. The Potential of Gut Commensals in Reinforcing Intestinal Barrier Function and Alleviating Inflammation. Nutrients. 2018; 10: 988. DOI: 10.3390/nu10080988.
235. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes. 2007; 56: 1761–72. DOI: 10.2337/db06-1491.
236. Lee S., Sung J., Lee J., Ko G. Comparison of the gut microbiotas of healthy adult twins living in South Korea and the United States. Appl. Environ. Microbiol. 2011; 77: 7433–7. DOI: 10.1128/AEM.05490-11.
237. Luoto R., Kalliomäki M., Laitinen K. et al. Initial dietary and microbiological environments deviate in normal-weight compared to overweight children at 10 years of age. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2011; 52: 90–5. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181f3457f.
238. Payne A.N., Chassard C., Banz Y., Lacroix C. The composition and metabolic activity of child gut microbiota demonstrate differential adaptation to varied nutrient loads in an in vitro model of colonic fermentation. FEMS Microbiol. Ecol. 2012; 80: 608–23. DOI: 10.1111/j.1574-6941.2012.01330.x.
239. Gohir W., Whelan F.J., Surette M.G. et al. Pregnancy-related changes in the maternal gut microbiota are dependent upon the mother's periconcep-

tional diet. Gut Microbes. 2015; 6: 310–20. DOI: 10.1080/19490976.2015.1086056.
240. Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K. and Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. Am. J. Clin. Nutr. 2008; 88: 894–9.
241. Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature. 2010; 464: 59–65. DOI: 10.1038/nature08821.
242. Dietert R.R. and Dietert J.M. The microbiome and sustainable healthcare. Healthcare (Basel). 2015; 3: 100–29. DOI: 10.3390/healthcare3010100.
243. Zacarías M.F., Collado M.C., Gómez-Gallego C. et al. Pregestational overweight and obesity are associated with differences in gut microbiota composition and systemic inflammation in the third trimester. PLoS One. 2018; 13(7): e0200305. DOI: 10.1371/journal.pone.0200305. PMID: 30005082; PMCID: PMC6044541.
244. Santacruz A., Collado M.C., Garcia-Valdes L. et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. Br. J. Nutr. 2010; 104: 83–92. DOI: 10.1017/S0007114510000176.
245. Soderborg T.K., Clark S.E., Mulligan C.E. et al. The gut microbiota in infants of obese mothers increases inflammation and susceptibility. Nat. Commun. 2018; 9(1). DOI: 10.1038/s41467-018-06929-0.
246. Ferrer M., Ruiz A., Lanza F. et al. Microbiota from the distal guts of lean and obese adolescents exhibit partial functional redundancy besides clear differences in community structure. Environ. Microbiol. 2013; 15: 211–26. DOI: 10.1111/j.1462-2920.2012.02845.x.
247. Bervoets L., Van Hoorenbeeck K., Kortleven I. et al. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: A cross-sectional study. Gut Pathog. 2013; 5: 10. DOI: 10.1186/1757-4749-5-10.
248. Luoto R., Kalliomäki M., Laitinen K. et al. Initial dietary and microbiological environments deviate in normal-weight compared to overweight children at 10 years of age. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2011; 52: 90–5. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181f3457f.
249. Clarke S.F., Murphy E.F., O'Sullivan O. et al. Targeting the microbiota to address diet-induced obesity: A time dependent challenge. PLoS One. 2013; 8: e65790. DOI: 10.1371/journal.pone.0065790.
250. Prokop'yeva N. E., Petrenko Yu.V., Ivanov D.O. i dr. Formirovaniye polostnoy mikrobioty kishechnika u detey pervogo goda zhizni, rozhdennykh ot materey s ozhireniyem. [Formation of cavitary intestinal microbiota in children of the first year of life born to obese mothers]. Aktual'nyye problemy abdominal'noy patologii u detey: Materialy Yubileynogo XXX Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG, Moskva, 14–16 marta 2023 goda. Moskva: Medpraktika-M Publ.; 2023: 41–3. (in Russian).
251. Martinez I., Lattimer J.M., Hubach K.L. et al. Gut microbiome composition is linked to whole grain-induced immunological improvements. Isme J. 2013; 7: 269–80. DOI: 10.1038/ismej.2012.104.
252. Vael C., Verhulst S.L., Nelen V. et al. Intestinal microbiota and body mass index during the first three years of life: An observational study. Gut Pathog. 2011; 3: 8. DOI: 10.1186/1757-4749-3-8.
253. Nadal I., Santacruz A., Marcos A. et al. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. Int. J. Obes. 2009; 33: 758–67. DOI: 10.1038/ijo.2008.260.