DOI: 10.56871/UTJ.2023.42.20.004
УДК 616-056.527-008.6+618.36+618.33+577.218+577.121-092

ОСОБЕННОСТИ АДИПОНЕКТИНА В СИСТЕМЕ МАТЬ–ПЛАЦЕНТА–ПЛОД

© Юрий Валентинович Петренко[1], Наталья Эдуардовна Прокопьева[1], Валерия Витальевна Ковалева[2], Виктория Витальевна Ковалева[2]

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

Контактная информация: Наталья Эдуардовна Прокопьева — лаборант-исследователь лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии Научно-исследовательского центра. E-mail: shkunat93@gmail.com ORCID ID: 0000-0001-5412-1412

Для цитирования: Петренко Ю.В., Прокопьева Н.Э., Ковалева Вал.В., Ковалева Викт.В. Особенности адипонектина в системе мать–плацента–плод // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 3. С. 41–49. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.42.20.004

Поступила: 25.03.2023 ***Одобрена: 18.05.2023*** ***Принята к печати: 01.06.2023***

РЕЗЮМЕ. Ожирение является серьезной медико-социальной проблемой современной медицины и достигает в мире масштабов эпидемии. Наряду с высокими темпами роста ожирения среди взрослых, неуклонно растет распространенность ожирения и среди женщин детородного возраста. Особое беспокойство вызывает материнское ожирение, так как оно может приводить к нарушению формирования и развития будущего ребенка. Влияние ожирения на течение беременности изучается уже не первое десятилетие, результаты многих исследований показывают роль материнского ожирения в формировании различных осложнений беременности и родов. Механизмы, лежащие в основе влияния материнского ожирения и осложнений беременности, могут включать инсулинорезистентность, эндотелиальную дисфункцию, липотоксичность и метафламмацию. Материнское ожирение также связано с характерными изменениями высвобождения адипокинов, которые оказывают системное влияние на метаболизм и энергетический гомеостаз. У женщин с ожирением уровень адипонектина в плазме ниже, чем у женщин с нормальным индексом массы тела, на протяжении всей беременности, а материнский адипонектин обратно коррелирует с массой материнского жира, резистентностью к инсулину и выработкой глюкозы, а также с ростом плода, что указывает на роль адипонектина в регуляции материнского метаболизма, плацентарной функции и развития плода. Изменения уровня адипокина также были обнаружены в пуповинной крови, что указывает на его активную роль в синтезе у плода. Эти наблюдения убедительно свидетельствуют о том, что адипонектины играют одну из ключевых ролей в метаболизме плода и матери, оказываясь на границе между матерью, плацентой и плодом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: адипонектин; ожирение; материнское ожирение; плацента; плод.

FEATURES OF ADIPONECTIN AT THE MOTHER–PLACENTA–FETUS SYSTEM

© Yuri V. Petrenko[1], Natalya E. Prokopeva[1], Valeria V. Kovaleva[2], Victoria V. Kovaleva[2]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100
[2] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L'va Tolstogo str., 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Contact information: Natalya E. Prokopeva — laboratory assistant, Department of Propedeutics of Childhood Diseases, Department of General Medical Practice. E-mail: shkunat93@gmail.com ORCID ID: 0000-0001-5412-1412

For citation: Petrenko YuV, Prokopeva NE, Kovaleva ValV, Kovaleva VictV. Features of adiponectin at the mother–placenta–fetus system. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(3):41-49. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.42.20.004

Received: 25.03.2023 ***Revised: 18.05.2023*** ***Accepted: 01.06.2023***

SUMMARY. Obesity is a serious medical and social problem of modern medicine and reaches epidemic proportions in the world. Given the high rate of increase in obesity among adults, the prevalence of obesity among women of childbearing age is also steadily increasing. Of particular concern is maternal obesity, as it can lead to disruption of the formation and development of the unborn child. The impact of obesity on pregnancy has been studied for decades, and many studies show the role of maternal obesity in the formation of various complications of pregnancy and childbirth. The mechanisms underlying the influence of maternal obesity and pregnancy complications may include insulin resistance, endothelial dysfunction, lipotoxicity, and metaflammation. Maternal obesity is also associated with characteristic changes in the release of adipokines, which have a systemic effect on metabolism and energy homeostasis. In obese women, plasma levels of adiponectin are lower than in women with a normal body mass index throughout pregnancy, and maternal adiponectin is inversely correlated with maternal fat mass, insulin resistance and glucose production, and fetal growth, suggesting a role adiponectin in the regulation of maternal metabolism, placental function and fetal development. Also, changes in the level of adipokines were found in umbilical cord blood, which indicates its active role in the synthesis in the fetus. These observations strongly suggest that adiponectins play one of the key roles in fetal and maternal metabolism, being at the interface between the mother, placenta and fetus.

KEY WORDS: adiponectin; obesity; maternal obesity; placenta; fetus.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, ожирение является глобальной проблемой здравоохранения и фактором риска многих хронических заболеваний [2, 4, 10, 13, 56, 57]. Особое беспокойство вызывает рост уровня ожирения среди женщин детородного возраста, так как имеется связь между материнским ожирением и неблагоприятными последствиями для здоровья ее будущего ребенка [12, 14, 49]. Установлено, что события на ранних этапах онтогенеза оказывают долгосрочное влияние на здоровье в более позднем возрасте — явление, известное как «программирование ранней жизни», при котором плод адаптируется к неблагоприятной внутриматочной среде, чтобы увеличить свои непосредственные шансы на выживание [1, 3, 55]. Эти изменения со временем приобретают характер неадаптивных, увеличивая риск целого ряда хронических заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, бронхиальная астма. Интересно, что матери, родившиеся крупными для возраста гестации, имеют более высокие риски ожирения и с большей вероятностью родят крупного для гестационного возраста ребенка, что указывает на то, что ожирение может быть запрограммировано в утробе матери [3, 5].

По результатам многих исследований видно, что при ожирении происходит парадоксальное снижение концентрации адипонектина в плазме крови, что, в свою очередь, вызывает состояние инсулинорезистентности в организме беременной женщины и может привести к такому заболеванию, как гестационный сахарный диабет.

Учитывая рост ожирения среди беременных женщин во всем мире и его вклад в ожирение потомства, необходимо изучить связь между концентрациями адипонектина у матери и ожирением новорожденных.

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ МАТЕРИ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ПЛОД

Нормальная беременность связана с рядом физиологических изменений, включая гормональные перестройки, изменяющие обмен веществ матери для возможности полноценного развития плода. Некоторые из них напоминают те, которые наблюдаются при ожирении. Изменения, наблюдаемые как при беременности, так и при ожирении, включают увеличение массы тела, гипергликемию, резистентность к инсулину и изменение концентрации адипонектина. Одним из наиболее важных метаболических изменений во время беременности является компенсаторное повы-

шение секреции инсулина для поддержания нормогликемии и преодоления физиологической инсулинорезистентности, возникающей во второй половине беременности. На более поздних сроках гестации за счет гормональных изменений происходит увеличение уровня глюкозы в крови, которое направлено на поддержание роста плода; в ответ на повышение уровня глюкозы компенсаторно увеличивается секреция инсулина, что обеспечивает поддержание нормогликемии у большинства женщин [6, 7]. Однако, когда β-клетки не могут компенсировать резистентность к инсулину, уровень глюкозы в крови повышается и происходит инициация гестационного сахарного диабета [8]. Известно, что гестационный сахарный диабет (ГСД) является серьезным осложнением беременности и характеризуется как состояние непереносимости глюкозы во время беременности. Хотя патофизиология ГСД еще не полностью изучена, резистентность к инсулину и дисфункция β-клеток поджелудочной железы считаются критически важными компонентами в этиопатогенезе ГСД [1, 9, 10]. Посредством гормональной регуляции в развитии и прогрессировании ГСД принимает участие и плацента [3, 11, 46]. Но решающее значение в патогенезе ГСД также играет жировая ткань [15].

РОЛЬ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Помимо запаса энергии, жировая ткань представляет собой важный эндокринный орган, регулирующий обмен веществ путем выработки гормонов, таких как адипокины [6, 16]. Эндокринная функция жировой ткани, по-видимому, влияет не только на физиологическую беременность, но и на развитие осложнений ее течения, таких как ГСД. Во время физиологической беременности наблюдается увеличение массы жировой ткани, направленное на поддержание роста плода [17, 28]. Данные многих исследователей показали, что ГСД связан с ростом гипертрофических адипоцитов, которые за счет синтеза провоспалительных и ангиогенных факторов подавляют транскрипцию гена адипонектина и ведут к значительному снижению его концентрации в плазме крови, что приводит к инсулинорезистентности и, как следствие, к повышению уровня глюкозы в крови [17, 19, 20, 54]. При ожирении адипоциты также синтезируют большое количество провоспалительных цитокинов [51, 55].

ВЛИЯНИЕ АДИПОНЕКТИНА НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Адипокины — это семейство белков, синтезированных и секретируемых жировой тканью [21]. Эти гормоны, полученные из адипоцитов, принимают участие во многих метаболических процессах: в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток, влияют на местный ангиогенез, иммунную толерантность и воспалительные процессы в тканях плаценты и эндометрия, регулируют метаболизм глюкозы и липидов, тем самым представляя собой важные факторы в патогенезе гестационного сахарного диабета [18, 22]. Несмотря на то что основным местом синтеза адипокинов является жировая ткань, во время беременности плацента тоже участвует в синтезе адипокинов, таких как адипонектин, лептин, резистентин и висфатин, которые участвуют в регуляции материнского обмена в условиях беременности и в процессе лактации [23, 48, 50, 52]. По данным большинства исследований, уровни экспрессии плацентой адипонектина и его рецепторов по-разному модулируются различными цитокинами, такими как TNFα, интерферон-гамма (IFN-γ), интерлейкин 6 (IL-6) [24, 30, 31]. Имеются данные о том, что адипонектин модулирует инвазивность трофобластов и передачу питательных веществ плоду [29]. Хотя встречаются противоположные исследования, в ходе которых адипонектин в плацентарных тканях не был обнаружен [26, 32]. Известно также, что у беременных женщин с нормальным индексом массы тела (ИМТ) концентрации адипонектина на всем протяжении беременности выше, чем у женщин с ожирением. Важно отметить, что изменение уровня адипокинов было выявлено в пуповинной крови, что указывает на их активную роль в развитии и метаболизме плода [24, 33, 41]. В настоящее время хорошо известно, что адипонектин и лептин являются основными адипокинами, участвующими в регуляции чувствительности к инсулину во время беременности, в то время как роль других адипокинов все еще обсуждается [25–28, 49, 53]. Эти наблюдения убедительно свидетельствуют о том, что, вмешиваясь в плаценту и эндометрий, адипокины могут создать благоприятную среду для имплантации эмбриона и играют ключевую роль в метаболизме плода и матери, оказываясь на границе между матерью, плацентой и плодом.

АДИПОНЕКТИН И ЕГО СВЯЗЬ С РОСТОМ ПЛОДА

Было высказано предположение, что интенсивный рост плода у матерей с ожирением

может быть связан с низкими концентрациями адипонектина у матери [6, 34, 35, 38].

Эксперименты *in vivo* показали, что хроническая инфузия адипонектина беременным мышам ассоциировалась с подавлением регуляции транспортеров плацентарных аминокислот и привела к снижению массы тела плода на 19% [34]. Используя мышиную модель ожирения во время беременности, I.L. Aye и соавт. подтвердили, что увеличение концентрации адипонектина у матери предотвращает избыточный рост плода путем ингибирования плацентарного инсулина, что приводит к нормализации переноса питательных плацентарных веществ [35]. Также в проведенных исследованиях у беременных крыс адипонектин снижал экспрессию транспортера глюкозы GLUT3, липопротеинлипазы и транспортных жирных кислот в плаценте [36, 47]. Тот же результат был получен в трофобластах человека. Адипонектин ингибирует экспрессию транспортеров аминокислот в плаценте человека. Он также подавляет биогенез митохондрий и играет проапоптотическую роль через активность каспазы, что указывает на роль адипокина в регуляции роста плода [37]. Влияние адипонектина на метаболизм глюкозы основывается на его воздействии на рецепторы адипонектина 1-го и 2-го типов. По данным исследований на животных, блокирование рецепторов адипонектина 1-го типа вызывает подавление адипонектинзависимой активации АМФ-протеинкиназы, что приводит к повышению продукции глюкозы и прогрессированию инсулинорезистентности, а блокирование рецепторов адипонектина 2-го типа ведет к подавлению сигнального пути рецептора, активируемого пролифератом пероксисом-α (ППАР-α), что приводит к развитию инсулинорезистентности. Положительная корреляция уровня адипонектина с чувствительностью к инсулину подтверждена во многих исследованиях как на животных моделях, так и на людях. Таким образом, при снижении уровня адипонектина в крови матери повышается трансплацентарная проницаемость для питательных веществ к плоду через плаценту [34, 35, 37, 39, 40]. Снижение уровня адипонектина способствует снижению чувствительности к инсулину и распределению питательных веществ от материнского к плодовому кровообращению, что приводит к значительному увеличению массы плода и рождению детей, больших для гестационного возраста [40, 41]. Следовательно, адипонектин функционирует как эндокринная связь между материнской жировой тканью и ростом плода, регулируя плацентарные функции [34]. Исходя из этих механизмов регулирования, низкий уровень адипонектина, наблюдаемый у женщин с ожирением и ГСД, способствует увеличению темпов роста плода, что может объяснить связь между ИМТ матери и массой тела ребенка при рождении [35, 40–42].

ГЕНДЕРНО-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ МАТЕРИНСКОГО АДИПОНЕКТИНА С МАССОЙ ТЕЛА ПЛОДА

Имеются исследования, подчеркивающие различия влияния концентраций адипонектина в зависимости от пола будущего ребенка. Известно, что половой диморфизм возникает во время развития плода [17, 43, 44]. Согласно результатам исследования, могут существовать различия в механизмах, связанных с развитием массы жира новорожденных мальчиков и девочек. В животных моделях, изучающих влияние диеты матери с высоким содержанием жиров/холестерина во время беременности, больше пострадали кролики мужского пола, чем особи женского [45, 46]. Опираясь на результаты данных исследований, можно предположить, что новорожденные мужского пола потенциально более подвержены влиянию материнского ожирения, чем новорожденные женского пола, хотя необходимы дальнейшие исследования для изучения возможной причинно-следственной связи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на многочисленные клинические исследования в последнее десятилетие, сообщающие об обратной корреляционной зависимости уровня материнского адипонектина и массы тела плода при рождении, основные механизмы остаются в значительной степени неизвестными. Роль адипонектина в регуляции плацентарной функции представляет собой новый физиологический механизм, с помощью которого эндокринные функции материнской жировой ткани влияют на рост плода. В настоящее время необходимо дальнейшее изучение роли адипонектина во взаимодействии между матерью, плацентой и плодом, а также выявление возможных гендерно-специфических взаимосвязей между материнским ожирением и массой тела плода.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, про-

ведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Автомонова Т.С., Алешина Е.И., Афончикова О.Л. и др. Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. СПб.: СпецЛит; 2019.
2. Барановский А.Ю., Ворохобина Н.В., Белоногов Л.И. и др. Ожирение (клинические очерки). СПб.: Диалект; 2007.
3. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и мета-анализ научных публикаций за 15-летний период). Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(2): 126–35. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135.
4. Колтунцева И.В., Баирова С.В., Сахно Л.В. Ожирение у детей. Как избежать избыточных проблем. Children's Medicine of the North-West. 2021; 9(3): 90–1.
5. Новикова В.П., Петренко Ю.В., Иванов Д.О. и др. Цитокиновый статус новорожденных детей, матери которых страдают ожирением. Вопросы детской диетологии. 2021; 19(4): 76–80.
6. Петренко Ю.В., Герасимова К.С., Новикова В.П. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина. Педиатр. 2019; 10(2): 83–7. DOI: 10.17816/PED10283-87.
7. Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Мартягина М.А. и др. Инсулиноподобный фактор роста и его динамика у детей первого года жизни, рожденных от матерей с ожирением Педиатр. 2019; 10(1): 13–20.
8. Петренко Ю.В., Новикова В.П., Полунина А.В. Ожирение у матери и здоровье детей разного возраста. Педиатр. 2018; 9(3): 24–7. DOI:10.17816/PED9324-27.
9. Петренко Ю.В., Прокопьева Н.Э., Иванов Д.О. и др. К вопросу о фетальном программировании ожирения у детей Forcipe. 2022; 5(S2): 399–400.
10. Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б., Петренко Ю.В., Новикова В.П. Материнское ожирение и система «мать-плацента-плод»: доказанные механизмы влияния. Children's Medicine of the North-West. 2021; 9(3): 31–9.
11. Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б., Новикова В.П., Хавкин А.И. Плацента как орган-мишень материнского ожирения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(5): 93–9. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-5-93-99.
12. Тайц А.Н., Воробцова И.Н., Курдынко Л.В. и др. Патофизиологические аспекты формирования инсулинорезистентности у женщин с синдромом поликистозных яичников. Медицина: теория и практика. 2018; 3(2): 19–25.
13. Тыртова Л.В., Паршина Н.В., Скобелева К.В. Генетические и эпигенетические аспекты ожирения и метаболического синдрома, возможности профилактики в детском возрасте. Педиатр. 2013; 4(2): 3–11. DOI: 10.17816/PED423-11.
14. Успенский Ю.П., Иванов С.В., Майорова О.В. и др. Воспалительные заболевания кишечника и ожирение. Университетский терапевтический вестник. 2020; 2(1): 71–2.
15. Хавкин А.И., Колосова А.Д., Новикова В.П. Биологическая роль и клиническое значение лептина в педиатрии. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(4): 69–74. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-69-74.
16. Allbrand M., Eklund D., Cao Y. et al. Gene expression of leptin, leptin receptor isoforms and inflammatory cytokines in placentas of obese women — Associations to birth weight and fetal sex. Placenta. 2022; 117: 64–71. DOI: 10.1016/j.placenta.2021.10.002.
17. Al-Gubory K.H., Garrel C. Sex-specific divergence of antioxidant pathways in fetal brain, liver, and skeletal muscles. Free Radic. Res. 2016; 50: 366–73. DOI: 10.3109/10715762.2015.1130224.
18. Andersson-Hall U., de Maré H., Askeli F. et al. Physical activity during pregnancy and association with changes in fat mass and adipokines in women of normal-weight or with obesity. Sci Rep. 2021; 11(1): 12549. DOI: 10.1038/s41598-021-91980-z.
19. Andersson-Hall U.K., Pivodic A., de Maré H.K. et al. Infant body composition relationship to maternal adipokines and fat mass: the PONCH study. Pediatr Res. 2021; 89(7): 1756–64. DOI: 10.1038/s41390-020-01115-9.
20. Arroyo-Jousse V., Jaramillo A., Castaño-Moreno E. et al. Adipokines underlie the early origins of obesity and associated metabolic comorbidities in the off-

spring of women with pregestational obesity. Biochim-Biophys Acta Mol Basis Dis. 2020; 1866(2): 165558. DOI: 10.1016/j.bbadis.2019.165558.
21. Aye I.L., Rosario F.J., Powell T.L., Jansson T. Adiponectin supplementation in pregnant mice prevents the adverse effects of maternal obesity on placental function and fetal growth. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2015; 112: 12858–63. DOI: 10.1073/pnas.1515484112.
22. Bawah A.T., Seini M.M., Abaka-Yawason A. et al. Leptin, resistin and visfatin as useful predictors of gestational diabetes mellitus. Lipids Health Dis. 2019; 18: 221.
23. Castro N.P., Euclydes V.V., Simões F.A. et al. The Relationship between Maternal Plasma Leptin and Adiponectin Concentrations and Newborn Adiposity. Nutrients. 2017; 9(3): 182. DOI: 10.3390/nu9030182.
24. De Gennaro G., Palla G., Battini L. et al. The role of adipokines in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus. GynecolEndocrinol. 2019; 35(9): 737–51. DOI: 10.1080/09513590.2019.1597346.
25. D'Ippolito S., Tersigni C., Scambia G., Di Simone N. Adipokines, an adipose tissue and placental product with biological functions during pregnancy. Biofactors. 2018; 38: 14.
26. Dutheil F., Gordon B.A., Naughton G. et al. Cardiovascular risk of adipokines: a review. J Int Med Res. 2018; 46: 2082–95.
27. Estienne A., Bongrani A., Reverchon M. et al. Involvement of Novel Adipokines, Chemerin, Visfatin, Resistin and Apelin in Reproductive Functions in Normal and Pathological Conditions in Humans and Animal Models. Int J Mol Sci. 2019; 20(18): 4431. DOI: 10.3390/ijms20184431.
28. Firsova L.A., Shogiradze L.D., Evdokimova N.V. et al. Hormonal and cytokine status in adolescent girls with obesity. University Therapeutic Journal. 2022; 4(S): 137.
29. Francis E.C., Dabelea D., Shankar K., Perng W. Maternal diet quality during pregnancy is associated with biomarkers of metabolic risk among male offspring. Diabetologia. 2021; 64(11): 2478–90. DOI: 10.1007/s00125-021-05533-0.
30. Francis E.C., Li M., Hinkle S.N. et al. Adipokines in early and mid-pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes: a longitudinal study in a multiracial cohort. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020; 8(1): e001333. DOI: 10.1136/bmjdrc-2020-001333.
31. Gázquez A., Rodríguez F., Sánchez-Campillo M. et al. Adiponectin agonist treatment in diabetic pregnant rats. J Endocrinol. 2021; 251(1): 1–13. DOI: 10.1530/JOE-20-0617.
32. Gritsinskaya V., Novikova V. Obesity in children in the regions of Russia. Russian Pediatric Journal. 2021; 2(3): 39.
33. Guelfi K.J., Ong M.J., Li S. et al. Maternal circulating adipokine profile and insulin resistance in women at high risk of developing gestational diabetes mellitus. Metabolism. 2017; 75: 54–60. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.08.003.
34. Gutaj P., Sibiak R., Jankowski M. et al. The Role of the Adipokines in the Most Common Gestational Complications. Int J Mol Sci. 2020; 21(24): 9408. DOI: 10.3390/ijms21249408.
35. Jafari-Gharabaghlou D., Vaghari-Tabari M., Oghbaei H. et al. Role of adipokines in embryo implantation. Endocr Connect. 2021; 10(11): R267–78. DOI: 10.1530/EC-21-0288.
36. Hinkle S.N., Rawal S., Liu D. et al. Maternal adipokines longitudinally measured across pregnancy and their associations with neonatal size, length, and adiposity. Int J Obes (Lond). 2019; 43(7): 1422–34. DOI: 10.1038/s41366-018-0255-2.
37. Jayabalan N., Nair S., Nuzhat Z. et al. Cross talk between adipose tissue and placenta in obese and gestational diabetes mellitus pregnancies via exosomes. Front Endocrinol (Lausanne) 2017; 8: 239.
38. Kampmann U., Knorr S., Fuglsang J., Ovesen P. Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. J Diabetes Res. 2019; 2019: 5320156. DOI: 10.1155/2019/5320156.
39. Kelly A.C., Powell T.L., Jansson T. Placental function in maternal obesity. ClinSci (Lond). 2020; 134(8): 961–84. DOI: 10.1042/CS20190266. PMID: 32313958; PMCID: PMC8820171.
40. Khant Aung Z., Grattan D.R., Ladyman S.R. Pregnancy-induced adaptation of central sensitivity to leptin and insulin. Mol Cell Endocrinol. 2020; 516: 110933. DOI: 10.1016/j.mce.2020.110933.
41. Liu L., Shi Z., Ji X. et al. Adipokines, adiposity, and atherosclerosis. Cell Mol Life Sci. 2022; 79(5): 272. DOI: 10.1007/s00018-022-04286-2.
42. Magalhães ESDS., Méio MDBB., Peixoto-Filho F.M. et al. Pregnancy-induced hypertension, preterm birth, and cord blood adipokine levels. Eur J Pediatr. 2020; 179(8): 1239–46. DOI: 10.1007/s00431-020-03586-8.
43. Mazurek D., Bronkowska M. Maternal Anthropometric Factors and Circulating Adipokines as Predictors of Birth Weight and Length. Int J Environ Res Public Health. 2020; 17(13): 4799. DOI: 10.3390/ijerph17134799.
44. Mierzyński R., Poniedziałek-Czajkowska E., Dłuski D., Leszczyńska-Gorzelak B. The role of new adipokines in gestationaldiabetes mellitus pathogenesis. Ginekol Pol. 2018; 89(4): 221–26. DOI: 10.5603/GP.a2018.0038.
45. Moyce Gruber B.L., Cole L.K., Xiang B. et al. Adiponectin deficiency induces hepatic steatosis during pregnancy and gestational diabetes in mice. Diabetologia. 2022; 65(4): 733–47. DOI: 10.1007/s00125-021-05649-3.
46. Parrettini S., Cavallo M., Gaggia F. et al. Adipokines: A Rainbow of Proteins with Metabolic and Endocrine

Functions. Protein Pept Lett. 2020; 27(12): 1204–30. DOI: 10.2174/0929866527666200505214555.
47. Pheiffer C., Dias S., Jack B. et al. Adiponectin as a Potential Biomarker for Pregnancy Disorders. Int J Mol Sci. 2021; 22(3): 1326. DOI: 10.3390/ijms22031326.
48. Plows J.F., Stanley J.L., Baker P.N. et al. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. Int J Mol Sci. 2018; 19: 3342.
49. Poniedziałek-Czajkowska E., Mierzyński R., Dłuski D., Leszczyńska-Gorzelak B. Adipokines and endothelium dysfunction markers in pregnant women with gestational hypertension. Int J Hypertens. 2019; 2019: 7541846.
50. Ruszała M., Niebrzydowska M., Pilszyk A. et al. Novel Biomolecules in the Pathogenesis of Gestational Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 2021; 22(21): 11578. DOI: 10.3390/ijms222111578.
51. Saucedo R., Valencia J., Moreno-González L.E. et al. Maternal serum adipokines and inflammatory markers at late gestation and newborn weight in mothers with and without gestational diabetes mellitus. Ginekol Pol. 2021. DOI: 10.5603/GP.a2021.0083.
52. Sibiak R., Ozegowska K., Wender-Ozegowska E. et al. Fetomaternal Expression of Glucose Transporters (GLUTs)-Biochemical, Cellular and Clinical Aspects. Nutrients. 2022; 14(10): 2025. DOI: 10.3390/nu14102025.
53. Šimják P., Anderlová K., Cinkajzlová A. et al. The possible role of endocrine dysfunction of adipose tissue in gestational diabetes mellitus. Minerva Endocrinol. 2020; 45(3): 228–42. DOI: 10.23736/S0391-1977.20.03192-2.
54. Solis Paredes J.M., Perichart Perera O., Montoya Estrada A. et al. Gestational Weight Gain Influences the Adipokine-Oxidative Stress Association during Pregnancy. Obes Facts. 2021; 14(6): 604–12. DOI: 10.1159/000518639.
55. Tan K., Tint M.T., Michael N. et al. Determinants of cord blood adipokines and association with neonatal abdominal adipose tissue distribution. Int J Obes (Lond). 2022; 46(3): 637–45. DOI: 10.1038/s41366-021-00975-3.
56. Tarrade A., Rousseau-Ralliard D., Aubrière M.-C. et al. Sexual dimorphism of the feto-placental phenotype in response to a high fat and control maternal diets in a rabbit model. PLoS One. 2013; 8: e83458. DOI: 10.1371/journal.pone.0083458.
57. Tsiotra P.C., Halvatsiotis P., Patsouras K. et al. Circulating adipokines and mRNA expression in adipose tissue and the placenta in women with gestational diabetes mellitus. Peptides. 2018; 101: 157–66. DOI: 10.1016/j.peptides.2018.01.005.

REFERENCES

1. Avtomonova T.S., Aleshina Ye.I., Afonchikova O.L. i dr. Mul'tidistsiplinarnyye problemy ozhireniya u detey. [Multidisciplinary problems of obesity in children]. Sankt-Peterburg: SpetsLit Publ.; 2019. (in Russian).
2. Baranovskij A.Yu., Vorohobina N.V., Belonogov L.I. i dr. Ozhirenie (klinicheskie ocherki). [Obesity (clinical essays)]. Sankt-Peterburg: Dialekt Publ., 2007. (in Russian).
3. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P., Khavkin A.I. K voprosu ob epidemiologii ozhireniya u detey i podrostkov (sistematicheskiy obzor i meta-analiz nauchnykh publikatsiy za 15-letniy period). [On the issue of the epidemiology of obesity in children and adolescents (a systematic review and meta-analysis of scientific publications over a 15-year period)] Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2022; 17(2): 126–35. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135. (in Russian).
4. Koltunceva I.V., Bairova S.V., Sahno L.V. Ozhirenie u detej. Kak izbezhat' izbytochnyh problem. [Obesity in children. How to avoid redundant problems]. Children's Medicine of the North-West. 2021; 9(3): 90–1. (in Russian).
5. Novikova V.P., Petrenko Yu.V., Ivanov D.O. i dr. Tsitokinovyy status novorozhdennykh detey, materi kotorykh stradayut ozhireniyem. [Cytokine status of newborns whose mothers are obese Issues of pediatric dietology]. Voprosy detskoy diyetologii. 2021; 19(4): 76–80. (in Russian).
6. Petrenko Yu.V., Gerasimova K.S., Novikova V.P. Biologicheskaya i patofiziologicheskaya znachimost' adiponektina. [Biological and pathophysiological significance of adiponectin]. Pediatr. 2019; 10(2): 83–7. DOI: 10.17816/PED10283-87. (in Russian).
7. Petrenko Yu.V., Ivanov D.O., Martyagina M.A. i dr. Insulinopodobnyy faktor rosta i yego dinamika u detey pervogo goda zhizni, rozhdennykh ot materey s ozhireniyem. [Insulin-like growth factor and its dynamics in children of the first year of life born to mothers with obesity]. Pediatr. 2019; 10(1): 13–20. (in Russian).
8. Petrenko Yu.V., Novikova V.P., Polunina A.V. Ozhireniye u materi i zdorov'ye detey raznogo vozrasta. [Obesity in mothers and health of children of different ages] Pediatr. 2018; 9(3): 24–7. DOI: 10.17816/PED9324-27. (in Russian).
9. Petrenko Yu.V., Prokop'yeva N.E., Ivanov D.O. i dr. K voprosu o fetal'nom programmirovanii ozhireniya u detey. [On the issue of fetal programming of obesity in children]. Forcipe. 2022; 5(S2): 399–400. (in Russian).
10. Smirnova N.N., Kupriyenko N.B., Petrenko Yu.V., Novikova V.P. Materinskoye ozhireniye i sistema “mat’–platsenta–plod”: dokazannyye mekhanizmy vliyaniya. [Maternal obesity and the “mother-placenta-fetus” system: proven mechanisms of influence] Children's Medicine of the North-West. 2021; 9(3): 31–9. (in Russian).
11. Smirnova N.N., Kupriyenko N.B., Novikova V.P., Khavkin A.I. Platsenta kak organ-mishen' materins-

kogo ozhireniya. [The placenta as a target organ for maternal obesity]. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2021; 20(5): 93–9. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-5-93-99. (in Russian).
12. Tayts A.N., Vorobtsova I.N., Kurdynko L.V. i dr. Patofiziologicheskiye aspekty formirovaniya insulinorezistentnosti u zhenshchin s sindromom polikistoznykh yaichnikov. [Pathophysiological aspects of the formation of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome]. Meditsina: teoriya i praktika. 2018; 3(2): 19–25. (in Russian).
13. Tyrtova L.V., Parshina N.V., Skobeleva K.V. Geneticheskiye i epigeneticheskiye aspekty ozhireniya i metabolicheskogo sindroma, vozmozhnosti profilaktiki v detskom vozraste. [Genetic and epigenetic aspects of obesity and metabolic syndrome, the possibility of prevention in childhood]. Pediatr. 2013; 4(2): 3–11. DOI: 10.17816/PED423-11. (in Russian).
14. Uspenskiy Yu.P., Ivanov S.V., Mayorova O.V. i dr. Vospalitel'nyye zabolevaniya kishechnika i ozhireniye. [Inflammatory bowel disease and obesity]. Universitetskiy terapevticheskiy vestnik. 2020; 2(1): 71–2. (in Russian).
15. Khavkin A.I., Kolosova A.D., Novikova V.P. Biologicheskaya rol' i klinicheskoye znacheniye leptina v pediatrii. [Biological role and clinical significance of leptin in pediatrics]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2020; 15(4): 69–74. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-69-74. (in Russian).
16. Allbrand M., Eklund D., Cao Y. et al. Gene expression of leptin, leptin receptor isoforms and inflammatory cytokines in placentas of obese women — Associations to birth weight and fetal sex. Placenta. 2022; 117: 64–71. DOI: 10.1016/j.placenta.2021.10.002.
17. Al-Gubory K.H., Garrel C. Sex-specific divergence of antioxidant pathways in fetal brain, liver, and skeletal muscles. Free Radic. Res. 2016; 50: 366–73. DOI: 10.3109/10715762.2015.1130224.
18. Andersson-Hall U., de Maré H., Askeli F. et al. Physical activity during pregnancy and association with changes in fat mass and adipokines in women of normal-weight or with obesity. Sci Rep. 2021; 11(1): 12549. DOI: 10.1038/s41598-021-91980-z.
19. Andersson-Hall U.K., Pivodic A., de Maré H.K. et al. Infant body composition relationship to maternal adipokines and fat mass: the PONCH study. Pediatr Res. 2021; 89(7): 1756–64. DOI: 10.1038/s41390-020-01115-9.
20. Arroyo-Jousse V., Jaramillo A., Castaño-Moreno E. et al. Adipokines underlie the early origins of obesity and associated metabolic comorbidities in the offspring of women with pregestational obesity. Biochim-Biophys Acta Mol Basis Dis. 2020; 1866(2): 165558. DOI: 10.1016/j.bbadis.2019.165558.
21. Aye I.L., Rosario F.J., Powell T.L., Jansson T. Adiponectin supplementation in pregnant mice prevents the adverse effects of maternal obesity on placental function and fetal growth. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2015; 112: 12858–63. DOI: 10.1073/pnas.1515484112.
22. Bawah A.T., Seini M.M., Abaka-Yawason A. et al. Leptin, resistin and visfatin as useful predictors of gestational diabetes mellitus. Lipids Health Dis. 2019; 18: 221.
23. Castro N.P., Euclydes V.V., Simões F.A. et al. The Relationship between Maternal Plasma Leptin and Adiponectin Concentrations and Newborn Adiposity. Nutrients. 2017; 9(3): 182. DOI: 10.3390/nu9030182.
24. De Gennaro G., Palla G., Battini L. et al. The role of adipokines in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus. GynecolEndocrinol. 2019; 35(9): 737–51. DOI: 10.1080/09513590.2019.1597346.
25. D'Ippolito S., Tersigni C., Scambia G., Di Simone N. Adipokines, an adipose tissue and placental product with biological functions during pregnancy. Biofactors. 2018; 38: 14.
26. Dutheil F., Gordon B.A., Naughton G. et al. Cardiovascular risk of adipokines: a review. J Int Med Res. 2018; 46: 2082–95.
27. Estienne A., Bongrani A., Reverchon M. et al. Involvement of Novel Adipokines, Chemerin, Visfatin, Resistin and Apelin in Reproductive Functions in Normal and Pathological Conditions in Humans and Animal Models. Int J Mol Sci. 2019; 20(18): 4431. DOI: 10.3390/ijms20184431.
28. Firsova L.A., Shogiradze L.D., Evdokimova N.V. et al. Hormonal and cytokine status in adolescent girls with obesity. University Therapeutic Journal. 2022; 4(S): 137.
29. Francis E.C., Dabelea D., Shankar K., Perng W. Maternal diet quality during pregnancy is associated with biomarkers of metabolic risk among male offspring. Diabetologia. 2021; 64(11): 2478–90. DOI: 10.1007/s00125-021-05533-0.
30. Francis E.C., Li M., Hinkle S.N. et al. Adipokines in early and mid-pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes: a longitudinal study in a multiracial cohort. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020; 8(1): e001333. DOI: 10.1136/bmjdrc-2020-001333.
31. Gázquez A., Rodríguez F., Sánchez-Campillo M. et al. Adiponectin agonist treatment in diabetic pregnant rats. J Endocrinol. 2021; 251(1): 1–13. DOI: 10.1530/JOE-20-0617.
32. Gritsinskaya V., Novikova V. Obesity in children in the regions of Russia. Russian Pediatric Journal. 2021; 2(3): 39.
33. Guelfi K.J., Ong M.J., Li S. et al. Maternal circulating adipokine profile and insulin resistance in women at high risk of developing gestational diabetes mellitus. Metabolism. 2017; 75: 54–60. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.08.003.
34. Gutaj P., Sibiak R., Jankowski M. et al. The Role of the Adipokines in the Most Common Gestational Complications. Int J Mol Sci. 2020; 21(24): 9408. DOI: 10.3390/ijms21249408.

35. Jafari-Gharabaghlou D., Vaghari-Tabari M., Oghbaei H. et al. Role of adipokines in embryo implantation. Endocr Connect. 2021; 10(11): R267–78. DOI: 10.1530/EC-21-0288.
36. Hinkle S.N., Rawal S., Liu D. et al. Maternal adipokines longitudinally measured across pregnancy and their associations with neonatal size, length, and adiposity. Int J Obes (Lond). 2019; 43(7): 1422–34. DOI: 10.1038/s41366-018-0255-2.
37. Jayabalan N., Nair S., Nuzhat Z. et al. Cross talk between adipose tissue and placenta in obese and gestational diabetes mellitus pregnancies via exosomes. Front Endocrinol (Lausanne) 2017; 8: 239.
38. Kampmann U., Knorr S., Fuglsang J., Ovesen P. Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. J Diabetes Res. 2019; 2019: 5320156. DOI: 10.1155/2019/5320156.
39. Kelly A.C., Powell T.L., Jansson T. Placental function in maternal obesity. ClinSci (Lond). 2020; 134(8): 961–84. DOI: 10.1042/CS20190266. PMID: 32313958; PMCID: PMC8820171.
40. Khant Aung Z., Grattan D.R., Ladyman S.R. Pregnancy-induced adaptation of central sensitivity to leptin and insulin. Mol Cell Endocrinol. 2020; 516: 110933. DOI: 10.1016/j.mce.2020.110933.
41. Liu L., Shi Z., Ji X. et al. Adipokines, adiposity, and atherosclerosis. Cell Mol Life Sci. 2022; 79(5): 272. DOI: 10.1007/s00018-022-04286-2.
42. Magalhães ESDS., Méio MDBB., Peixoto-Filho F.M. et al. Pregnancy-induced hypertension, preterm birth, and cord blood adipokine levels. Eur J Pediatr. 2020; 179(8): 1239–46. DOI: 10.1007/s00431-020-03586-8.
43. Mazurek D., Bronkowska M. Maternal Anthropometric Factors and Circulating Adipokines as Predictors of Birth Weight and Length. Int J Environ Res Public Health. 2020; 17(13): 4799. DOI: 10.3390/ijerph17134799.
44. Mierzyński R., Poniedziałek-Czajkowska E., Dłuski D., Leszczyńska-Gorzelak B. The role of new adipokines in gestationaldiabetes mellitus pathogenesis. Ginekol Pol. 2018; 89(4): 221–26. DOI: 10.5603/GP.a2018.0038.
45. Moyce Gruber B.L., Cole L.K., Xiang B. et al. Adiponectin deficiency induces hepatic steatosis during pregnancy and gestational diabetes in mice. Diabetologia. 2022; 65(4): 733–47. DOI: 10.1007/s00125-021-05649-3.
46. Parrettini S., Cavallo M., Gaggia F. et al. Adipokines: A Rainbow of Proteins with Metabolic and Endocrine Functions. Protein Pept Lett. 2020; 27(12): 1204–30. DOI: 10.2174/0929866527666200505214555.
47. Pheiffer C., Dias S., Jack B. et al. Adiponectin as a Potential Biomarker for Pregnancy Disorders. Int J Mol Sci. 2021; 22(3): 1326. DOI: 10.3390/ijms22031326.
48. Plows J.F., Stanley J.L., Baker P.N. et al. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. Int J Mol Sci. 2018; 19: 3342.
49. Poniedziałek-Czajkowska E., Mierzyński R., Dłuski D., Leszczyńska-Gorzelak B. Adipokines and endothelium dysfunction markers in pregnant women with gestational hypertension. Int J Hypertens. 2019; 2019: 7541846.
50. Ruszała M., Niebrzydowska M., Pilszyk A. et al. Novel Biomolecules in the Pathogenesis of Gestational Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 2021; 22(21): 11578. DOI: 10.3390/ijms222111578.
51. Saucedo R., Valencia J., Moreno-González L.E. et al. Maternal serum adipokines and inflammatory markers at late gestation and newborn weight in mothers with and without gestational diabetes mellitus. Ginekol Pol. 2021. DOI: 10.5603/GP.a2021.0083.
52. Sibiak R., Ozegowska K., Wender-Ozegowska E. et al. Fetomaternal Expression of Glucose Transporters (GLUTs)-Biochemical, Cellular and Clinical Aspects. Nutrients. 2022; 14(10): 2025. DOI: 10.3390/nu14102025.
53. Šimják P., Anderlová K., Cinkajzlová A. et al. The possible role of endocrine dysfunction of adipose tissue in gestational diabetes mellitus. Minerva Endocrinol. 2020; 45(3): 228–42. DOI: 10.23736/S0391-1977.20.03192-2.
54. Solis Paredes J.M., PerichartPerera O., Montoya Estrada A. et al. Gestational Weight Gain Influences the Adipokine-Oxidative Stress Association during Pregnancy. Obes Facts. 2021; 14(6): 604–12. DOI: 10.1159/000518639.
55. Tan K., Tint M.T., Michael N. et al. Determinants of cord blood adipokines and association with neonatal abdominal adipose tissue distribution. Int J Obes (Lond). 2022; 46(3): 637–45. DOI: 10.1038/s41366-021-00975-3.
56. Tarrade A., Rousseau-Ralliard D., Aubrière M.-C. et al. Sexual dimorphism of the feto-placental phenotype in response to a high fat and control maternal diets in a rabbit model. PLoS One. 2013; 8: e83458. DOI: 10.1371/journal.pone.0083458.
57. Tsiotra P.C., Halvatsiotis P., Patsouras K. et al. Circulating adipokines and mRNA expression in adipose tissue and the placenta in women with gestational diabetes mellitus. Peptides. 2018; 101: 157–66. DOI: 10.1016/j.peptides.2018.01.005.