

# РОЛЬ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ МАТЕРИ В ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУШЕНИЙ ВНУТРИУТРОБНОГО И ПОСТНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ:

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД В РАМКАХ КОНЦЕПЦИИ ПИЩЕВОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ (обзор литературы)

В связи с ростом неинфекционной заболеваемости детского и взрослого населения планеты в течение последних 25 лет разрабатывается концепция пищевого программирования, связывающая сердечно-сосудистые и ряд эндокринных заболеваний с нарушениями фетоплацентарного комплекса в антенатальном периоде. Рост частоты ожирения и гестационного диабета у беременных создает предпосылки для увеличения частоты нарушений метаболизма глюкозы и повышения риска эндокринной патологии у детей. Как низкая, так и избыточная масса тела при рождении является свидетельством неблагоприятного течения внутриутробного периода.

В обзоре обсуждаются факторы, способствующие задержке роста фетальных органов и систем, гиповитаминозу D, инсулинорезистентности, и возможные механизмы их развития. Представлен анализ данных, имеющихся в современной литературе, о механизме программирующего влияния ожирения и ГСД на заболевания у новорожденных и детей.

**Ключевые слова:** беременность, ожирение, гестационный сахарный диабет, фетальное программирование.

L.YA. KLIMOV, R.A. ATANESYAN, N.E. VERISOKINA, S.V. SHANINA, S.V. DOLBNYA, V.A. KURYANINOVA, L.S. ALAVERDYAN, D.V. BOBRYSHV  
Stavropol State Medical University, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the Ministry of Health of RF, Stavropol, Russian Federation

### ROLE OF THE ENDOCRINE DISORDERS IN PREGNANCY IN THE PATHOGENESIS OF INTRAUTERINE AND POSTNATAL DEVELOPMENTAL DISORDERS IN CHILDREN: MODERN VIEW WITHIN THE CONCEPT OF NUTRITIONAL PROGRAMMING (LITERATURE REVIEW)

Due to the growth of non-infectious morbidity of the world's child and adult population, the concept of nutritional programming connecting cardiovascular and certain endocrine diseases with the fetoplacental complex disorders in the antenatal period has been developed over the past 25 years. An increase in the prevalence of obesity and gestational diabetes in pregnant women lays the groundwork for an increase in the prevalence of glucose metabolism disorders and the risk of endocrine pathology in children. Both low weight and overweight at birth evidence the unfavourable course of the intrauterine period.

The review discusses the factors contributing to the fetal organs and systems growth retardation, hypovitaminosis D, insulin resistance and possible mechanisms for their development. The authors present the analysis of the data available in the modern literature on the mechanism of the obesity and GDM programming effect on the diseases in new-borns and children.

**Keywords:** pregnancy, obesity, gestational diabetes, fetal programming.

**В** последнее время в медицине значительный интерес вызывает концепция пищевого (нутритивного) программирования. Заложенные в ее основе идеи известны давно, но только в последние десятилетия эти идеи, подкрепленные результатами научных исследований, оформились в единую систему взглядов. При этом принципы пищевого программирования находятся в тесной связи с теориями, которые акцентируют внимание на особенностях метаболических процессов, предрасполагающих к тем или иным заболеваниям, а также определяют механизмы, влияющие на здоровье [1, 2].

Пищевое программирование подразумевает, что характер питания ребенка в критические периоды жизни предопределяет (программирует) особенности его метаболизма на протяжении всей последующей жизни и, как следствие, формирует предрасположенность к опреде-

ленным заболеваниям и особенностям их течения. В первую очередь речь идет о периоде внутриутробного развития и первых 1000 днях после рождения [1]. Даже короткие периоды недостаточного поступления нутриентов могут постоянно редуцировать число клеток у части органов и, таким образом, «программировать» состав тела: изменять распределение типов клеток, гормональной обратной связи, метаболической активности и структуры органов [3].

К настоящему времени наибольшее число исследований, посвященных пищевому программированию, сосредоточено на поисках взаимосвязи и анализе влияния питания в ante- и раннем постнатальном периодах на развитие в последующем эндокринной (ожирение, сахарный диабет) и сердечно-сосудистой (инфаркт миокарда, инсульт) патологии [4].

## НЕДОСТАТОЧНОЕ ПИТАНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

В понятие «недостаточное питание плода» включают дефицит белка, калорий, отдельных микронутриентов, а также гипоксию в процессе беременности, анемию [5].

Классическим примером влияния дефицита питания на процессы программирования явился голод в Голландии, имевший место зимой 1944–1945 гг., когда на протяжении нескольких месяцев было нарушено снабжение населения продовольствием. С.N. Hales с колл. обнаружили, что малыши мужского пола, которые в этот момент были в утробе матери, особенно если на период приходился на третий триместр беременности и при рождении у них был дефицит веса, в 60-летнем возрасте были больше подвержены развитию сахарного диабета 2 типа. Аналогичные результаты были получены и в исследовании на однойяцевых близнецах [6, 7].

По мнению P.D. Glukman, родившийся от неблагоприятно протекавшей беременности ребенок внутриутробно «прогнозирует» неблагоприятную ситуацию после рождения, при этом организм выстраивает стратегию подготовки к выживанию: у этих детей, как правило, маленький рост, ранний пубертат, изменение гормональной оси, изменение поведения, увеличение резистентности к инсулину и склонность к накоплению жировой ткани [8].

В период внутриутробного развития ряд нутриентов рациона беременной женщины влияет на течение процессов метилирования ДНК эмбриона и плода. К таким нутриентам относятся все донаторы метильных групп (холин, бетаин, метионин) и нутриенты, активно участвующие в процессах метилирования ДНК (витамины В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, цинк, фолиевая кислота) [5].

Экспериментальные исследования на беременных животных показывают, что дефицит этих нутриентов в период беременности приводит к гипометилированию ДНК плода и новорожденного. Нарушение метилирования ДНК изменяет экспрессию генов, ответственных за синтез белков-рецепторов, транспортных белков, ферментов, факторов роста, связывающих белков и ряд других. Следствием является изменение метаболизма клетки (изменение направленности сигналов, прежде всего, адипоцитам, гепатоцитам в ответ на поступление нутриентов и кислорода), а следовательно, нарушение клеточного роста и чувствительности к факторам внешней среды [9].

В ряде эпидемиологических исследований, проведенных, в частности, D. Hales и С. Barker, была выявлена сильная обратная зависимость между весом при рождении и риском развития метаболического синдрома (МС) в зрелом возрасте. Они предложили «Гипотезу экономного генотипа», которая предполагает, что в ответ на недоедание плод будет избирательно накапливать питательные вещества для сохранения роста мозга за счет роста других органов, таких как печень, поджелудочная железа, почки и мышцы [7].

Механизмы, лежащие в основе ассоциации между внутриутробной задержкой роста и появлением МС, до

конца не изучены. Известно, что люди с задержкой внутриутробного развития, которые испытывают улучшение при постнатальном питании, а в последующем т.н. «догоняющий рост», имеют более высокий риск заболеваний в зрелом возрасте. Такой компенсаторный ускоренный рост связан с увеличением доли висцеральной жировой ткани в течение первых 5 лет, что впоследствии практически неизбежно сопровождается формированием инсулинорезистентности [2]. Недостаточное внутриутробное питание часто приводит к последующей гиперфагии, снижению расхода энергии и повышенному адипогенезу, что сохраняется на протяжении постнатальной жизни [10].

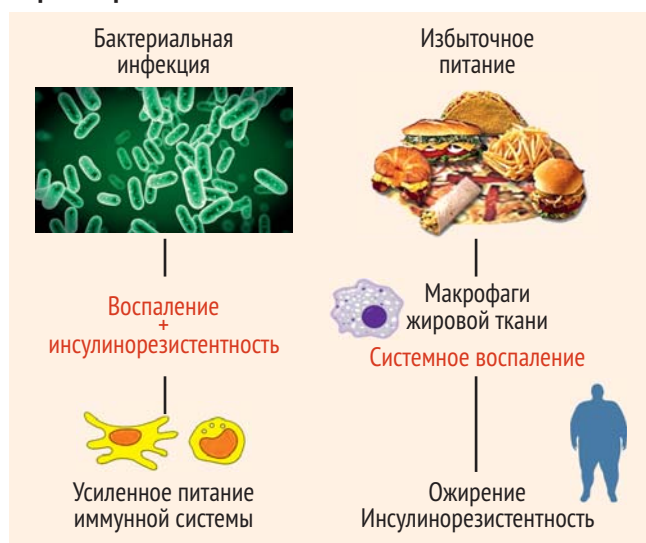
## ОЖИРЕНИЕ И ИЗБЫТОЧНОЕ ПИТАНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Женщины репродуктивного возраста с избыточной массой тела или набирающие избыточный вес во время беременности являются основой для передачи «эпидемии» ожирения из поколения в поколение [3]. Ожирение у женщин фертильного возраста является серьезной проблемой всех развитых стран, включая Россию. По данным американских авторов, у 20% женщин на момент беременности отмечается ожирение, и в целом оно диагностируется у более чем 30% женщин репродуктивного возраста [2, 11]. Параллельно с совершенствованием системы антенатального наблюдения и родовспоможения число беременных с ожирением, достигающее к настоящему времени в экономически развитых странах 26,9%, продолжает неуклонно расти, поэтому проблема в ближайшие годы будет становиться все более злободневной [10].

При ожирении повышается риск различных акушерских осложнений: угрозы невынашивания (32,5%), преждевременных (10,8%) и запоздалых (6,0%) родов, аномалий родовой деятельности (30,1%), родового травматизма (45,7%), а также нарушений функционирования фетоплацентарного комплекса с развитием внутриутробной гипоксии плода (60%) и фетоплацентарной недостаточности (10,8%), кроме этого, у женщин с ожирением заметно чаще рождаются крупные дети (вес более 4000 г) [6, 10]. Большинство осложнений беременности и родов отражается не только на состоянии матери, но и на состоянии плода, растет частота асфиксии новорожденных, врожденных аномалий плода, внутриутробной гибели, пороков развития плода, родовых травм и, как следствие, ранняя неонатальная смертность [11, 12].

Глобальная эпидемия ожирения обусловила появление ряда исследований, рассматривающих эпигенетическое воздействие на плод перекармливания и ожирения матери [13, 14]. Исследование на основе ДНК-анализа пуповинной крови подтверждает важность околозачаточного микроэлементного статуса на эпигенетику человека [8]. Нутритивный статус беременной женщины оказывает влияние на состояние ребенка в младенческом возрасте; в ходе фетального эпигенетического программирования определяет риск ожирения в детстве и сопряженных с этим хронических заболеваний в зрелости [9, 13].

**Рисунок 1. Эффект «метавоспаления» в организме при ожирении**



Влияния избыточного веса беременной на метаболический статус плода можно представить в модели «порочного круга»: ожирение и избыточное питание беременной женщины повышают уровень глюкозы и инсулина у плода, затем увеличивается синтез лептина и его секреция адипоцитам, за счет чего нарастает гликемия, гиперинсулинемия, что, в свою очередь, модулирует метаболический ответ нейронов гипоталамуса с развитием макросомии плода и новорожденного [8, 10]. В ответ на прием глюкозы в группе детей, родившихся у матерей с ожирением, зарегистрировано повышение секреции инсулина по сравнению с контрольной группой, показано, что инсулинорезистентность у плодов от таких матерей развивается *in utero* [15].

Было установлено, что низкая масса тела при рождении и в возрасте одного года ассоциируется с высоким артериальным давлением, нарушением толерантности к глюкозе, повышением уровня холестерина и VII фактора свертывания в крови [2, 12].

Поиск общих патогенетических механизмов развития ассоциированных с ожирением заболеваний выявил наличие взаимосвязи между избыточным поступлением нутриентов и нарушением в медиаторном звене воспаления. Было обнаружено, что наличие ожирения провоцирует слабый хронический воспалительный ответ, который был назван «метавоспалением» (*рис. 1*) [11, 13].

У беременных с ожирением отмечается более высокий уровень воспалительных цитокинов, инсулина и липидов по сравнению с беременными без избыточной массы тела [16]. Более того, выявлено, что в ответ на избыточное потребление жиров с пищей отмечается постпрандиальное повышение уровня цитокинов, что также может ухудшать имеющийся провоспалительный статус [17]. Наличие хронического воспаления посредством стимуляции апоптоза  $\beta$ -клеток поджелудочной железы приводит к уменьшению их массы, что, в свою

очередь, приводит к снижению уровня секреции инсулина. Было выявлено, что наличие ожирения ассоциировано с ростом числа как адипоцитов, так и провоспалительных макрофагов адипоцитов [18].

Известно, что ожирение индуцирует хронический воспалительный процесс, наблюдаются расстройства секреторной активности жировой ткани, проявляющиеся повышенным уровнем ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  при сниженном уровне адипонектина, что также может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции, провоспалительного статуса, инсулинорезистентности и атеросклероза [11]. Было продемонстрировано, что чувствительность к инсулину снижается при воздействии ИЛ-6, а введение ФНО- $\alpha$  приводит к увеличению уровня инсулина у самцов. Повышение уровня лептина было отмечено только у самок после воздействия ИЛ-6. Кроме того, зафиксировано повышение уровня тестостерона после воздействия ИЛ-6 у самок, что может привести к нарушению репродуктивной функции [15].

Найденные эффекты провоспалительных цитокинов можно объяснить тем, что они ингибируют плацентарную  $11\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу 2-го типа ( $11\beta$ -HSD2), осуществляющую конверсию активного кортизола в кортизон. С учетом того, что концентрация кортизола у беременных женщин в 4 раза выше, чем у плода,  $11\beta$ -HSD2 является ферментом, предотвращающим трансплацентарный перенос большого количества кортизола от матери к плоду [15]. В экспериментах показано, что активность данного фермента в плаценте уменьшается после воздействия ИЛ- $1\beta$  на 25,2%, ФНО- $\alpha$  – на 24,8%, ИЛ-6 – на 22,7%. В результате снижения активности фермента транспорт кортизола к плоду повышается, а это, в свою очередь, ведет к задержке роста фетальных органов и плода в целом [14]. Ожирение матери, сопровождающееся увеличением выработки провоспалительных цитокинов, может индуцировать эпигенетические модификации, действующие на синтез белков, контролирующих адипогенез. В свою очередь, снижается синтез протеинов, контролирующих пролиферацию миоцитов в мезенхимальных стволовых клетках плода, дающих начало миогенезу, адипогенезу и фиброгенезу [19].

Следует отметить, что ФНО- $\alpha$  ингибирует активность липопротеинлипазы, повышает оксидативный стресс и синтез протеинов острой фазы воспаления. В свою очередь, ИЛ-6 ингибирует действие инсулина и активирует эндотелиальные клетки, формируя, таким образом, системный воспалительный ответ. Выявлена прямая корреляционная зависимость массы тела и содержания лептина, что свидетельствует о компенсаторной стимуляции выработки этого гормона плацентой для предотвращения развития гипоксии и фетоплацентарной недостаточности [19, 20].

Жировая ткань является эндокринным органом, адипоциты обладают метаболической активностью и продуцируют множество биологически активных веществ, названных «adipose derived hormones» – гормоны, продуцируемые жировой тканью, или адипокины (*рис. 2*) [21].

**Рисунок 2. Адипоцитокины и биологически активные молекулы, продуцируемые жировыми клетками**



Адипокины выполняют важные регуляторные, провоспалительные, иммуномодулирующие и другие функции [13]. Известно, что адипоциты закладываются с 30-й недели гестации до конца 2-го года жизни, а, по последним данным, в условиях прогрессирующего ожирения размножение адипоцитов может продолжаться всю жизнь [14].

На рисунке 3 представлены многообразные эффекты важнейшего адипоцитокина лептина [20, 21].

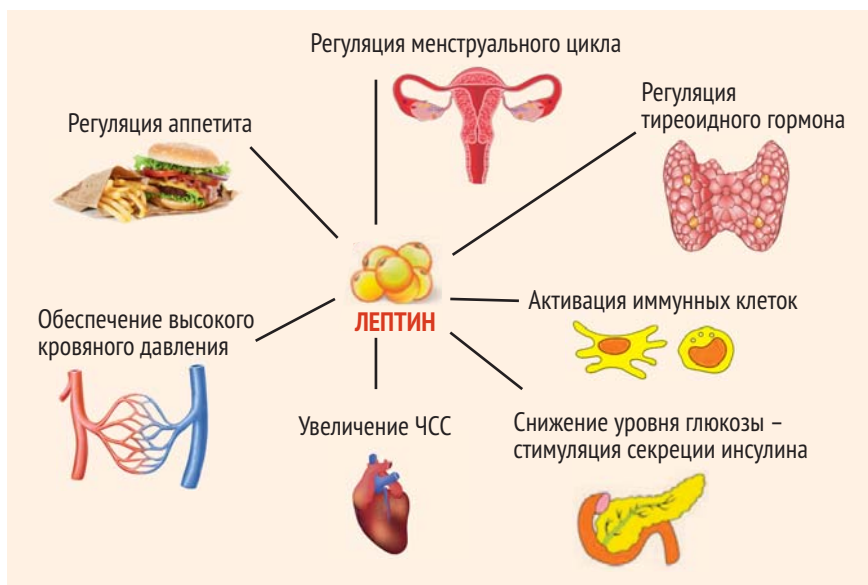
В настоящее время доказано, что у беременных лептин синтезируется не только адипоцитами, но и плацентарными трофобластами в количестве не меньшем, чем в жировой ткани [18]. Плацентарный лептин не отличается по структуре и биологическим свойствам от лептина жировой ткани и является продуктом экспрессии того же гена (*ob gene*) [20]. Предполагается, что основной ролью плацентарного лептина является участие в регуляции роста и развития плода, стимуляции гемопоэза и лимфопоэза у новорожденного [21]. Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что лептин способствует внедрению трофобласта путем модуляции различных факторов роста, в том числе интерлейкина-1 (ИЛ-1) и 17β-эстрадиола. Дополнительные лабораторные исследования изучали влияние лептина на ангиогенез и предположили возможную причастность данного адипоцитокина к процессу формирования новых плацентарных сосудов [22]. Поскольку рецепторы лептина были обнаружены в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов ворсин хориона в первом триместре беременности, то разумно предположить, что лептин может оказывать положительное влияние и на эти клетки [11].

Как само ожирение, так и ассоциированные с ним заболевания и метаболические нарушения (инсулинорезистентность, гиперлипидемия, повышение активности факторов воспаления, сосудистая дисфункция) негативно воздействуют на фетоплацентарный комплекс и значительно повышают риск развития акушерских осложнений (рис. 4) [17, 19].

В одном из исследований на животной модели было показано, что избыточное питание приводило как к снижению маточного кровотока, так и кровотока в пупочной артерии на поздних сроках гестации, что может являться следствием уменьшения плотности капиллярной сети и общей массы плаценты [12, 16]. Экспериментальные данные продемонстрировали негативное влияние ожирения на процессы плацентарного миогенеза и ангиогенеза, фетального развития скелетной мускулатуры [21].

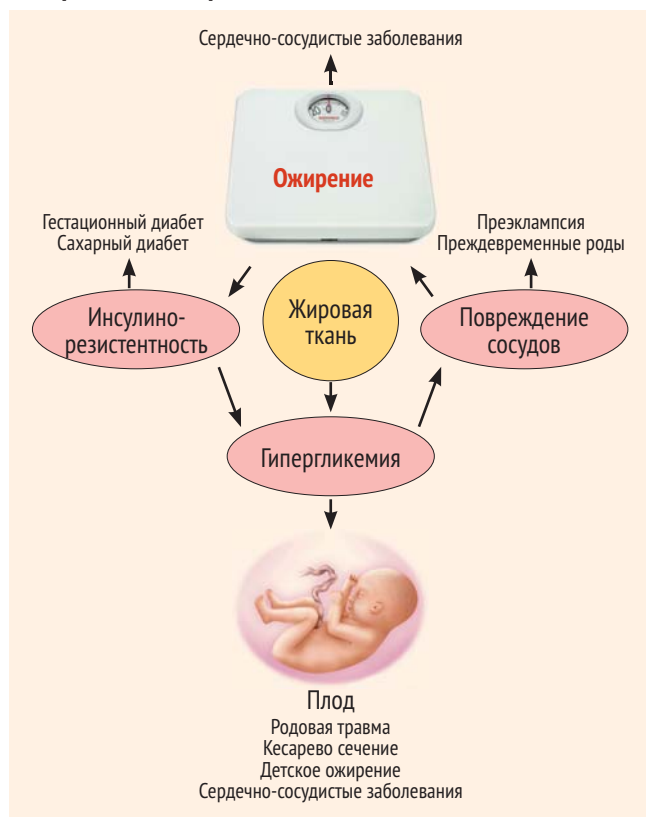
Внутриутробное развитие эмбриона происходит в условиях относительной гипоксии, поэтому мощность антиоксидантных систем защиты эмбриона весьма низка [14]. По мере развития плаценты доставка кислорода к плоду возрастает и одновременно увеличивается продукция активных соединений кислорода. В свою очередь, активные соединения кислорода выполняют роль сигнальных молекул, индуцируя экспрессию некоторых клеточных генов (HIF1A, CREB1, NFKB1), участвующих в изменении чувствительности клетки к вариациям концентрации кислорода, дифференциации и пролиферации клеток [14]. Предполагается, что этот нормальный оксидативный стресс работает как эпигенетический фактор, способствующий клеточной дифференциации [1]. По мере роста плода потоки кислорода и питательных веществ от матери через плаценту увеличиваются. Кроме того, гипоксия сопровождается увеличением риска формирования патологии мозга, сердца, печени и почек. Таким образом, вполне вероятно, что внутриутробная гипоксия через механизм перинатального программиро-

**Рисунок 3. Регуляторные функции лептина**





**Рисунок 4. Влияние ожирения матери на фетоплацентарный комплекс**



вания связана с развитием в последующей жизни мульти-органной патологии [17].

По результатам многочисленных исследований наличие ожирения у матери повышает риск проведения операции кесарева сечения в 2 раза [11, 14]. При этом имеется более высокий риск развития ряда послеоперационных осложнений, таких как кровотечение, тромбоз глубоких вен, развитие инфекционных осложнений. В то же время наличие ожирения ассоциировано и с более высоким риском осложнений при естественных родах [12]. Ряд исследований показал, что материнское ожирение повышает риск внутриутробной гибели плода в 5 раз, а также наличие корреляции между величиной индекса массы тела (ИМТ) у матери и уровнем младенческой смертности [12, 15, 22].

В последнее время интерес исследователей направлен на изучение влияния потребления избыточного количества белка на развитие плода и новорожденного [5]. Существует несколько экспериментальных исследований в этом направлении с противоречивыми результатами. Так, по данным С. Rehfeldt и соавт., у новорожденных свинок от беременности, протекавшей с избыточным потреблением белка, отмечалась меньшая масса тела по сравнению с контрольной группой [14]. По другим данным, характер влияния высокобелковой диеты в период беременности зависит от пола потомства. У особей женского пола отмечается более высокое отложение жира в постнатальном периоде, по сравнению с особями мужского

пола [5, 13]. В группе с ограничением питания у плодов отмечалось снижение в крови количества альбумина, триглицеридов, повышение уровня холестерина и мочевины на поздних сроках беременности [15].

Имеются данные о том, что ожирение у женщины является одним из факторов риска развития дефектов нервной трубки у плода. Это может быть связано с низким содержанием бифидобактерий в кишечной микробиоте таких женщин, так как есть данные, что именно они синтезируют фолиевую кислоту, а увеличение уровня бифидобактерий коррелировало с повышением уровня фолатов [13, 23, 24]. М.С. Collado и соавт. проведено исследование состава кишечной микробиоты у беременных женщин с ожирением и избыточными весовыми прибавками в течение беременности, ИМТ женщин коррелировал с повышенным количеством клостридий, бактероидов и стафилококков, их количество нарастало к третьему триместру беременности, а количество бифидобактерий у женщин с избыточным весом было ниже [25]. В данном исследовании продемонстрированы данные об ассоциации между индуцированным материнским ожирением, дисбактериозом кишечника женщины и риском избыточного веса ребенка. Кроме того, получены новые сведения о половом дисморфизме, свидетельствующие о большей подверженности риску ожирения во взрослом возрасте у новорожденных мужского пола [24].

В исследованиях на животных показано, что питание с повышенным количеством жиров во время беременности может как не оказывать влияния на вес плода при рождении, так и способствовать рождению плода с избыточным либо недостаточным весом [26]. В эксперименте, проведенном на крысах, оказалось, что питание с повышенным содержанием жиров до наступления и в период беременности приводит к уменьшению веса новорожденного, что может свидетельствовать о возможной плацентарной недостаточности [5, 24]. Результаты другого эксперимента говорят о том, что данный тип питания приводит к задержке роста плода [27]. Однако необходимо помнить о значимых структурных различиях человеческой и животной плаценты, что, безусловно, не позволяет прямо экстраполировать данные результаты на человека [7, 24].

Материнское ожирение часто сочетается с множественным дефицитом микронутриентов, и как бы это ни казалось парадоксальным, но беременные женщины, страдающие ожирением, могут в то же время испытывать дефицит целого ряда важнейших нутриентов [11]. Причинами множественного дефицита микронутриентов у беременных женщин, страдающих ожирением, являются: бедный рацион питания и сниженное потребление и/или абсорбция нескольких микронутриентов в сочетании с повышенной потребностью в них и секвестрацией жирорастворимых витаминов избыточной жировой тканью [16]. Целый ряд исследований показал, что чем выше ИМТ, тем серьезнее может быть риск множественного дефицита микронутриентов, включая железо, фолаты, йод, цинк и витамины А, β-каротин, В<sub>12</sub>, С и D [19, 20, 25]. Развитие мозга и рост плода особенно страдают на ранних сроках беременности при низком потреблении фолатов и йода [16].

Сейчас широко обсуждается значение витамина D, которое заключается не только в его влиянии на процессы формирования костной системы, но и во многих внекостных процессах [13]. Большое количество женщин детородного возраста испытывает дефицит данного витамина. Доказано, что низкий уровень витамина D у беременной женщины не только увеличивает риск преэклампсии, гестационного диабета, преждевременных родов, рождения маловесных детей, но и развития в будущем у них скелетных нарушений вследствие рахита, повышает риски аутоиммунных, сердечно-сосудистых, эндокринных заболеваний и некоторых видов рака через «эмбриональный импринтинг» [9, 28].

Недостаточность витамина D у беременных чаще всего обусловлена недостаточной инсоляцией, потреблением несбалансированной по минеральному и витаминному составу пищи с избыточным содержанием углеводов [16]. Низкий уровень витамина D в организме матери отрицательно влияет на функционирование плаценты. Кроме того, витамин D является важным компонентом поливитаминной профилактики дефектов нервной трубки [14]. У беременных с ожирением риск дефицита витамина D повышен по сравнению с женщинами, имеющими нормальную массу тела [28]. Ожирение уменьшает биодоступность витамина D, предполагается также, что жировая ткань имеет собственные потребности в жирорастворимом витамине D и во время беременности витамин D расходуется из материнских запасов. Чем больше количество жировой ткани, тем выше потребность в витамине D [13, 28]. Материнский уровень витамина D помогает регулировать развитие скелета у плода, и соответствующий дефицит может повлиять на траекторию формирования костной ткани и привести к таким долгосрочным последствиям, как остеопороз [29].

Таким образом, избыточный вес и ожирение до беременности ассоциируются с нарушением фертильности, риском преждевременных родов, сопутствующих заболеваний и смертности [10]. Существует также ассоциация с повышенным риском гестационной гипертензии и гестационного диабета, которые в значительной степени связаны со слишком высоким весом младенцев для их гестационного возраста (макросомия) и могут изменять метаболизм глюкозы и липидов у потомства, вызывать гипертензию [16–18].

## ГЕСТАЦИОННЫЙ ДИАБЕТ

Ожирение является независимым фактором риска развития гестационного сахарного диабета (ГСД), частота которого в 2–3 раза выше у лиц с ожирением и избыточным весом по сравнению с женщинами с нормальным весом [11]. В период беременности инсулинорезистентность и сопутствующая ей гиперинсулинемия возникают вследствие физиологических гормонально-метаболических сдвигов. ГСД возникает, когда функции поджелудочной железы у женщины не являются достаточными, чтобы преодолеть диабетогенные условия беременности [30].

Чаще всего, ГСД страдают от 2 до 5% беременных женщин. Частота данного заболевания в разных странах варьирует, однако в целом находится в прямой зависимости от распространенности СД II типа [31].

В 2008 г. в г. Пасадене (США) Международной ассоциацией групп изучения диабета и беременности были предложены для обсуждения новые критерии диагностики ГСД, основанные на результатах исследования HAPO, включавшего 25 000 беременных женщин различных рас на всех континентах [32].

Согласно дизайну исследования, беременным женщинам в сроке 24–32 недель проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы и определялся уровень гликированного гемоглобина. Детям первых часов жизни проводилась антропометрия и определение уровня С-пептида в сыворотке пуповинной крови [30]. Получена прямая корреляция между показателями гликемии матери натощак, через 1 ч и 2 ч после приема глюкозы и частотой увеличения массы тела новорожденных выше 90-го перцентиля для гестационного возраста, повышения уровня С-пептида в пуповинной крови выше 90-го перцентиля, первичного кесарева сечения и гипогликемии новорожденных [32–34].

В течение 2010–2011 гг. ряд развитых стран (США, Япония, Германия, Израиль и др.) самостоятельно приняли новые критерии, руководствуясь следующими положениями ВОЗ/ IDF:

- ГСД представляет серьезную медико-социальную проблему, т.к. в значительной степени увеличивает частоту нежелательных исходов беременности для матери и для плода (новорожденного);
- ГСД является фактором риска развития ожирения, СД II типа и сердечно-сосудистых заболеваний у матери и у потомства в будущем;
- беременность – это состояние физиологической инсулинорезистентности, поэтому сама по себе является значимым фактором риска нарушения углеводного обмена;
- понятия «СД», «манифестный (впервые выявленный) СД во время беременности» и непосредственно «ГСД» требуют четкой клинико-лабораторной дефиниции;
- требуются единые стандарты диагностики и лечения нарушений углеводного обмена во время беременности [30, 31, 35].

Риск развития осложнений ГСД для матери и плода зависит от его компенсации. Неадекватная его компенсация приводит к развитию гипергликемии у плода, вследствие чего в I триместре беременности могут формироваться пороки развития сердца, позвоночника, желудочно-кишечного тракта и спинного мозга [36]. Во II триместре беременности в ответ на гипергликемию развивается гиперплазия и гиперфункция клеток фетальной поджелудочной железы с последующей гиперинсулинемией у плода, которая может привести к макросомии, склонности к тяжелым и длительным гипогликемиям у плода и формированию пороков развития центральной нервной системы [31, 35].

Установлено, что наличие ГСД может способствовать как малому, так и большому весу при рождении, при этом

значительную роль в этой ситуации играет плацента, размеры которой у данной категории женщин имеют обратную зависимость от потребления белков [30,32]. Исследования, проведенные среди женщин с ГСД в Нидерландах, на Мальте, в племени Пима, среди афроамериканок, продемонстрировали U-образную зависимость между малой и большой массой тела при рождении и развитием метаболических нарушений в постнатальный период [32–34].

Кроме того, ожирение и инсулинорезистентность изменяют плацентарную функцию, что ведет к высокому внутриутробному поступлению к ребенку глюкозы, свободных жирных кислот и аминокислот [20, 21]. Гипергликемия матери вызывает повышенный уровень глюкозы у плода и, как следствие, гипертрофию/гиперплазию поджелудочной железы плода и гиперинсулинемию. Инсулин оказывает прямое влияние на деление клеток плода, что приводит к макросомии, при этом связь макросомии и ожирения с гиперинсулинемией плода сильна и независима от других факторов [35]. Риски тяжелых родов и связанных с фетопатией материнских/неонатальных осложнений подтверждены в различных странах [12, 18].

Инсулиноподобные факторы роста (ИФР-1, ИФР-2) наряду с инсулином играют ключевую роль в регуляции темпов внутриутробного роста [37]. Фетальное программирование оси «гормон роста – система инсулиноподобных факторов роста» рассматривается как один из патогенетических механизмов, поясняющих связь между синдромом задержки внутриутробного развития (СЗВУР) и метаболическими расстройствами в дальнейшем [37, 38]. ИФР-1 и ИФР-2 являются главными эндокринными факторами, способствующие внутриутробному росту, а СЗВУР является проявлением их недостаточности. IGF являются пептидами, структурно схожими с инсулином [2]. ИФР-2 влияет на рост эмбриона в первые недели, тогда как ИФР-1 (или соматомедин С) оказывает действие на темпы роста плода на поздних сроках беременности и в постнатальном периоде [13].

В исследованиях показано, что у новорожденных с низкой массой тела при рождении отмечается сниженные уровни ИФР-1, ИФР-2, ИФР-связывающего белка 3-го типа (ИФРСБ-3) в пуповинной крови и, как правило, повышенный уровень СТГ (по принципу отрицательной обратной связи). ИФР-1 не проникает через плаценту, однако материнская система ИФР-1 опосредованно влияет на плацентарный и фетальный рост, в частности, показано, что ИФР-1 увеличивает экспрессию в плаценте белков-транспортёров глюкозы, например, Glut-1, что приводит к повышенному транспорту глюкозы к плоду, повышению уровня фетального ИФР-1 и, как следствие, стимуляции роста плода [31, 35, 37]. Несмотря на то, что материнский ИФР-1 и ИФР-1 плода – это две различные системы, оптимальный рост плода зависит от координированного увеличения уровня как фетального, так и материнского ИФР-1 [13, 30, 37].

Экспериментально показано, что питание с избыточным потреблением жира уменьшает количество митохон-

дриальной ДНК в печени и почках, снижает экспрессию митохондриальных генов в аорте. Уменьшение митохондриальной ДНК ассоциировано с развитием жировой болезни печени, снижением чувствительности к ацетилхолину, уменьшением аортальной эндотелий-зависимой вазодилатации, повышением жесткости артерий, уменьшением объема эндотелиальных клеток [38].

ГСД характеризуется также увеличением концентрации циркулирующих воспалительных молекул, таких как ФНО и ИЛ-6. ФНО является одной из молекул, отвечающих за развитие резистентности к инсулину [35, 36]. По сравнению с женщинами с нормально протекающей беременностью, плацентарная экспрессия лептина у пациентов с ГСД увеличивается [20, 30]. С другой стороны, лептин самостоятельно повышает производство ФНО и ИЛ-6 моноцитами и стимулирует выработку хемокинов СС-лигандами [35]. Таким образом, развивается порочный круг воспалительных процессов. Гиперинсулинемия при ГСД может еще больше стимулировать производство лептина. Повышенные концентрации лептина, в свою очередь, усиливают воспаление [39, 40]. Высокий уровень глюкозы индуцирует адипогенную дифференцировку стволовых клеток, находящихся в мышцах, т. е. сдвигает миогенез в сторону адипогенеза [39].

Риск макросомии уменьшается при улучшении гликемического контроля среди женщин с ГСД [30]. Однако степень зависимости детского ожирения от внутриутробного воздействия ГСД неизвестна [34]. Когортное исследование показало, что среди женщин с ГСД риск рождения ребенка, страдающего макросомией, в 5,5 раза выше, чем среди матерей, не страдающих диабетом и глюкозурией [37]. Выявлена связь между ГСД и ИМТ матери, причем потомство подвергается повышенному риску абдоминального или общего ожирения [39]. Но не только макросомия плода оказывает негативное воздействие на здоровье в последующем уже взрослого человека. Размер окружности живота при рождении находится в обратной взаимосвязи с концентрацией холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови во взрослой жизни [15]. Также было продемонстрировано, что у рожденных с низкой массой крысят отмечается увеличенная экспрессия ферментов, стимулирующих дифференцировку адипоцитов и липогенез [19]. К концу периода вскармливания у них было увеличено количество адипоцитов, наблюдались повышенная экспрессия названных ферментов, увеличение продукции лептина, повышение потребления адипоцитами глюкозы для усиленного синтеза жирных кислот и накопление липидов в адипоците. При этом повышалась продукция адипоцитами ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, лептина, висфатина и снижалась – адипонектина [22].

Исследование, озаглавленное «Exploring perinatal outcomes among children», показывает, что воздействие материнского ГСД повышает у потомства риск ожирения в зрелом возрасте через изменение траектории развития у детей в возрасте старше 26 месяцев и что повышенная скорость увеличения ИМТ в старшем детском возрасте может быть результатом опосредованного воздействия

переедания in utero (наряду с генетической предрасположенностью) [40].

Несколько исследований показывают, что питание с высоким содержанием цельного зерна, фруктов, овощей и бобовых в сочетании с регулярной физической активностью способствует снижению риска ГСД и связанных с ним неблагоприятных исходов среди страдающих ожирением беременных женщин [30, 32, 33]. Говоря о питании беременных женщин, следует отметить, что неблагоприятное воздействие на плод у женщин с ожирением, сахарным диабетом, избыточной прибавкой массы можно уменьшить при использовании в питании пробиотиков. В ряде работ представлено их благоприятное действие на предупреждение ожирения и развитие иммунитета, и именно это позволяет рекомендовать включение пробиотиков в рацион беременной женщины [23–25].

К настоящему времени наибольшее число исследований, посвященных пищевому программированию, было сосредоточено на проблемах развития ожирения, сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии. При этом программирование каждого из перечисленных нарушений оказалось неразрывно связанным между собой [16, 39]. С другой стороны, появилась надежда на создание новых методов их лечения с учетом полученных данных в области этиологии и патогенеза. Увеличивающаяся информация по фетальному программированию некоторых заболеваний у взрослых может явиться важным рычагом в попытке остановить рост патологии [14, 16].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адекватное поступление белка, калорий и отдельных микронутриентов в организм беременной женщины или

женщины, планирующей беременность, является обязательным условием нормального течения беременности и развития плода. Продемонстрировано, что неполноценное питание, гипоксемия и стрессы могут изменять концентрации многих гормонов, в частности, глюкокортикоидов, катехоламинов, инсулина, гормона роста, инсулиноподобных факторов роста, лептина, гормона щитовидной железы и плацентарных гормонов, в организмах матери и плода.

Определение уровня витамина D и ликвидация его дефицита могут существенно снизить риск формирования не только синдрома задержки роста плода, но и частоту витамин D-зависимой заболеваемости беременных (преэклампсия и др.), новорожденных, детей раннего возраста, а также снизить отдаленную заболеваемость взрослых, обусловленную неблагоприятным метаболическим импринтингом плода.

Таким образом, экспериментальное и клиническое изучение патогенетических механизмов нутритивного программирования может повлиять на расшифровку истоков генеза ряда глобальных неинфекционных пандемий, с которыми человечество столкнулось на рубеже XX–XXI вв. Разработка методик, влияющих на фетальное программирование заболеваний, может явиться важным рычагом в попытке остановить рост сердечно-сосудистой и эндокринной патологии у взрослых.



*Работа выполнена в рамках государственного задания «Анализ обеспеченности витамином D доношенных и недоношенных новорожденных детей, а также детей, рожденных от матерей с эндокринной патологией».*

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бельмер С.В. Частные вопросы пищевого программирования: фетальное программирование. *Вопросы детской диетологии*. 2016, 14(1): 26–31. / Belmer SV. Particular issues of nutritional programming: fetal programming. *Voprosy Detskoi Dietologii*. 2016, 14 (1): 26–31.
2. Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю. «Внутриутробное программирование» гормонально-метаболических процессов и синдром задержки внутриутробного развития. *Проблемы эндокринологии*. 2010, 6: 32–38. / Nagaeva EV, Shiryayeva TYu. «Intrauterine programming» of hormone-metabolic processes and the intrauterine growth restriction syndrome. *Problemy Endokrinologii*. 2010, 6: 32–38.
3. Калашникова М.Ф. Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы профилактики и лечения. *Эффективная фармакотерапия*. 2013, 55: 52–62. / Kalashnikova MF. Metabolic syndrome: a modern view of the concept, methods of prevention and treatment. *Effectivnaya Farmakoterapiya*. 2013, 55: 52–62.
4. Heindel JJ, vom Saal FS. Role of nutrition and environmental endocrine disrupting chemicals during the perinatal period on the aetiology of obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2009, 304(1–2): 90–96.
5. Нетребенко О.К. Метаболическое программирование в антенатальном периоде. *Гастроэнтерология и гепатология. Современная педиатрия*, 2013, 1(49): 96–101. / Netrebenko OK. Metabolic programming in the antenatal period. *Gastroenterology and hepatology. Sovremennaya Peditriya*, 2013, 1 (49): 96–101.
6. Maison P, Byrne CD, Hales CN. Do different dimensions of the metabolic syndrome change together over time? *Diabetes Care*, 2001, 24 (10): 1758–1763.
7. Hales CN, Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin*, 2001, 60(1): 5–20.
8. Gluckman PD, Hanson MA, Low FM. The role of developmental plasticity and epigenetics in human health. *Birth Defects Res Part C: Embryo Today*, 2011, 93: 12–18.
9. Godfrey KM, Sheppard A, Gluckman PD et al. Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity. *Diabetes*, 2011, 60(5): 1528–1534.
10. Picó C, Palou M, Priego T et al. Metabolic programming of obesity by energy restriction during the perinatal period: Different outcomes depending on gender and period, type and severity of restriction. *Frontiers in Physiology*, 2012: 435–438.
11. Pan H, Guo J, Su Z. Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity. *Physiol Behav*, 2014, (130): 157–169.
12. Hochberg Z, Feil R, Constancia M et al. Child health, developmental plasticity and epigenetic programming. *Endocr Rev*, 2011, 32: 159–224.
13. Забуга О.Г., Ахаладзе Н.Г., Вайсерман А.М. Метаболическое программирование: теоретические концепции и экспериментальные доказательства. *Успехи геронтологии*, 2013, 26(2): 212–223. / Zabuga OG, Akhaladze NG, Vayserman AM. Metabolic programming: theoretical concepts and experimental evidence. *Uspekhi Gerontologii*, 2013, 26 (2): 212–223.
14. Rehfeldt C, Lang IS, Gors S et al. Limited and excess dietary protein during gestation affects growth and composition-al traits in gilts and impairs offspring fetal growth. *J Animal Sci*, 2011, 89: 329–341.
15. Щербаков В.И., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А. и др. Механизмы внутриутробного программирования ожирения у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2013, 5: 8–14. / Shcherbakov VI, Ryabichenko TI, Skosyreva GA, et al. The mechanisms of intrauterine programming of obesity in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii*, 2013, 5: 8–14.



16. Бельмер С.В. Концепция пищевого программирования: общие положения и частные примеры. *Лечащий врач*, 2015, 2: 78–82. / Belmer SV. The concept of nutritional programming: general provisions and particular examples. *Lechashchiy Vrach*, 2015, 2: 78–82.
17. van Dijk SJ, Molloy PL, Varinli H. Epigenetics and human obesity. *Int J Obes (Lond)*, 2015, 39(1): 85–97.
18. Нетребенко О.К. Ожирение у детей: истоки проблемы и поиски решений. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 2011, 90(1): 104–113. / Netrebenko OK. Obesity in children: the origins of the problem and the search for solutions. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*, 2011, 90 (1): 104–113.
19. Дзгоева Ф.Х. Питание во внутриутробный период жизни: фетальное программирование метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*, 2015, 12(3): 10–14. / Dzgoeva FH. Nutrition during the intrauterine period of life: fetal programming of the metabolic syndrome. *Ozhirenie i Metabolism*, 2015, 12 (3): 10–14.
20. Guzman-Barcenas J, Hernandez JA, Arias-Martinez J et al. Estimation of umbilical cord blood leptin and insulin based on anthropometric data by means of artificial neural network approach: identifying key maternal and neonatal factors. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2016, 16 (1): 179.
21. Salem H, Rosenfeld T, Altarescu G et al. Maternal and neonatal leptin and leptin receptor polymorphisms associated with preterm birth. *Gene*, 2016, 591(1): 209–213.
22. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(2): 85–97.
23. Rossi M, Amaretti A, Raimondi S. Folate production by probiotic bacteria. *Nutrients*, 2011, 3(1): 118–134.
24. Coupe B, Dutriez-Casteloot I, Breton C et al. Perinatal undernutrition modifies cell proliferation and brain-derived neurotrophic factor levels during critical time-windows for hypothalamic and hippocampal development in the male rat. *Journal of Neuroendocrinology*, 2009, 21(1): 40–48.
25. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal weight women. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88: 894–899.
26. Захарова И.Н., Звенигородская Л.А., Малявская С.И. и др. Что нужно знать педиатру о метаболическом синдроме. Часть 1. *Consilium Medicum. Педиатрия*, 2013, 3: 25–31. / Zakharova IN, Zvenigorodskaya LA, Malyavskaya SI, et al. What does the pediatrician need to know about the metabolic syndrome. Part 1. *Consilium Medicum. Pediatriya*, 2013, 3: 25–31.
27. Mark PJ, Sisala C, Connor K et al. A maternal high-fat diet in rat pregnancy reduces growth of the fetus and placental junctional zone, but not placental labyrinth zone growth. *J Dev Origins Health Dis*, 2011, 2(1): 63–70.
28. Климов Л.Я., Захарова И.Н., Курьянинова В.А. и др. Недостаточность витамина D и ожирение у детей и подростков: насколько взаимосвязаны две глобальные пандемии роль витамина D в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности (часть 1). *Медицинский совет*, 2017, 19: 214–220. / Klimov LYa, Zakharova IN, Kuryaninova VA, et al. Vitamin D deficiency and obesity in children and adolescents: how much are the two global pandemics interrelated, the role of vitamin D in the pathogenesis of obesity and insulin resistance (part 1). *Meditsinsky Sovet*, 2017, 19: 214–220.
29. Devlin MJ, Bouxsein ML. Influence of pre- and perinatal nutrition on skeletal acquisition and maintenance. *Bone*, 2012, 50(2): 444–451.
30. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». *Сахарный диабет*, 2012, 4: 4–10. / Dedov II, Krasnopolsky VI, Sukhikh GT. Russian national consensus «Gestational diabetes mellitus: diagnosis, treatment, postnatal observation». *Sakharny Diabet*, 2012, 4: 4–10.
31. Mpondo BC, Ernest A, Dee HE. Gestational diabetes mellitus: challenges in diagnosis and management. *Diabetes Metab Disord*, 2015, 12: 14–42.
32. Gilmartin AH, Ural SH, Repke JT. Gestational diabetes mellitus. *Rev Obstet Gynecol*, 2008, 1(3): 129–134.
33. Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра. *Терапевтический архив*, 2014, 86(10): 109–115. / Burumkulova FF, Petrukhin VA. Gestational diabetes: yesterday, today, tomorrow. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2014, 86 (10): 109–115.
34. Kim SY, Sharma AJ, Sappenfield W et al. Association of maternal body mass index, excessive weight gain, and gestational diabetes mellitus with late-for-gestational-age births. *Obstet Gynecol*, 2014, 123(4): 737–744.
35. Bush NC, Chandler-Laney PC, Rouse DJ et al. Higher maternal gestational glucose concentration is associated with lower offspring insulin sensitivity and altered beta-cell function. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(5): 803–809.
36. Литвиненко И.А., Карпова Е.В., Котайш Г.А. и др. Прогнозирование перинатальных исходов у беременных с гестационным диабетом. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*, 2011, 6: 306–315. / Litvinenko IA, Karpova EV, Kotaysh GA, et al. Forecasting perinatal outcomes in pregnant women with gestational diabetes. *Vestnik RUDN. Seriya: Meditsina*, 2011, 6: 306–315.
37. Климов Л.Я., Алавердян Л.С., Верисокина Н.Е. и др. Антропометрические и лабораторные показатели новорожденных от матерей с нарушениями метаболизма глюкозы. *Медицинский вестник Северного Кавказа*, 2018, 13(2): 359–363. / Klimov LYa, Alaverdyan LS, Verisokina NE. Anthropometric and laboratory parameters of newborns from mothers with impaired glucose metabolism. *Meditsinskiy Vestnik Severnogo Kavkaza*, 2018, 13 (2): 359–363.
38. Нетребенко О.К. Программирование питания (метаболическое программирование) на ранних этапах развития. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 2012, 91(1): 84–93. / Netrebenko OK. Nutritional programming (metabolic programming) in the early stages of development. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*, 2012, 91 (1): 84–93.
39. Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*, 2012, 35(3): 574–580.
40. Bellatorre A, Scherzinger A, Stamm E et al. Fetal overnutrition and adolescent hepatic fat fraction: the exploring perinatal outcomes in children study. *J Pediatr*, 2018, 192: 165–170.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Климов Леонид Яковлевич** – к.мед.н., доцент, завкафедрой факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

**Атанесян Роза Артуровна** – к.мед.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

**Верисокина Наталья Евгеньевна** – клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

**Шанина Софья Владимировна** – студентка 4-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

**Долбня Светлана Викторовна** – к.мед.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

**Курьянинова Виктория Александровна** – к.мед.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

**Алавердян Лилит Самвеловна** – ассистент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

**Бобышев Дмитрий Викторович** – к.мед.н., начальник Центра персонализированной медицины научно-инновационного объединения ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.