

Значення гетерохроматину і поліморфних варіантів генів фолатного циклу у жінок з репродуктивними втратами

Алієва Тарана Джафар Кизи

Харківський спеціалізований медико-генетичний центр

У статті наведено дані обстеження жінок з репродуктивними втратами (РВ) в анамнезі, проведеного у межах медико-генетичного консультування, зважаючи на актуальність конкретизації генетичних чинників, які реально перебувають у причинному зв'язку з РВ, та уточнення клінічних ефектів епігенетичної мінливості.

Мета дослідження: уточнення значення змін гетерохроматину (хромосомного поліморфізму) і поліморфних варіантів генів ферментів фолатного циклу у жінок як можливих факторів ризику і патогенетичної першооснови РВ. **Матеріали та методи.** Обстежено дві групи жінок: I (основна) – 154 жінки з обтяженим щодо РВ акушерським анамнезом, і II (контрольна) – 32 практично здорові жінки з неускладненим репродуктивним анамнезом, які проходили прееконтцепційну профілактику перед плануванням вагітності. Вивчали генеалогічний анамнез, особливості стану внутрішніх і статевих органів. Спеціальні дослідження включали цитогенетичний аналіз, ідентифікацію поліморфізмів генів системи фолатного циклу метилентетрагідрофолатредуктази – MTHFR (C677T, A1298C, G1793A), метіонін синтази редуктази – MTRR (A66G).

Результати. У жінок з РВ в анамнезі у 36,4% виявлено хромосомний поліморфізм (екстремальні варіанти поліморфізмів хромосом, поліморфізм супутничних районів) на тлі різних алелів ризику поліморфних варіантів генів фолатного циклу; у 7,1% випадків у них виявлено поліморфізм супутничних районів 21-ї хромосоми. Зазначені генетичні особливості інтерпретуються як значущий чинник ризику РВ, як обґрунтування потреби у поглибленому цілеспрямованому медико-генетичному обстеженні. Поширеність у жінок з РВ в анамнезі недиференційованих форм сполучнотканинної і мезодермальної дисплазії, наявність доброякісних пухлин і передракових станів, а також серцево-судинної, психоневрологічної патології у родоводі дозволяє припустити патогенетичний зв'язок цих явищ, роль хромосомного поліморфізму і поліморфних варіантів генів фолатного циклу як патогенетичної першооснови.

Заключення. Отримані дані щодо місця і ролі гетерохроматину і поліморфізмів генів фолатного циклу у походженні репродуктивних втрат мають стати обов'язковою опцією під час обстеження жінок у межах медико-генетичного консультування.

Ключові слова: репродуктивні втрати, хромосомна нестабільність, фолатний цикл, гени, родовід.

У найбільш перспективній у світі моделі системи охорони здоров'я сьогодні пріоритетного значення набуває так зване *предиктивне генетичне тестування*, сутністю якого є доклінічна діагностика спадкової схильності людини до певних мультифакторних хвороб до появи їхніх симптомів. Упровадження такого підходу в репродуктивній медицині

відкриває шлях до виявлення ролі генетичних чинників при різних формах порушення дітородної функції у подружній парі – від безплідності до перинатальних втрат. Як стало відомо, генетичний компонент репродуктивних втрат (РВ) включає не тільки ефект генних і хромосомних мутацій, пов'язаних зі зміною безпосередньо спадкового матеріалу, а й перебуває під впливом епігенетичної регуляції активності генів.

Не викликає сумніву, що найбільш відповідальним і навіть визначальним етапом онтогенезу людини є перинатальний період, і саме із забезпеченням його неускладненого перебігу пов'язані очікування покращення демографічного потенціалу популяції, показників народжуваності, якості здоров'я майбутнього покоління. Проте на теперішньому етапі для впровадження предиктивної стратегії в репродуктивну медицину необхідно поглиблення існуючих уявлень щодо місця і ролі конкретних генетичних чинників, які реально перебувають в причинному зв'язку з РВ, розуміння клінічних ефектів епігенетичної мінливості на ранніх етапах онтогенезу.

Мета дослідження: уточнення значення змін гетерохроматину (хромосомного поліморфізму) і поліморфних варіантів генів ферментів фолатного циклу у жінок як можливих факторів ризику і патогенетичної першооснови РВ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У ході суцільного обстеження сімей, які звернулися у Харківський спеціалізований медико-генетичний центр щодо планування потомства, було сформовано основну групу жінок (група I – 154 спостереження з обтяженим щодо РВ акушерським анамнезом) і групу контролю (група II – 32 практично здорові жінки з неускладненим репродуктивним анамнезом, які проходили прееконтцепційну профілактику перед плануванням теперішньої вагітності).

Критеріями виключення були інфекційний фактор з яскравими ознаками первинного внутрішньоматкового інфікування; вроджені аномалії матки; багатоплідна вагітність; екстрагенітальна патологія у стадії декомпенсації.

За результатами цитогенетичного обстеження жінки основної групи були розподілені на дві підгрупи: I.1 (56 осіб – пробанди з наявністю аномальних варіантів каріотипу) і I.2 (98 жінок з нормальним каріотипом 46 XX за 1–2% хромосомної нестабільності).

Усім жінкам в рамках медико-генетичного консультування, за поінформованою згодою, проводили детальне оцінювання фенотипу, аналіз родоводу для забезпечення клініко-генеалогічного й синдромологічного аналізу, виконували цитогенетичне, молекулярне та біохімічне дослідження, комплексне ультразвукове обстеження (на апаратах «Aloka SSD-260» і «Aloka SSD-630») з оцінюванням внутрішніх статевих органів, органів сечовивідної системи, травного тракту, серцево-судинної системи.

У ході загальноклінічного обстеження жінок на підставі

стандартизованої оцінки клінічних, морфологічних, антропометричних характеристик, окремий акцент робили на ідентифікацію малих аномалій розвитку.

Під час вивчення генеалогічного анамнезу особливу увагу приділяли наявності порушень репродуктивної функції, вроджених аномалій, РВ, серцево-судинних, неврологічних, онкологічних захворювань у родичів I–III ступеня споріднення.

Цитогенетичне дослідження проводили методом культивування лімфоцитів периферійної крові *in vitro* з приготуванням препаратів метафазних хромосом із застосуванням диференціального забарвлення (*G-* і *C-*методом), аналізу каріотипу (світлова мікроскопія). Хромосомні аберації вважали за хороші, у добре забарвлених метафазних пластинках, у кожного пацієнта аналізували 100 метафаз. Допускали аналіз клітин з числом від 44 до 47 хромосом.

Препарати метафазних хромосом аналізували за допомогою комп'ютерних діагностичних систем аналіз-зображення CIRE5 з програмним забезпеченням Chromovidas і Metasystem з програмним забезпеченням ICAROS виробництва фірми Carl Zeiss (Німеччина). Для характеристики хромосомної нестабільності у кожному зразку визначали кількість клітин з хромосомними аберациями хроматидного типу (однохроматидні розриви та делеції) і хромосомного типу (асиметричні фрагменти, кільцеві хромосоми, міжхромосомні перебудови). Носійство екстремальних варіантів *C-*поліморфізму виявляли на основі 5-бальної системи. За малі хромосомні аномалії (МХА) вважали порушення хромосомного набору, не пов'язані з формуванням аномально-го фенотипу: факти реєстрації підвищеної хромосомної нестабільності (більше 4% метафазних пластинок з аберациями), екстремальних варіантів *C-*поліморфізму (збільшення лінійних розмірів гетерохроматинових районів хромосом 1, 9, 16 і супутничних ниток акроцентричних хромосом груп D і G, наявність окресленого типу структурних хромосомних перебудов – перичентричних інверсій, збалансованих транслокацій).

Молекулярне дослідження включало ідентифікацію поліморфізмів генів системи фолатного циклу метилентетрагідрофолатредуктази *MTHFR* (*C677T*, *A1298C*, *G1793A*); метионін синтази редуктази *MTRR* (*A66G*) [1–4], і проводили його в три етапи:

1. Виділення ДНК зі зразків крові з використанням реактиву «ДНК-експрес-кров» (ТОВ НПП «Літех»), швидкісної центрифуги Minispin «Eppendorf», термостата сухоповітряного SN-100 Biosan, мікроцентрифуги-вортекс СУ-1500.

2. Реакція ампліфікації (тест-системи *MTHFR C677T*, *MTRR A66G* НПП «Літех», ампліфікатор Gene Amp PCR system 2400, Stratagene MX3005P).

3. Детекція результатів за допомогою електрофорезу у 3% агарозному гелі (джерело струму Ельф-8У; трансільюмінатор УФС-2).

Статистичне оброблення отриманих даних проводили з використанням методів варіаційної статистики, обчислювання критеріїв Манна–Уїтні, Фішера, комп'ютерних програм SPSS і STATISTICA для Windows.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

РВ в анамнезі у пацієнток основної групи були представлені такими нозологіями: мимовільний аборт, завмерла вагітність, антенатальна загибель плода, рання неонатальна смерть, позаматкова вагітність, а також множинні вади розвитку, не сумісні із життям. У структурі РВ пацієнток I групи найбільшу питому вагу мали мимовільні викидні: один (23 випадки – 14,94%), два і більше (19 випадків – 12,34%), за варіантом завмерлої вагітності (41 випадок – 26,62%). У

більш ніж кожній четвертій (43 випадки – 27,92%) – декілька РВ у різних комбінаціях.

Слід відзначити, що за віком жінки, які увійшли до I групи (29,9±3,11 року), не відрізнялися від жінок у II групі (28,6±2,19 року).

За результатами цитогенетичного обстеження жінок I групи у 56 з них (36,4%) були виявлені різні структурні зміни хромосом, а у 98 (63,6%) – каріотип був у межах норми (46 XX, 1–2% хромосомної нестабільності). В усіх пацієнток II групи каріотип був без відхилень: 46 XX, 1–2% хромосомної нестабільності.

Розгляд МХА дозволив встановити у I групі у 3,9% випадків носійство екстремальних варіантів *C-*поліморфізму – збільшення лінійних розмірів гетерохроматинових районів хромосом 1 і 16; у 18,8% – поліморфізм супутничних районів хромосом 13, 14, 15, 17, 21, 22; в 1,9% – збільшений розмір центрамірного гетерохроматину у хромосомі 15; у поодиноких випадках – збільшення лінійних розмірів гетерохроматинових районів хромосоми 9 і поєднання поліморфізму гетерохроматинових районів 9-ї хромосоми і поліморфізму супутничних районів 15-ї хромосоми. Отже, більш ніж у третині жінок з РВ в анамнезі (сумарний відсоток 36,4%) мають місце МХА – екстремальні варіанти поліморфізму хромосом і поліморфізму супутничних районів, причому у 7,1% випадків визначається поліморфізм супутничних районів 21-ї хромосоми. Отримані дані узгоджуються з думкою про те, що ампліфікація багатоповторюваних послідовностей ДНК, що відбувається у період раннього ембріогенезу і створює великі блоки гетерохроматину, зумовлена необхідністю забезпечення клітин, які діляться, деякими життєво важливими генами, включеними у гетерохроматинові райони [5, 6]. Екстремальні ж варіанти можуть, вочевидь, прямо впливати на функціонування генів, активних в ембріогенезі, а в деяких випадках – спричиняти формування множинних вад розвитку. Отже, пацієнтки з МХА мають бути виокремлені у групу підвищеного акушерського та генетичного ризику.

У I групі виявлено чималу питому вагу пацієнток з хромосомною нестабільністю. Так, збільшення кількості аберантних клітин виявлено у 7 (4,5%) пацієнток, при цьому були зафіксовані аберації як хромосомного типу (транслокації, кільцеві хромосоми, дигентрики), так і хроматидного типу (одиначні та парні фрагменти, хроматидно-хроматидні обміни), з максимальною кількістю аберантних клітин 4% у 2 (1,3%) пацієнток і 3% – у 5 (3,2%). Як відомо, хромосомна нестабільність призводить до дерегуляції генної експресії і до порушення клітинної фізіології, припинення росту й загибелі клітини або її бластотрансформації. Привертає увагу, що випадки хромосомної нестабільності у жінок співпадали з інформацією у їхньому родоводі про схильність до ракових захворювань, синдромальних форм розумової відсталості, що можна розцінювати як результат впливу таких чинників, як мутації генів, які детермінують процеси репарації ДНК і рухливість мобільних генетичних елементів, незбалансованість геному.

Фенотип пацієнток I групи у 30,4% випадків відповідав синдрому недиференційованої сполучнотканинної дисплазії і у 17,9% – мезодермальної дисплазії. У II групі частота відповідних синдромів була майже в 1,6 рази нижчою (18,8% і 12,5% відповідно).

Жінки I групи відрізнялися від жінок II групи значно вищою частотою виявлення доброякісних пухлин (лейоміома матки, фіброаденома грудної залози). У 12,5% пацієнток I.1 і 14,3% I.2 підгрупи виявляли ерозію шийки матки, мастопатію, ендометріоз, які з певною ймовірністю розглядаються як чинники ризику розвитку злоякісних новоутворень. У

контрольній групі зазначені стани фіксували відповідно в поодиноких випадках.

З огляду на те, що у пацієток І.2 підгрупи доброякісні пухлини та передракові стани діагностували майже з однаковою частотою, як і у пацієток І.1 підгрупи, немає підстав вбачати зв'язку зазначених патологій з наявністю структурних змін хромосом і хромосомною нестабільністю. З певною долею вірогідності можна припустити, що в їхньому формуванні задіяний механізм гіпометилування.

На користь цього припущення свідчить те, що у жінок підгрупи І.2 частіше відзначали симптоми серцево-судинної патології, артеріальної гіпертензії, прояви варикозної хвороби і у 6,1% випадків навіть спадкову тромбофілію. У поодиноких випадках в цій підгрупі були діагностовані ішемічний інсульт, артеріовенозна мальформація головного мозку.

Припущення щодо спільності механізму формування неопластичних процесів і серцево-судинної патології у пацієток з РВ потребувало зіставлення молекулярних і генеалогічних особливостей пацієток І і II груп. Для цього були проаналізовані результати дослідження алелів ризику поліморфних варіантів генів *MTHFR C677T*, *MTRR A66G* методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції у пацієток обох груп.

Аналіз результатів молекулярного дослідження дозволив встановити, що у 92,9% спостережень І групи (143 жінки) виявлені поліморфізми *C677T MTHFR* і/або *A66G MTRR* у гомо- або гетерозиготному стані. У контролі (II група) такі поліморфізми фіксували у 84,4% (27 пацієток). У 25% пацієток (14 осіб) І.1 підгрупи і у 47,96% підгрупи ІІ.2 (47 жінок) знайдені компаунди *MTHFR / MTRR*, що відрізняє контингент жінок з РВ від контрольної групи, де частота компаундів становила 21,8% (7 пацієток). При цьому якщо поліморфізм *A66G MTRR* визначали у пацієток І.1 і ІІ.2 підгруп в однакових співвідношеннях (66,07% у І.1 і 69,39% у ІІ.2 підгрупах у порівнянні з 53,13% у II групі), то наявність поліморфізму *C677T MTHFR* дещо частіше виявляли у пацієток І.2 (69,39%) підгрупи, ніж І.1 (53,13%).

Отримані дані знайшли логічне відображення під час аналізу структури патології у родоводах обстежених пацієток. Насамперед привертає увагу 13,3% хромосомної патології у сімейному анамнезі пацієток І.2 підгрупи, у тому числі випадки ідентифікованої за допомогою інвазивних методів пренатальної діагностики поліплоїдії плода (у 8–8,1% пацієток), 2 випадки синдрому Дауна та 1 випадок синдрому Клайнфельтера. У пацієток І.1 підгрупи були відомості про 3 випадки структурних хромосомних порушень у плода за результатами біопсії хоріона при замерлій вагітності у родоводі.

Частота серцево-судинної і онкологічної патології у родоводах у підгрупі І.2 була вищою порівняно з підгрупою І.1 – відповідно 98% і 79,6% проти 46,4% і 42,9%. За частотою випадків нервово-психічної патології у родоводах обидві підгрупи не відрізнялися.

Серед нозологічних форм у родоводах пробандів І.2 підгрупи поширеними явищами були інфаркт міокарда, варикозна хвороба, рак шлунка, рак легень, рак грудної залози, інсульт, цукровий діабет, панкреатит.

Отже, з одного боку, отримано додаткові підтвердження зв'язку серцево-судинної, онкологічної патології у родоводах осіб з носійством поліморфізмів генів системи фолатного циклу. З іншого боку, є підстави зробити припущення, що зазначені факти разом з РВ (у широкому сенсі) перебувають у залежності від поліморфізмів генів системи фолатного циклу.

ВИСНОВКИ

Жінки з репродуктивними втратами (РВ) в анамнезі у 36,4% мають хромосомний поліморфізм (екстремальні

варіанти поліморфізмів хромосом, поліморфізм супутничних районів) на тлі різних алелів ризику поліморфних варіантів генів фолатного циклу; у 7,1% випадків у них виявляють поліморфізм супутничних районів 21-ї хромосоми. У клінічній практиці доцільно враховувати зазначені генетичні особливості як значущий чинник ризику РВ, а також як обґрунтування потреби у поглибленому цілеспрямованому медико-генетичному обстеженні.

Суттєвою особливістю жінок з РВ в анамнезі є поширеність у них недиференційованих форм спроручотканинної і мезодермальної дисплазії, наявність доброякісних пухлин і передракових станів, серцево-судинної, психоневрологічної патології у родоводі, що дозволяє припустити патогенетичний зв'язок цих явищ, роль хромосомного поліморфізму і поліморфних варіантів генів фолатного циклу як патогенетичної першооснови.

Отримані дані доцільно використовувати у межах медико-генетичного консультування, у системі превентивних заходів, спрямованих на запобігання РВ.

Значение гетерохроматина и полиморфных вариантов генов фолатного цикла у женщин с репродуктивными потерями Алиева Тарана Джафар Кизи

В статье представлены данные обследования женщин с репродуктивными потерями (РП) в анамнезе, проведенного в рамках медико-генетического консультирования, учитывающая актуальность конкретизации генетических факторов, которые реально находятся в причинной связи с РП, и уточнения клинических эффектов эпигенетической изменчивости.

Цель исследования: уточнение значения изменений у женщин гетерохроматина (хромосомного полиморфизма) и полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла как возможных факторов риска и патогенетической первоосновы РП.

Материалы и методы. Обследовано две группы женщин: I (основная) – 154 женщины с акушерским анамнезом, отягощенным РП, и II (контрольная) – 32 практически здоровые женщины с несложненным репродуктивным анамнезом, которые проходили пренатальную профилактику перед планированием беременности. Изучали генеалогический анамнез, особенности состояния внутренних и половых органов. Специальные исследования включали цитогенетический анализ, идентификацию полиморфизмов генов системы фолатного цикла метилентетрагидрофолатредуктазы – *MTHFR* (*C677T*, *A1298C*, *G1793A*), метионин синтазы редуктазы – *MTRR* (*A66G*).

Результаты. У женщин с РП в анамнезе в 36,4% выявлен хромосомный полиморфизм (экстремальные варианты полиморфизмов хромосом, полиморфизм спутничных районов) на фоне различных аллелей риска полиморфных вариантов генов фолатного цикла; в 7,1% случаев у них имеет место полиморфизм спутничных районов 21-й хромосомы. Указанные генетические особенности интерпретируются как значимый фактор риска РП, а также как обоснование потребности в углубленном целенаправленном медико-генетическом обследовании. Распространенность у женщин с РП в анамнезе недифференцированных форм соединительнотканной и мезодермальной дисплазии, наличие доброкачественных опухолей и предраковых состояний, а также сердечно-сосудистой, психоневрологической патологии в родословной позволяет предположить патогенетическую связь этих явлений, роль хромосомного полиморфизма и полиморфных вариантов генов фолатного цикла как общей патогенетической первоосновы.

Заключение. Полученные данные о месте и роли гетерохроматина и полиморфизмов генов фолатного цикла в происхождении РП свидетельствуют, что эти исследования должны стать обязательной опцией при ведении женщин в рамках медико-генетического консультирования.

Ключевые слова: репродуктивные потери, хромосомная нестабильность, фолатный цикл, гены, родословная.

Value heterochromatin and polymorphic variant gene folat cycle in women with miscarried and losses of pregnancy
Jafar Aliyev Taran Kyzy

The article presents data from surveys of women of losses of pregnancy (LP) in history, conducted within the medical genetic counseling, given the urgency of specifying genetic factors that actually are in causal connection with the LP specification clinical effects of epigenetic variability.

The objective: to clarify the meaning of the changes in women heterochromatin (chromosomal polymorphism) and polymorphic variants of genes folat cycle enzymes as potential risk factors and pathogenic primordial LP.

Patients and methods. The study involved two groups of women: I - 154 observations with complicated obstetric history in LP and II - 32 healthy women with uncomplicated reproductive history, held pre-conception planning to prevent pregnancy. Studied genealogical history, especially of internal organs, genitalia. Special studies included cytogenetic analysis, identification of gene polymorphisms system

folat cycle methylenetetrahydrofolate reductase [MTHFR] (C677T, A1298C, G1793A); methionine synthase reductase [MTRR] (A66G). **Results.** Women with a history of LP in 36.4% identified chromosome polymorphisms (SNPs extreme variants of chromosome polymorphism) on the background of various risk alleles of polymorphic variants of genes folat cycle; 7.1% of them is a polymorphism of the 21st chromosome. These genetic features are interpreted as a significant risk factor for LP as grounds for targeted in-depth medical and genetic examination. Prevalence among women with a history of PL undifferentiated forms connective tissue and mesoderm dysplasia, benign tumors and «precancerous» states, as well as the prevalence of cardiovascular and psycho-neurological disease in pedigree suggests pathogenetic link these phenomena, the role of chromosomal polymorphism and polymorphic variants of genes of pathogenic folat cycle as primordial.

Conclusion. The data on the place and role of heterochromatin and gene polymorphisms folat cycle in the origin LP should be mandatory option when examining women within the medical genetic counseling.

Key words: pregnancy, reproductive losses, chromosomal instability, folat cycle genes, ancestry.

Сведения об авторе

Алиева Тарана Джафар Кизи – Харьковский специализированный медико-генетический центр, 61022, г. Харьков, пр. Правды, 13; тел.: (057) 700-32-17

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Blom H.J. Genetic determinants of hyperhomocysteinaemia: the roles of cystathionine beta-synthase and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase / H.J. Blom // Eur. J. Pediatr. – 2008. – Vol. 159 (3). – P. 208–210.
2. A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene affects genomic DNA methylation through an interaction with folate status / S. Friso, S.W. Choi, D. Girelli, [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2012. – Vol. 99. – P. 5606–5611.
3. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for arterial and venous thrombotic disease / M. Cattaneo // Int. J. Clin. Lab. Res. – 2007. – Vol. 27. – P. 139–144.
4. Genetic polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and methionine synthase reductase (MTRR) in ethnic populations in Texas; a report of a novel MTHFR polymorphic site, G1793A / P.L. Rady, S. Szucs, J. Grady [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 2012. – Vol. 107. – P. 162–168.
5. Hendrich B. Human diseases with underlying defects in chromatin structure and modification / B. Hendrich, W. Bickmore // Hum. Mol. Genet. – 2011. – Vol. 10. – P. 2233–2242.
6. Mattei M. Heterochromatin, from Chromosome to Protein / M. Mattei, J. Luciani // E.C.A. Newsletter. – 2013. – Vol. 11. – P. 1–10.

Статья поступила в редакцию 08.11.16

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ВСЕ БОЛЬШЕ ДЕТЕЙ РОЖДАЮТСЯ С ПРОБЛЕМАМИ ИЗ-ЗА МИРОВОГО ОЖИРЕНИЯ

Эпидемия ожирения затрагивает большую часть западного мира. И она может привести к катастрофическим последствиям, повлияв на будущее поколение.

Как передает The New Daily, необходимо срочно разворачивать массовую борьбу с ожирением.

Дело в том, что ожирение у родителей повышает риск повреждений мозга, астмы, инсультов и

болезней сердца у их подросших детей. И это бесконечная цепочка - тучные родители наделяют детей болезнями и предрасположенностью к ожирению. А те, в свою очередь, передают проблемы своим детям.

Притом, согласно статистике, все больше матерей имеют лишний вес или открытое ожирение. И ожирение матери повышает риск мертворождения, вы-

сокого давления, диабета у нее самой или ребенка, да и грозит осложнениями во время родов. Для ребенка ожирение матери означает набор нейроэндокринных, метаболических, иммунных, воспалительных изменений, которые повлияют на гормональный уровень и подпитку питательными веществами.

med-expert.com.ua