

Метаболический синдром и беременность

Хромылев А.В.*

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова
Медико-профилактический факультет, кафедра акушерства и гинекологии
(ректор – член-корр. РАМН, д.м.н., профессор П.В. Глыбочко)

Резюме. Метаболический синдром (МС) является крайне значимой проблемой здравоохранения, с ежегодным неуклонным ростом распространенности во всем мире. Имеются данные, указывающие, что ожирение, являющееся основным компонентом МС, ассоциировано с развитием целого ряда гестационных осложнений, таких как задержка роста плода, макросомия плода, гестационный сахарный диабет, преэклампсия, синдром внезапной смерти плода. Механизмы взаимосвязи МС с развитием различных осложнений беременности активно изучаются и обсуждаются. Значимость МС при беременности определяется также его влиянием на систему гемостаза и повышением риска тромботических осложнений. *Ключевые слова:* метаболический синдром, ожирение, беременность, тромботические осложнения.

Metabolic syndrome and pregnancy

Khromilev A.V.*

I.M. Sechenov's First Moscow State Medical University; Ul. Trubetskaya dom 8, building 2, Moscow, Russian Federation 119991

Abstract. Metabolic syndrome (MS) is a major problem of public health and health care system, with rising prevalence in the world. There is evidence that obesity, as the main component of MS, is strongly associated with the presence of gestational complications: fetal growth retardation, fetal macrosomia, gestational diabetes, preeclampsia, preterm delivery, stillbirth and perinatal death. The underlying mechanisms of this association are actively investigated nowadays. The importance of MS in pregnancy is also determined by the increase of the risk of venous thrombosis. *Keywords:* metabolic syndrome, obesity, pregnancy, thrombotic complications.

*Автор для переписки/Correspondence author – khromilev@mail.ru

DOI: 10.14341/OMET201423-7

Метаболический синдром (МС) является крайне значимой проблемой здравоохранения, так как его распространенность во всем мире с каждым годом неуклонно растет, и в ряде стран достигает трети взрослого населения. Следует также упомянуть и о высоком сердечно-сосудистом риске, ассоциированном с МС [6, 10]. По современным представлениям, МС представляет собой комплекс метаболических расстройств, включающих в себя абдоминальное ожирение, нарушение углеводного обмена (нарушение гликемии натощак, нарушенная толерантность к глюкозе), инсулинорезистентность, дислипидемию, артериальную гипертензию [6, 28].

Ожирение является основным компонентом МС и значимым независимым фактором риска развития многих гестационных осложнений. Известно, что при наличии ожирения во время беременности повышается риск рождения детей как с дефицитом массы тела, так и с патологическим избыточным весом, что, в свою очередь, повышает риск развития метаболических нарушений у данной группы детей в течение жизни [11, 22].

По данным ряда американских авторов, у 20% женщин на момент беременности отмечается ожирение, и в целом диагностируется у 30% женщин репродук-

тивного возраста. Известно, что ожирение во время беременности, диагностируемое при индексе массы тела (ИМТ) более 30 кг/м², повышает риск развития синдрома задержки роста плода, макросомии плода, гестационного сахарного диабета, преэклампсии, синдрома внезапной смерти плода [29, 21]. Так, было выявлено, что ИМТ > 30 кг/м² повышает риск развития преэклампсии в 2–3 раза, в то время как увеличение показателя на 5–7 кг/м² перед беременностью удваивает риск развития данного осложнения. Имеются данные, указывающие на то, что наличие ожирения во время беременности повышает риск индуцированных преждевременных родов, в отличие от дефицита массы тела, который ассоциирован с самопроизвольными преждевременными родами [4, 26]. По результатам ряда исследований наличие ожирения повышает риск проведения операции кесарева сечения в 2 раза. 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 [49]. Как уже отмечалось ранее, наличие ожирения во время беременности повышает риск перинатальной смертности и развития патологии плода. Уже давно установ-

лена взаимосвязь ожирения с развитием макросомии плода [48]. Ряд исследований показал, что ожирение повышает риск внутриутробной гибели плода в 5 раз, а также наличие корреляции между величиной ИМТ у матери и уровнем младенческой смертности [38, 47]. Имеются данные, указывающие на взаимосвязь ожирения с развитием ряда врожденных аномалий плода, таких как *spina bifida*, патология сердечно-сосудистой системы, омфалоцеле [48, 41].

Однако механизмы, лежащие в основе взаимосвязи ожирения с развитием гестационных осложнений, до конца не поняты. Поиск общих механизмов развития заболеваний, ассоциированных с ожирением, таких как сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия, гиперлипидемия, выявил наличие взаимосвязи между избыточным поступлением нутриентов и нарушением в медиаторном звене воспаления. Было выявлено, что наличие ожирения провоцирует слабый хронический воспалительный ответ, который был назван «мета-воспалением» [23]. В настоящее время активно изучаются как факторы, инициирующие «мета-воспаление», так и его взаимосвязь с инсулинорезистентностью. В отсутствие беременности наличие ожирения ассоциировано с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов. Также у беременных с ожирением отмечается более высокий уровень воспалительных цитокинов, инсулина и липидов, по сравнению с беременными без избыточной массы тела [24]. Следует отметить, что физиологическая беременность ассоциирована с инсулинорезистентностью и повышением активности воспалительных цитокинов, таким образом, наличие беременности усиливает проявления «мета-воспаления» [30]. Более того, выявлено, что в ответ на избыточное потребление жиров с пищей отмечается постпрандиальное повышение уровня цитокинов, что также может ухудшать имеющийся провоспалительный статус [23, 1].

Известно, что процесс воспаления оказывает негативное воздействие на секрецию инсулина, чувствительность периферических тканей к инсулину, метаболизм липидов. Наличие хронического воспаления посредством стимуляции апоптоза бета-клеток поджелудочной железы приводит к уменьшению их массы, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня секреции инсулина [23, 8]. Было выявлено, что наличие ожирения ассоциировано с ростом числа как адипоцитов, так и провоспалительных макрофагов адипоцитов [13], при этом, провоспалительная активность жировой ткани столь велика, что повышение уровня макрофагов достигает 20–30 миллионов на каждый килограмм избыточной массы тела [23]. Жировая ткань обладает метаболической активностью и продуцирует провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкин-8 (ИЛ-8), которые, в свою очередь, усиливают периферическую инсулинорезистентность [46, 3]. Известно, что инсулин стимулирует накопление липидов в жировой ткани, однако при наличии воспаления жировая ткань менее чувствительна к инсулину, что приводит к повышению уровня свободных жирных кислот в крови [13]. Высокий уровень свободных жир-

ных кислот в крови способствует стимуляции как локального, так и системного воспалительного ответа посредством связывания с иммунными рецепторами, такими как, толл-подобный рецептор-4, который, в свою очередь, активирует ядерный фактор каппа-В, являющийся мощным провоспалительным фактором транскрипции [27]. Дальнейшее проникновение активированных макрофагов в скелетные мышцы и аккумуляция липидов способствуют прогрессированию «мета-воспаления» и инсулинорезистентности при ожирении [14].

При наличии ожирения во время беременности отмечаются также нарушения метаболизма липидов. Было выявлено, что в I триместре и начале II триместра у беременных без избыточной массы тела по сравнению с беременными с ожирением отмечается большее накопление жировой ткани относительно исходного количества [9]. Данное различие может объясняться высокой инсулинорезистентностью у беременных с ожирением и вторичным снижением липидного захвата жировой тканью и липогенеза. С другой стороны, объяснением данного факта может являться неспособность гипертрофированных адипоцитов, имеющих при ожирении, увеличиваться в объеме. Из этого можно было бы заключить, что данный фактор является благоприятным и способен ограничивать гестационную прибавку массы тела. Однако необходимо учитывать, что жировая ткань является основным депо липидов при их избыточном потреблении, и при ее неспособности депонировать жиры наблюдается повышение уровня липолиза и циркулирующих свободных жирных кислот, эктопическое депонирование жиров в других органах, таких как печень, скелетные мышцы, в тканях плода, приводя к дальнейшим метаболическим нарушениям [9]. Повышение уровня свободных жирных кислот в комбинации с гипертриглицеридемией и гиперхолестеринемией стимулирует оксидативный стресс, наблюдаемый при ожирении [32]. Более того, гиперлипидемия может также прямо и опосредованно способствовать развитию сосудистой дисфункции при ожирении [38, 39].

Таким образом, ожирение ассоциировано с такими метаболическими нарушениями, как инсулинорезистентность, гиперлипидемия, повышение активности факторов воспаления, сосудистая дисфункция. Несомненно, данные факторы способны негативно воздействовать на развивающийся фетоплацентарный комплекс. В связи с тем, что плацента регулирует поступление нутриентов от матери к плоду, то ее состояние является определяющим фактором в развитии акушерских осложнений. Было выявлено, что аномалии развития плаценты ассоциированы с аномалиями роста плода, преэклампсией, преждевременными родами, мертворождением [36, 19]. Заболевания, ассоциированные с ожирением, такие как сахарный диабет, артериальная гипертензия, преэклампсия, также повышают риск развития данных акушерских осложнений. Однако результаты исследования показали, что само по себе ожирение может значительно повышать риск развития вышеперечисленных акушерских осложнений [15, 40]. Механизмы развития данных нарушений

до конца не поняты, однако было выдвинуто предположение о повышении активности воспалительных медиаторов в плаценте и, как следствие, развитии ее дисфункции [38].

В исследованиях на животных было продемонстрировано, что питание с высоким содержанием жиров во время беременности может как не оказывать влияния на вес плода при рождении, так и способствовать рождению плода с избыточным либо недостаточным весом [16, 12, 42]. Так, в исследовании, проведенном на крысах, было выявлено, что питание, избыточное по содержанию жиров, до и во время беременности приводит к снижению веса плода при рождении, что может указывать на наличие возможной плацентарной недостаточности [16]. Результаты другого исследования свидетельствовали о том, что данный тип питания приводил как к задержке роста плода, так и ворсинчатой зоны плаценты. Данный результат опять же подтверждает выдвинутое раньше предположение о том, что вторичное по отношению к избыточному потреблению жиров нарушение функции плаценты вносит свой вклад в развитие патологии роста плода при ожирении [25]. В другом исследовании на животной модели было показано, что избыточное питание приводило как к снижению маточного кровотока, так и кровотока в пуповинной артерии на поздних сроках гестации [45], что может являться следствием уменьшения плотности капиллярной сети и общей массы плаценты [34]. Однако необходимо помнить о значимых структурных различиях человеческой и животной плаценты, что, безусловно, не позволяет прямо экстраполировать данные результаты на человека [35]. Было выявлено, что наличие ожирения у женщин во время беременности ассоциировано с повышением уровня провоспалительных медиаторов и развитием оксидативного стресса в тканях плаценты [5, 37]. Имеется ряд данных, указывающих на влияние воспалительных цитокинов на транспорт питательных веществ в плаценте. Так, ИЛ-6 и ФНО- α стимулируют транспорт аминокислот в цитотрофобласте, в то время как ИЛ-1 β его угнетает [18, 43]. Однако данный вопрос требует дальнейшего изучения. Таким образом, ожирение, являющееся одним из основных компонентов МС, вносит значимый вклад в развитие метаболических нарушений при беременности и является фактором риска развития акушерских осложнений.

Значимость МС при беременности определяется также влиянием метаболических нарушений на систему гемостаза. Известно, что во время беременности отмечается повышение риска тромбоэмболических осложнений в 4–5 раз по сравнению с состоянием до беременности. Основной причиной этого является гиперкоагуляция, которая, вероятнее всего, служит защитным механизмом, препятствующим развитию кровотечений во время родов. В последнее десятилетие было проведено значительное количество популяционных исследований, выявивших ряд состояний, также повышающих риск тромбозов во время беременности [17]. К ним относятся: возраст старше 35 лет, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертония, курение, а также ряд осложнений течения беремен-

ности и родов: многоплодная беременность, гестационный диабет, преэклампсия, родоразрешение путем кесарева сечения, послеродовая инфекция.

По результатам современных исследований, МС ассоциирован с гиперкоагуляцией, при этом отмечается повышение активности плазматического звена гемостаза, снижение фибринолиза, эндотелиальная дисфункция, повышение активности тромбоцитов [10, 7]. Данные нарушения в системе коагуляции и фибринолиза могут являться дополнительными факторами, ухудшающими течение беременности и повышающими риск тромботических осложнений у пациенток с МС.

В настоящее время активно изучаются механизмы нарушений в системе гемостаза, возникающие при МС. Инсулинорезистентность, являющаяся основным патогенетическим фактором МС, может обуславливать развитие эндотелиальной дисфункции посредством угнетения синтеза и высвобождения как оксида азота, так и простациклина в эндотелии, а также повышения синтеза и биодоступности эндотелина-1 [20]. Нарушение синтеза NO играет центральную роль в патофизиологии заболеваний сосудов, так как помимо вазодилаторной активности, NO ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, снижает проницаемость сосудистой стенки и ингибирует пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток [20]. Глюкозотоксичность, липотоксичность, хронический провоспалительный статус также играют роль в развитии эндотелиальной дисфункции, возможно, посредством механизмов, связанных с активацией ядерного фактора каппа- β и других факторов транскрипции, и усиливают инсулинорезистентность, способствуя развитию дальнейших метаболических нарушений [20]. Жировая ткань, особенно висцеральная, обладает эндокринной активностью и секретирует ряд провоспалительных и проатерогенных медиаторов, включая свободные жирные кислоты, лептин, резистин, висфатин, ФНО- α , ИЛ-6 и ингибитор активатора плазминогена 1 [6, 7]. При наличии ожирения наблюдаются расстройства секреторной активности жировой ткани, проявляющиеся повышенным уровнем ИЛ-6 и ФНО- α при сниженном уровне адипонектина, что также может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции, провоспалительного статуса, инсулинорезистентности и атеросклероза [7, 20]. Следует отметить, что ФНО- α ингибирует активность липопротеинлипазы, повышает оксидативный стресс и синтез протеинов острой фазы. В свою очередь, ИЛ-6 ингибирует действие инсулина и активирует эндотелиальные клетки, таким образом формируя системный воспалительный ответ [7, 20].

По данным ряда авторов, у пациентов с МС, особенно при наличии нарушенной толерантности в углеводам и абдоминального ожирения, отмечается повышение агрегации и адгезивной способности тромбоцитов, как спонтанной, так и стимулированной [10, 2, 33]. На сегодняшний день имеется ряд объяснений данному фактору: нарушение аффинности и/или снижение числа гликопротеиновых рецепторов к адгезивным протеинам на поверхности тромбоцитов; повышение активности фибриногена, наруше-

ние метаболизма и структуры мембран тромбоцитов и изменения в интратромбоцитарных сигнальных путях [10, 2, 33]. Нарушения в структуре мембран тромбоцитов могут являться основной причиной их гиперчувствительности и гиперфункции при МС, а также негативно влиять на ряд метаболических процессов, например повышать мобилизацию ионов кальция, а также синтез и высвобождение тромбоксана [2, 33]. Было выявлено, что наличие эндотелиальной дисфункции и дислипидемии, особенно гипертриглицеридемии, может усиливать агрегацию тромбоцитов, таким образом повышая риск развития тромбозов [10, 2, 44]. Нарушение метаболизма триглицеридов является ключевой чертой МС. Имеется ряд данных, указывающих на ассоциацию гипертриглицеридемии и гиперкоагуляции [10, 7, 44]. В частности, повышение уровня липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и остаточных липопротеинов, наблюдаемое при МС, может усиливать активность тромбоцитов и активировать коагуляцию, способствуя формированию протромбиназных комплексов [10, 7]. ЛПОНП также могут активировать экспрессию гена ингибитора активатора плазминогена-1, таким образом приводя к увеличению концентрации и активности ингибитора активатора плазминогена-1 в плазме крови, что ассоциировано с повышенной агрегацией тромбоцитов и тромбообразованием [10, 7, 31]. Также было показано, что число мембранных микропу-

зырьков тромбоцитов, способствующих коагуляции посредством выделения анионных фосфолипидов и тканевых факторов, ассоциировано с количеством компонентов МС.

По данным ряда исследований, у пациентов с МС отмечается повышенный уровень в плазме крови фибриногена, фактора фон Виллебранда, фактора VIII и VII по сравнению с контролем [6, 10, 7]. Более того, было выявлено, что такие фибринолитические параметры, как ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) и антиген тканевого активатора плазминогена (t-PA) (представляющий комплекс t-PA/PAI-1), достоверно коррелируют с наличием абдоминального ожирения, инсулинорезистентностью и гипертриглицеридемией, являющимися компонентами МС. При этом коррекция инсулинорезистентности способствует нормализации уровня фибринолитических параметров [6, 10, 7].

Таким образом, наличие МС может значимо влиять как на течение беременности, оказывая негативное влияние на состояние фетоплацентарного комплекса и плода, так и на ее исходы, повышая риск развития тромботических осложнений. Это указывает на необходимость проведения коррекции и профилактики имеющихся метаболических расстройств у женщин, планирующих беременность, что, возможно, позволит в будущем избежать развития ряда гестационных осложнений.

Литература

- Alipour A, Elte JW, van Zaanen HC, Rietveld AP, Cabezas MC. Postprandial inflammation and endothelial dysfunction. *Biochem Soc Trans.* 2007; 35(3):466–469.
- Anfossi G, Russo I & Trovati M. Platelet dysfunction in central obesity. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases.* 2009; 19:440–449.
- Banoo E, Sharifi F, Badamchizadeh Z, Hossein-Nezhad A, Larijani B, Mirarefin M, Fakhrzadeh H. Association of metabolic syndrome with inflammatory mediators in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord.* 2013; 12:8.
- Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA. Effect of body mass index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. *BMC Public Health.* 2007; 24:168.
- Challier JC, Basu S, Bintein T. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta.* 2008; 29(3):274–281.
- Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, Van Pelt RE, Wang H, Eckel RH. The metabolic syndrome. *Endocrine Reviews.* 2008; 29:777–822.
- Despre's JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, Rode's-Cabau J, Bertrand OF, Poirier P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2008; 28:1039–1049.
- Donath MY, Schnetzler M, Ellingsgaard H, Halban PA, Ehses JA. Cytokine production by islets in health: cellular origin, regulation and function. *Trends Endocrinol Metab.* 2010; 21(5):261–267.
- Ehrenberg HM, Huston-Presley L, Catalano PM. The influence of obesity and gestational diabetes mellitus on accretion and the distribution of adipose tissue in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189(4):944–948.
- Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. The metabolic syndrome and the risk of arterial and venous thrombosis. *Thrombosis Research.* 2008; 122:727–735.
- Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med.* 2008; 359(1):61–73.
- Hartil K, Vuguin PM, Kruse M, et al. Maternal substrate utilization programs the development of the metabolic syndrome in male mice exposed to high fat in utero. *Pediatr Res.* 2009; 66(4):368–373.
- Heerwagen MJ, Miller MR, Barbour LA, Friedman JE. Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010; 299(3):711–722.
- Hong EG, Ko HJ, Cho YR. Interleukin-10 prevents diet-induced insulin resistance by attenuating macrophage and cytokine response in skeletal muscle. *Diabetes.* 2009; 58(11):2525–2535.
- Horvath B, Bodecs T, Boncz I, Bodis J. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies. *Metab Syndr Relat Disord.* 2013 Jun; 11(3):185–8.
- Howie GJ, Sloboda DM, Kamal T, Vickers MH. Maternal nutritional history predicts obesity in adult offspring independent of postnatal diet. *J Physiol.* 2009; 587(4):905–915.
- Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198:231–237.
- Jones HN, Jansson T, Powell TL. IL-6 stimulates system A amino acid transporter activity in trophoblast cells through STAT3 and increased expression of SNAT2. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2009; 297(5):1228–1235.
- Kidron D, Bernheim J, Aviram R. Placental findings contributing to fetal death, a study of 120 stillbirths between 23 and 40 weeks gestation. *Placenta.* 2009; 30(8):700–704.
- Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation.* 2006; 113:1888–1904.
- Kristensen J, Vestergaard M, Wisborg K, Kesmodel U, Secher NJ. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death. *BJOG.* 2005; 112(4):403–408.
- Lakshmy R. Metabolic syndrome: Role of maternal undernutrition and fetal programming. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013 Sep; 14(3):229–40.
- Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2011; 121(6):2111–2117.
- Madan JC, Davis JM, Craig WY, et al. Maternal obesity and markers of inflammation in pregnancy. *Cytokine.* 2009; 47(1):61–64.
- 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.
- Meenakshi, Srivastava R, Sharma NR, Kushwaha KP, Aditya V. Obstetric Behavior and Pregnancy Outcome in Overweight and Obese Women. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India.* 2012; 62(3):276–280.
- Nguyen MT, Favelyukis S, Nguyen AK, et al. A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids

- via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways. *J Biol Chem.* 2007;282(48):35279–35292.
28. Niu JM, Lei Q, Lü LJ, Wen JY, Lin XH, Duan DM, Chen X, Zhou YH, Mai CY, Liu GC, Hou MM, Zhao LN, Yi J. Evaluation of the diagnostic criteria of gestational metabolic syndrome and analysis of the risk factors. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2013 Feb;48(2):92–7.
 29. Nohr EA, Vaeth M, Bech BH, Henriksen TB, Cnattingius S, Olsen J. Maternal obesity and neonatal mortality according to subtypes of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2007;110(5):1083–1090.
 30. Okereke NC, Huston-Presley L, Amini SB, Kalhan S, Catalano PM. Longitudinal changes in energy expenditure and body composition in obese women with normal and impaired glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287(3):472–479.
 31. Palomo I, Alarcon M, Moore-Carrasco R, Argiles JM. Hemostasis alterations in metabolic syndrome. *International Journal of Molecular Medicine.* 2006;18:969–974.
 32. Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007;116(11):1234–1241.
 33. Randriamboavonjy V, Fleming I. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:528–530.
 34. Redmer DA, Luther JS, Milne JS. Fetoplacental growth and vascular development in overnourished adolescent sheep at day 50, 90 and 130 of gestation. *Reproduction.* 2009;137(4):749–757.
 35. Reynolds LP, Borowicz PP, Vonnahme KA. Animal models of placental angiogenesis. *Placenta.* 2005;26(10):689–708.
 36. Roberts DJ, Post MD. The placenta in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *J Clin Pathol.* 2008; 61(12):1254–1260.
 37. Roberts VH, Smith J, McLea SA, Heizer AB, Richardson JL, Myatt L. Effect of increasing maternal body mass index on oxidative and nitrate stress in the human placenta. *Placenta.* 2009; 30(2):169–175.
 38. Salihi HM, Dunlop A, Hedayatzadeh M. Extreme obesity and risk of stillbirth among black and white gravidas. *Obstet Gynecol.* 2007;110:552–557.
 39. Silver AE, Beske SD, Christou DD, et al. Overweight and obese humans demonstrate increased vascular endothelial NAD(P)H oxidase-p47 expression and evidence of endothelial oxidative stress. *Circulation.* 2007; 115(5):627–637.
 40. Stekkinger E, Scholten R, van der Lugt MJ, van Dijk AP, Janssen MC, Spaanderman ME. Metabolic syndrome and the risk for recurrent pre-eclampsia: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2013 Jul;120(8):979–86.
 41. Stothard KJ, Tennant PW, Ruth B, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009;301:636–650.
 42. Taylor PD, Khan IY, Lakasing L. Uterine artery function in pregnant rats fed a diet supplemented with animal lard. *Exp Physiol.* 2003;88(3):389–398.
 43. Thongsong B, Subramanian RK, Ganapathy V, Prasad PD. Inhibition of amino acid transport system a by interleukin-1beta in trophoblasts. *J Soc Gynecol Investig.* 2005;12(7):495–503.
 44. Trost S, Pratley R, Sobel B. Impaired fibrinolysis and risk for cardiovascular disease in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Current Diabetes Reports.* 2006;6:47–54.
 45. Wallace JM, Milne JS, Matsuzaki M, Aitken RP. Serial measurement of uterine blood flow from mid to late gestation in growth restricted pregnancies induced by overnourishing adolescent sheep dams. *Placenta.* 2008;9(8):718–724.
 46. Walsh JM, McGowan CA, Byrne JA, Rath A, McAuliffe FM. The association between TNF- α and insulin resistance in euglycemic women. *Cytokine.* 2013 Oct;64(1):208–12.
 47. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003; 112(12):1821–1830.
 48. Yogev Y, Catalano PM. Pregnancy and Obesity. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2009; 36:285–300.
 49. Yu CK, Teoh TG, Robinson S. Obesity in pregnancy *BJOG.* 2006;113:1117–1125.

Хромылев А.В.

аспирант кафедры акушерства и гинекологии МПФ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: khromilev@mail.ru