



# «Порочный репродуктивный круг» ожирения: обзор литературы

Н.В. Артымук<sup>1</sup>, О.А. Тачкова<sup>1</sup>, С.Н. Шурыгин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова ДЗМ»

**Цель обзора:** провести анализ современных данных литературы о влиянии ожирения на репродуктивное здоровье женщин и их потомства.

**Основные положения.** Распространенность ожирения в настоящее время растет во всех странах и в всех группах населения. Ожирение способствует развитию таких осложнений беременности и родов, как преэклампсия, гестационный диабет, дистоция плечиков, плацентарная недостаточность, родоразрешение путем кесарева сечения, асфиксия, а также внутриутробной гибели плода, материнской и ранней неонатальной смертности. нарушению лактации. У потомства женщин с ожирением выше частота некоторых пороков развития, макросомии, гипотрофии, детского церебрального паралича, эпилепсии, сниженного нейropsychического развития. Дочери женщин с ожирением имеют высокую частоту репродуктивных нарушений и таким образом замыкают «порочный репродуктивный цикл». Наиболее значимыми факторами риска репродуктивных расстройств являются нарушения пищевого поведения у подростков и индекс массы тела матери на момент наступления беременности.

**Заключение.** Основной интервенцией для профилактики проблем у потомства является прекоцепционная модификация образа жизни матери. Снижение массы тела, достигаемое как консервативным, так и хирургическим путем, эффективно для улучшения перинатальных исходов. Регулярные физические упражнения могут быть полезны детям, рожденным женщинами с ожирением, в любом возрасте.

**Ключевые слова:** ожирение, репродуктивное здоровье, репродуктивные проблемы.

**Для цитирования:** Артымук Н.В., Тачкова О.А., Шурыгин С.Н. «Порочный репродуктивный круг» ожирения: обзор литературы // Доктор.Ру. 2018. № 10 (154). С. 22–26. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-22-26



## The Reproductive Vicious Cycle of Obesity: Review of the Literature

N.V. Artyumuk<sup>1</sup>, O.A. Tachkova<sup>1</sup>, S.N. Shurygin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kemerovo State Medical University, Russian Ministry of Health

<sup>2</sup> V.M. Buyanov City Clinical Hospital, Moscow City Department of Health

**Objective of the Review:** To analyze recent publications about the effects of obesity on the reproductive health of women and their offspring.

**Key Points:** The prevalence of obesity is currently increasing in all countries and all populations. Obesity contributes to complications of pregnancy, labor, and delivery, including pre-eclampsia, gestational diabetes, shoulder dystocia, placental insufficiency, delivery by cesarean section, and asphyxia, as well as fetal death, maternal and early neonatal mortality, and lactation disorders. Children born to obese women have a higher frequency of certain birth defects, macrosomia, hypotrophy, juvenile cerebral palsy, epilepsy, and decreased neuropsychological development. Daughters of obese women often have reproductive disorders and thus become the final stage of a "reproductive vicious cycle." The most significant risk factors for reproductive disorders are eating disorders in adolescence and maternal body mass index at the time of conception.

**Conclusion:** Preconception maternal lifestyle modifications are the main intervention for prevention of health problems in children. Weight reduction through conservative or surgical treatment is effective in improving perinatal outcomes. Children born to obese women can benefit from regular exercise at any age.

**Keywords:** obesity, reproductive health, reproductive problems.

**For reference:** Artyumuk N.V., Tachkova O.A., Shurygin S.N. The Reproductive Vicious Cycle of Obesity: Review of the Literature. Doctor.Ru. 2018; 10(154): 22–26. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-22-26

В настоящее время распространенность ожирения растет во всем мире. Это очень важная социально-экономическая проблема во всех странах [1]. Частота встречаемости ожирения увеличивается в группах с различными уровнями образования и доходов [2, 3]. В исследовании К. Hoffmann и соавт. (2017) показан рост его распространенности в 15 европейских странах за период 1990–2010 гг. [2]. Во всех странах частота ожирения была меньше среди лиц с высоким уровнем образования [2]. Кроме того, следует отметить, что у женщин с повышением социально-экономи-

ческого статуса уменьшается частота абдоминального ожирения в отличие от мужчин, у которых подобная тенденция не зарегистрирована. Так, у женщин с высоким социально-экономическим статусом ИМТ был на 2 кг/м<sup>2</sup> (95%-ный ДИ: –3,3 – –0,7) меньше, а окружность талии — на 6 см (95%-ный ДИ: –9,7 – –2,9) меньше [4].

В США в последние годы зарегистрированы стабильно высокие показатели распространенности ожирения, в 2009–2010 гг. она составила 35,5% среди взрослых мужчин и 35,8% среди взрослых женщин, что существенно

Артымук Наталья Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России. 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. E-mail: artyumuk@gmail.com

Тачкова Ольга Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России. 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. E-mail: artyumuk@gmail.com

Шурыгин Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, заместитель главного врача по хирургии ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ». 115516, г. Москва, ул. Бакинская, д. 26. E-mail: Sergeyshurygin@list.ru

не отличалось от показателей 2003–2008 гг. [5]. В России частота ожирения быстро растет и достигает в настоящее время 32,9%, а частота избытка массы тела составляет 62,8% [6]. Пока большинство европейских стран не ведут систематическую статистику распространенности ожирения у беременных, эти данные варьируют от 7% до 25% и зависят от социального статуса и уровня образования [7].

Во многих культурах ожирение ассоциировалось с физическим здоровьем, силой и фертильностью. Однако в настоящее время доказано, что ожирение является фактором риска многих заболеваний: атеросклероза, дислипидемии, СД, АГ, сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, желчнокаменной болезни, остеоартрита, некоторых видов рака (молочной железы, яичников, эндометрия, толстого кишечника) и бесплодия [8, 9]. Установлено, что наступление беременности при ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> занимает существенно больше времени, чем при нормальной массе тела [10], и ожирение становится фактором риска гестационного диабета, преэклампсии, преждевременного разрыва плодных оболочек, задержки роста плода, асфиксии, дистоции плечиков, кесарева сечения [11].

Кроме того, доказано, что ожирение до и во время беременности способствует материнской смертности. Более чем в 50% случаев всех материнских смертей в Великобритании у пациенток был избыток массы тела или ожирение [12]. Исследование, проведенное в Кемеровской области, также показало, что 47,7% женщин, погибших во время беременности, родов и в послеродовом периоде в 1998–2008 гг., страдали от ожирения в отличие от *near miss*, среди которых доля пациенток с ожирением составляла 4% [13].

В исследовании [14] продемонстрировано, что за счет эпигенетических механизмов ожирение может приводить к развитию плацентарной недостаточности. Идентифицирован специфический плацентарный микроРНК-профиль при ожирении у беременных. Дисрегуляция плацентарных микроРНК, ассоциированных с ожирением, способна опосредованно участвовать в воздействии ожирения матери на потомство. Ее можно использовать как ранний маркер пре- и постнатального роста [15].

Кроме того, ожирение способствует нарушению лактации. Так, при нормальном ИМТ расстройства лактации встречаются у 9 из 100 женщин (95%-ный ДИ: 8–10), при избытке массы тела — у 13 из 100 (95%-ный ДИ: 12–14), при ожирении — у 14 из 100 (95%-ный ДИ: 13–16) [16].

Ожирение является важным фактором риска асфиксии новорожденного у женщин с диабетом [17].

Как высокий, так и низкий ИМТ матери связан с увеличением риска бронхопульмональной дисплазии у новорожденного [18]. Более того, материнское ожирение (ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>) коррелирует с риском внутриутробной гибели и/или ранней неонатальной смертности [19].

По данным M.I. Blomberg и B.A. Källén (2010), прегравидарное ожирение у матери — фактор риска врожденных пороков развития: пороков нервной трубки — ОР = 4,08 (95%-ный ДИ: 1,87–7,75), пороков сердца — ОР = 1,49 (95%-ный ДИ: 1,24–1,80), орофасциальных пороков — ОР = 1,90 (95%-ный ДИ: 1,27–2,86). У таких пациенток отмечается значительное увеличение риска гидроцефалии, атрезии ануса, гипоспадии, кист почек, омфалоцеле, деформации стопы, диафрагмальных грыж. В целом риск у беременной с морбидным ожирением родить ребенка с врожденным пороком развития невелик, но общество связывает малые пороки с продолжающейся эпидемией ожирения [20].

Что касается пороков сердечно-сосудистой системы, то их риск повышен среди тучных (ОР = 1,18; 95%-ный ДИ: 1,09–1,27), для тяжелых пороков сердечно-сосудистой системы ОР = 1,23 (95%-ный ДИ: 1,05–1,44). Риск пороков сердечно-сосудистой системы у женщин с морбидным ожирением повышен более значимо — ОР = 1,40 (95%-ный ДИ: 1,22–1,64), для тяжелых пороков сердечно-сосудистой системы ОР = 1,69 (95%-ный ДИ: 1,27–2,26).

Увеличение риска выявлено для всех специфических дефектов, однако только для дефектов перегородки желудочков и предсердий оно было статистически значимым [21]. По данным N.O. McPherson и соавт. (2015), питание как матери, так и отца оказывает значимое влияние на развитие плода и риск пороков развития. Два тучных родителя значительно хуже, чем один: в работе продемонстрирован случай отсутствия глаз и аномалии развития ушных раковин у эмбриона, родители которого применяли диету, богатую жирами. Показаны механизмы влияния такой диеты на подавление маркеров хроматина у 2-клеточного эмбриона [22].

В исследовании, проведенном в Швеции, выявлено, что частота детского церебрального паралича выше среди детей, рожденных женщинами с одноплодной беременностью с избытком массы тела или ожирением. Взаимосвязь ограничена детьми, рожденными в срок, и частично усреднена осложнениями, связанными с асфиксией [23].

Распространенность эпилепсии у детей растет с увеличением у матерей частоты ожирения и избытка массы тела. Поэтому в настоящее время уменьшение распространенности ожирения и избытка массы тела рассматривается как важная стратегия снижения частоты эпилепсии у детей [24].

Исследование 1827 детей в возрасте 5 лет, проведенное в Испании, свидетельствует, что ожирение как матери, так и отца, оказывает значимое влияние на нейропсихологическое развитие детей в дошкольном возрасте и увеличивает риск дефицита внимания и гиперактивных расстройств, не влияя на риск аутизма [25].

У младенцев, рожденных женщинами с морбидным ожирением, чаще встречается макросомия (28,2%) и гипотрофия (13,2%) [26]. В 6 месяцев эти дети имеют значимо меньшую массу тела, чем дети от матерей с нормальным ИМТ, а в год, напротив, значимо большую массу. У дочерей женщин с морбидным ожирением более ранний возраст менархе — 12,3 года [27]. Однако исследование, проведенное в Дании A. Shrestha и соавт. (2011) с участием 3169 девочек, рожденных с апреля 1984 г. по апрель 1987 г., показало только незначительную взаимосвязь между возрастом менархе и ИМТ матери на момент наступления беременности и более сильную связь с ИМТ девочки [28].

Дочери женщин с морбидным ожирением имели высокую частоту нарушений менструального цикла — 69,9%. Факторами их риска являлись нарушения пищевого поведения (F = 19,91; p = 0,003), ИМТ девочки (F = 16,37; p = 0,005), прегравидарный ИМТ матери (F = 4,25; p = 0,022), осложнения беременности у матери (F = 10,47; p = 0,014), роды в тазовом предлежании (F = 3,79; p = 0,03) [27]; 50% девочек от матерей с морбидным ожирением в подростковом возрасте страдали ожирением, акне, гирсутизмом, треть имели ультрасонографические признаки поликистозных яичников [27].

По данным K.L. Soppor и соавт. (2012), дети женщин, рацион которых во время беременности был богат жирами, имели ранний пубертат и страдали гиперинсулинемией [29]. Как дефицит питания, так и чрезмерное питание во время

беременности способствует формированию ювенильного ожирения и раннему пубертату [30, 31].

В настоящее время показано, что ожирение у матери и высоколипидное питание вызывает метаболический стресс у новорожденного и формирует гипоталамическую дисфункцию [32]. Ожирение у матери увеличивает риск ожирения и связанных с ним расстройств у потомства [33].

В исследовании N.I. Leibel и соавт. (2006) выявлена взаимосвязь между синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) в подростковом возрасте, ожирением и метаболическим синдромом у отца девочки. У девочек-подростков с СПКЯ 94% отцов имели избыток массы тела или ожирение, 79% страдали метаболическим синдромом. Метаболический синдром отца, по мнению некоторых авторов, является основополагающим в патогенезе СПКЯ [34].

Эпидемиологические и экспериментальные исследования показали, что ожирение беременной в комбинации с высококалорийной западной диетой может оказать повреждающее воздействие на плод в течение беременности и лактации и привести в последующем к метаболической дисфункции [35]. Доказано, что ожирение у матери приводит к функциональным изменениям миокарда у потомства и становится фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшей жизни [36, 37]. K.H. Moley и G.A. Colditz (2016) представлены механизмы возможного влияния материнского ожирения на канцерогенез у потомства [38].

Высококалорийная диета до и в течении беременности приводит к адипогенезу (формированию ожирения) и программирует раннюю смерть, т. е. укорачивает жизнь детей этих женщин [39].

В настоящее время адекватная диета и физическая активность до и во время беременности, также как контроль гестационной прибавки веса, контроль уровня глюкозы — обязательные процедуры для снижения риска ожирения у потомства [40].

Коррекция массы тела является основополагающей интервенцией при бесплодии у женщин с ожирением [41]. Применение высокоэффективных методов коррекции веса особенно актуально при СПКЯ, поскольку данный синдром часто ассоциирован с избыточной массой тела [42].

Имеются сведения, свидетельствующие о повышении эффективности гипокалорийной диеты при одновременном использовании сибутрамина с более существенным снижением уровней андрогенов у больных СПКЯ. Умеренное уменьшение веса при СПКЯ и ожирении продемонстрировано и при применении орлистата [43].

Тучные женщины репродуктивного возраста должны активно модифицировать образ жизни до зачатия или в ранние сроки беременности [44]. Однако эпидемиологическое исследование показало, что женщина не должна изменять свой образ жизни, как только узнает о беременности [40].

Интервенционное исследование, проведенное P.W. Nathanielsz и соавт. (2013) на беременных крысах с ожирением, продемонстрировало эффективность интервенции в виде диеты и увеличения двигательной активности для профилактики ожирения у потомства [39].

Для профилактики метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний наиболее важный период — внутриутробный, только этот период и период раннего детства обладают высокой пластичностью. В данном периоде профилактические интервенции наиболее эффективны [45]. Все эпигенетические механизмы метаболических заболеваний реализуются внутриутробно [46]. Концепция фетально-

го программирования предполагает, что материнский пищевой дисбаланс, метаболические нарушения могут оказать неблагоприятное воздействие на здоровье потомства и риск развития таких патологий, как СД, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания [47].

Упражнения во время беременности помогают сделать более эффективной профилактику хронических дегенеративных заболеваний, что может быть связано с эпигенетическими механизмами, такими как метилирование DNA [48]. При этом гиперинсулинемия является ключевым фактором фетального программирования при беременности [49].

У женщин с ожирением потребность в фолатах может быть выше, чем у женщин с нормальной массой тела. Высокие дозы фолатов у тучных во время беременности могут профилировать сердечно-сосудистые заболевания у матери и повышение систолического давления у детей [50].

Ожирение у матери способно приводить к нарушениям фертильности мужского потомства. Регулярные физические упражнения у мужчин, рожденных матерями с ожирением, — ключевой фактор в профилактике нарушений фертильности, они полезны в любом возрасте [51, 52].

Отношение к хирургическим методам лечения ожирения неоднозначно, однако в ситуации неэффективности консервативного подхода хирургический метод остается вариантом выбора. В настоящее время активно изучается здоровье потомства женщин, которые подверглись хирургическому лечению ожирения на этапе планирования беременности [53–56]. Результаты этих исследований противоречивы. Так, в проспективном популяционном исследовании, проведенном в Швеции, все 270 805 младенцев, рожденных в 1973–1983 гг., были обследованы на предмет наличия врожденных аномалий. В 341 случае их матерям делали бариатрические операции до беременности. Установлено, что бариатрическая операция перед беременностью не оказывает никакого влияния на частоту врожденных аномалий (ОР = 1,09; 95%-ный ДИ: 0,63–1,91) [53].

Более того, показано, что частота ожирения у детей снизилась на 52% после бариатрической операции у матери, а количество случаев тяжелого ожирения — на 45% [54].

Данные о беременностях после бариатрической хирургии подтверждают, что эта процедура более эффективна, чем только диетические меры, у женщин с тяжелой формой ожирения и что частота наступления беременности обычно выше после хирургического лечения ожирения [55].

Однако до сих пор недостаточно доказательств того, что бариатрические вмешательства снижают риск кесарева сечения [55].

Тем не менее некоторые исследования показали, что беременность после бариатрической операции имеет более высокий риск. Женщины, подвергшиеся хирургическому лечению ожирения, нуждаются в особой медицинской помощи, особенно в отношении контроля симптомов со стороны ЖКТ и дефицита витаминов [56].

Несмотря на то что потеря веса и выраженное уменьшение потребления пищи после желудочного шунтирования, не приводят к проблемам роста или развития у потомства, тщательный мониторинг течения беременности после бариатрических вмешательств рекомендуется многими исследователями [57].

По мнению I. González и соавт. (2016), хотя беременность после бариатрической операции безопасна как для матери, так и для плода, существует достаточно данных о том, что женщины после хирургического лечения ожирения имеют повышенный риск рождения маловесных детей [55].

Оптимальный период ожидания между бариатрической операцией и планированием беременности должен быть рекомендован индивидуально. Необходимы по крайней мере стабилизация массы тела и устранение потенциальных недостатков питания [54]. Не выявлены никакие существенные различия в результатах для матери и плода у женщин, забеременевших менее чем через 12 месяцев после оперативного лечения ожирения или позднее этого срока [54].

По мнению R.S. Legro (2017), в настоящее время существует тенденция приравнивать благоприятное изменение веса как до, так и во время беременности с прямым качественным улучшением всех перинатальных исходов, однако результаты самого успешного лечения морбидного ожирения с применением бариатрической хирургии при потере веса, в среднем на 40%, предполагает смешанное соотношение «риск/польза» при перинатальных исходах [57].

## ЛИТЕРАТУРА

- Murthy A.S. Obesity and contraception: emerging issues. *Semin. Reprod. Med.* 2010; 28(2): 156–63. DOI: 10.1055/s-0030-1248141
- Hoffmann K., De Gelder R., Hu Y., Bopp M., Vitrai J., Lahelma E. et al. Trends in educational inequalities in obesity in 15 European countries between 1990 and 2010. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* 2017; 14(1): 63. DOI: 10.1186/s12966-017-0517-8
- Newton S., Braithwaite D., Akinyemiju T.F. Socio-economic status over the life course and obesity: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017; 12(5): e0177151. DOI: 10.1371/journal.pone.0177151
- Wagner K.J., Bastos J.L., Navarro A., Boing A.F. Socio-economic life course and obesity among adults in Florianopolis, southern Brazil. *Gac. Sanit.* 2018; 32(3): 244–50. DOI: 10.1016/j.gaceta.2017.01.006
- Flegal K.M., Carroll M.D., Kit B.K., Ogden C.L. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA.* 2012; 307(5): 491–7. DOI: 10.1001/jama.2012.39
- Report on modelling adulthood obesity across the WHO European Region, prepared by consultants (led by T. Marsh and colleagues) for the WHO Regional Office for Europe in 2013. <http://www.euro.who.int/> (дата обращения — 15.09.2018).
- Devlieger R., Benhalima K., Damm P., Van Assche A., Mathieu C., Mahmood T. et al. Maternal obesity in Europe: where do we stand and how to move forward?: A scientific paper commissioned by the European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016; 201: 203–8. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.005
- Rumińska M., Majcher A., Pyrzak B., Czerwonogrodzka-Senczyzna A., Brzewski M., Demkow U. Cardiovascular risk factors in obese children and adolescents. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; 878: 39–47. DOI: 10.1007/5584\_2015\_168
- Gante I., Amaral N., Dores J., Almeida M.C. Impact of gestational weight gain on obstetric and neonatal outcomes in obese diabetic women. *BMC Pregn. Childbirth.* 2015; 15(1): 249. DOI: 10.1186/s12884-015-0692-z
- Fertility problems: assessment and treatment. NICE; 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156> (дата обращения — 15.07.2018).
- Ryckman K.K., Borowski K.S., Parikh N.I., Saftlas A.F. Pregnancy complications and the risk of metabolic syndrome for the offspring. *Curr. Cardiovasc. Risk Rep.* 2013; 7(3): 217–23. DOI: 10.1007/s12170-013-0308-y
- Cantwell R., Clutton-Brock T., Cooper G., Dawson A., Drife J., Garrod D. et al. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The eighth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *BJOG.* 2011; 118(suppl. 1): S1–203. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02847
- Сурина М.Н., Зеленина Е.М., Артымук Н.В. NEAR MISS и материнская смертность в Кемеровской области. Мать и дитя в Кузбассе. 2013; 1: 3–7. [Surina M.N., Zelenina E.M., Artyumuk N.V. NEAR MISS i materinskaya smertnost' v Kemerovskoi oblasti. Mat' i ditya v Kuzbasse. 2013; 1: 3–7. (in Russian)]

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациенток с ожирением формируется «порочный репродуктивный цикл»: больная девочка — больная женщина — больная мать — больной ребенок. Дочери от женщин с ожирением имеют высокую частоту репродуктивных нарушений таким образом замыкают «порочный репродуктивный цикл». Наиболее значимыми факторами риска репродуктивных расстройств являются нарушения пищевого поведения у подростков и ИМТ матери при наступлении беременности. Основная интервенция для профилактики проблем у потомства — прекоцепционная модификация образа жизни матери. Снижение массы тела, достигаемое как консервативным, так и хирургическим путем, эффективно для улучшения перинатальных исходов. Регулярные физические упражнения могут быть полезны для детей, рожденных женщинами с ожирением, в любом возрасте. Никогда не поздно!

- Myatt L., Maloyan A. Obesity and placental function. *Semin. Reprod. Med.* 2016; 34(1): 42–9. DOI: 10.1055/s-0035-1570027
- Carreras-Badosa G., Bonmati A., Ortega F.J., Mercader J.M., Guindo-Martinez M., Torrents D. et al. Dysregulation of placenta MIRNA in maternal obesity is associated with pre- and postnatal growth. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102(7): 2584–94. DOI: 10.1210/jc.2017-00089
- Stuebe A.M., Horton B.J., Chetwynd E., Watkins S., Grewen K., Meltzer-Brody S. Prevalence and risk factors for early, undesired weaning attributed to lactation dysfunction. *J. Womens Health (Larchmt).* 2014; 23(5): 404–12. DOI: 10.1089/jwh.2013.4506
- Cnattingius S., Lindam A., Persson M. Risks of asphyxia-related neonatal complications in offspring of mothers with type 1 or type 2 diabetes: the impact of maternal overweight and obesity. *Diabetologia.* 2017; 60(7): 1244–51. DOI: 10.1007/s00125-017-4279-2
- Carmichael S.L., Kan P., Gould J.B., Stevenson D.K., Shaw G.M., Lee H.C. Maternal pre-pregnancy body mass index and risk of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Res.* 2017; 82(1): 8–13. DOI: 10.1038/pr.2017.90
- Papachatz E., Papadopoulos V., Dimitriou G., Paparrodopoulos S., Papadimitriou-Olivgeris M., Vantarakis A. Prepregnancy maternal obesity and fetal-perinatal death in a Mediterranean country. *J. Perinat. Med.* 2015; 43(3): 291–8. DOI: 10.1515/jpm-2014-0044
- Blomberg M.I., Källén B.A. Maternal obesity and morbid obesity: the risk for birth defects in the offspring. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2010; 88(1): 35–40. DOI: 10.1002/bdra.20620
- Cedergren M.I., Källén B.A. Maternal obesity and infant heart defects. *Obes. Res.* 2003; 11(9): 1065–71. DOI: 10.1038/oby.2003.146
- McPherson N.O., Bell V.G., Zander-Fox D.L., Fullston T., Wu L.L., Robker R.L. et al. When two obese parents are worse than one! Impacts on embryo and fetal development. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2015; 309(6): E568–81. DOI: 10.1152/ajpendo.00230.2015
- Villamor E., Tedroff K., Peterson M., Johansson S., Neovius M., Petersson G. et al. Association between maternal body mass index in early pregnancy and incidence of cerebral palsy. *JAMA.* 2017; 317(9): 925–36. DOI: 10.1001/jama.2017.0945
- Razaz N., Tedroff K., Villamor E., Cnattingius S. Maternal body mass index in early pregnancy and risk of epilepsy in offspring. *JAMA Neurol.* 2017; 74(6): 668–76. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.6130
- Basas M., Forns J., Martinez D., Guxens M., Fernandez-Somoano A., Ibarluzea J. et al. Maternal pre-pregnancy obesity and neuropsychological development in pre-school children: a prospective cohort study. *Pediatr. Res.* 2017; 82(4): 596–606. DOI: 10.1038/pr.2017.118
- Карелина О.Б., Артымук Н.В. Система мать — плацента — плод у женщин с гипоталамическим синдромом. Мать и дитя в Кузбассе. 2007; 4: 3–9. [Karelina O.B., Artyumuk N.V. Sistema mat' — platsenta — plod u zhenshchin s gipotalamicheskim sindromom. Mat' i ditya v Kuzbasse. 2007; 4: 3–9. (in Russian)]
- Артымук Н.В., Зуева Г.П. Репродуктивный потенциал девочек, рожденных женщинами с гипоталамическим синдромом. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005; 5: 52. [Artyumuk N.V., Zueva G.P. Reprodukivnyy potentsial devochek,

- rozhdennykh zhenshchinami s gipotalamicheskim sindromom. Reproktivnoe zdorov'e detei i podrostkov. 2005; 5: 52. (in Russian)]
28. Shrestha A., Olsen J., Ramlau-Hansen C.H., Bech B.H., Nohr E.A. Obesity and age at menarche. *Fertil. Steril.* 2011; 95(8): 2732–4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.020
  29. Connor K.L., Vickers M.H., Beltrand J., Meaney M.J., Sloboda D.M. Nature, nurture or nutrition? Impact of maternal nutrition on maternal care, offspring development and reproductive function. *J. Physiol.* 2012; 590(9): 2167–80. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.223305
  30. Jacobs S., Teixeira D.S., Guilherme C., da Rocha C.F., Aranda B.C., Reis A.R. et al. The impact of maternal consumption of cafeteria diet on reproductive function in the offspring. *Physiol. Behav.* 2014; 129: 280–6. DOI: 10.1016/j.physbeh.2014.03.003
  31. Gonzalez-Bulnes A., Astiz S., Sanchez-Sanchez R., Perez-Solana M., Gomez-Fidalgo E. Maternal diet-induced obesity in swine with leptin resistance modifies puberty and pregnancy outputs of the adult offspring. *J. Dev. Orig. Health Dis.* 2013; 4(4): 290–5. DOI: 10.1017/S2040174413000196
  32. Nguyen L.T., Saad S., Tan Y., Pollock C., Chen H. Maternal high-fat diet induces metabolic stress response disorders in offspring hypothalamus. *J. Mol. Endocrinol.* 2017; 59(1): 81–92. DOI: 10.1530/JME-17-0056
  33. Reynolds R.M. Excess maternal weight gain during pregnancy is associated with overweight/obesity in offspring at age 16 years, but maternal pre-pregnancy obesity has a greater effect. *Evid. Based Nurs.* 2013; 16(2): 43–4. DOI: 10.1136/eb-2012-100888
  34. Leibel N.I., Baumann E.E., Kocherginsky M., Rosenfield R.L. Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91(4): 1275–83. DOI: 10.1210/jc.2005-1707
  35. Zambrano E., Nathanielsz P.W. Relative contributions of maternal western-type high fat high sugar diets and maternal obesity to altered metabolic function in pregnancy. *J. Physiol.* 2017; 595(14): 4573–4. DOI: 10.1113/JP274392
  36. Ingul C.B., Lorås L., Tegnander E., Eik-Nes S.H., Brantberg A. Maternal obesity affects fetal myocardial function as early as in the first trimester. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016; 47(4): 433–42. DOI: 10.1002/uog.14841
  37. Chandrasekaran S., Neal-Perry G. Long-term consequences of obesity on female fertility and the health of the offspring. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2017; 29(3): 180–7. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000364
  38. Moley K.H., Colditz G.A. Effects of obesity on hormonally driven cancer in women. *Sci. Transl. Med.* 2016; 8(323): 323ps3. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad8842
  39. Nathanielsz P.W., Ford S.P., Long N.M., Vega C.C., Reyes-Castro L.A., Zambrano E. Interventions to prevent adverse fetal programming due to maternal obesity during pregnancy. *Nutr. Rev.* 2013; 71(suppl.1): S78–87. DOI: 10.1111/nure.12062
  40. Maffei C., Morandi A. Effect of maternal obesity on foetal growth and metabolic health of the offspring. *Obes. Facts.* 2017; 10(2): 112–17. DOI: 10.1159/000456668
  41. Артымук Н.В.; Радзинский В.Е., ред. Бесплодный брак: версии и контрверсии. М.: GEOTAR-Media; 2018. 404 с. [Artyumuk N.V.; Radzinskii V.E., red. Besplodnyi brak: versii i kontraversii. M.: GEOTAR-Media; 2018. 404 s. (in Russian)]
  42. Сутурина Л.В. Синдром поликистозных яичников в XXI веке. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2017; 3(17): 86–91. [Suturina L.V. Sindrom polikistoznykh yaichnikov v XXI veke Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2017; 3(17): 86–91. (in Russian)]
  43. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2015. 21 с. [Sindrom polikistoznykh yaichnikov v reproduktivnom vozraste (sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu). Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya). M.; 2015. 21 s. (in Russian)]
  44. Laitinen J., Jääskeläinen A., Hartikainen A.L., Sovio U., Väärämäki M., Pouta A. et al. Maternal weight gain during the first half of pregnancy and offspring obesity at 16 years: a prospective cohort study. *BJOG.* 2012; 119(6): 716–23. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2012.03319.x
  45. Arabin B., Baschat A.A. Pregnancy: an underutilized window of opportunity to improve long-term maternal and infant health—an appeal for continuous family care and interdisciplinary communication. *Front. Pediatr.* 2017; 5: 69. DOI: 10.3389/fped.2017.00069
  46. Upadhyaya B., Larsen T., Barwari S., Louwagie E.J., Baack M.L., Dey M. Prenatal exposure to a maternal high-fat diet affects histone modification of cardiometabolic genes in newborn rats. *Nutrients.* 2017; 9(4). PII: E407. DOI: 10.3390/nu9040407
  47. Marciniak A., Patro-Malyszka J., Kimber-Trojnar Ż., Marciniak B., Oleszczuk J., Leszczyńska-Gorzelak B. Fetal programming of the metabolic syndrome. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2017; 56(2): 133–8. DOI: 10.1016/j.tjog.2017.01.001
  48. Tibana R.A., Franco O.L., Pereira R.W., Navalta J., Prestes J. Exercise as an effective transgenerational strategy to overcome metabolic syndrome in the future generation: are we there? *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2017; 125(6): 347–52. DOI: 10.1055/s-0042-120538
  49. Fernandez-Twinn D.S., Gascoin G., Musial B., Carr S., Duque-Guimaraes D., Blackmore H.L. et al. Exercise rescues obese mothers' insulin sensitivity, placental hypoxia and male offspring insulin sensitivity. *Sci. Rep.* 2017; 7: 44650. DOI: 10.1038/srep44650
  50. Wang H., Mueller N.T., Li J., Sun N., Hua Y., Ren F. et al. Association of maternal plasma folate and cardiometabolic risk factors in pregnancy with elevated blood pressure of offspring in childhood. *Am. J. Hypertens.* 2017; 30(5): 532–40. DOI: 10.1093/ajh/hpx003
  51. Rodríguez-González G.L., Vega C.C., Boeck L., Vázquez M., Bautista C.J., Reyes-Castro L.A. et al. Maternal obesity and overnutrition increase oxidative stress in male rat offspring reproductive system and decrease fertility. *Int. J. Obes. (Lond).* 2015; 39(4): 549–56. DOI: 10.1038/ijo.2014.209
  52. Santos M., Rodríguez-González G.L., Ibáñez C., Vega C.C., Nathanielsz P.W., Zambrano E. Adult exercise effects on oxidative stress and reproductive programming in male offspring of obese rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2015; 308(3): R219–25. DOI: 10.1152/ajpregu.00398.2014
  53. Josefsson A., Bladh M., Wiréhn A.B., Sydsjö G. Risk for congenital malformations in offspring of women who have undergone bariatric surgery. A national cohort. *BJOG.* 2013; 120(12): 1477–82. DOI: 10.1111/1471-0528.12365
  54. Dalfrà M.G., Busetto L., Chilelli N.C., Lapolla A. Pregnancy and foetal outcome after bariatric surgery: a review of recent studies. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2012; 25(9): 1537–43. DOI: 10.3109/14767058.2012.663829
  55. González I., Lecube A., Ángel Rubio M., García-Luna P.P. Pregnancy after bariatric surgery: improving outcomes for mother and child. *Int. J. Womens Health.* 2016; 8: 721–9. DOI: 10.2147/IJWH.S99970
  56. Sapre N., Munting K., Pandita A., Stubbs R. Pregnancy following gastric bypass surgery: what is the expected course and outcome? *N. Z. Med. J.* 2009; 122(1306): 33–42.
  57. Legro R.S. Effects of obesity treatment on female reproduction: results do not match expectations. *Fertil. Steril.* 2017; 107(4): 860–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.109 **D**