

ДИСФУНКЦИЯ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ МАТЕРИНСКОМ ОЖИРЕНИИ — КЛЮЧЕВОЙ МЕХАНИЗМ ФЕТАЛЬНОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПЛОДА

Галагудза М. М.^{1,2}, Успенский Ю. П.^{2,3}, Фоминых Ю. А.^{1,3},
Бутко Д. Ю.³, Комар В. В.^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Галагудза Михаил Михайлович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
пр. Пархоменко, д. 15, Санкт-Петербург,
Россия, 194156.
E-mail: galagoudza@mail.ru

Статья поступила в редакцию 25.09.2024
и принята к печати 17.12.2024

Резюме

Плацента является важнейшим связующим звеном между организмом матери и плода и, следовательно, центральным органом, подлежащим изучению в контексте фетального программирования метаболического синдрома. Ожирение вызывает дисфункцию плаценты за счет различных механизмов, включая нарушение экспрессии генов-переносчиков жирных кислот, ферментов этерификации и депонирования липидов. Формирующаяся при этом липотоксичная среда за счет повышения уровня ряда провоспалительных маркеров как в материнской плазме, так и в плаценте, активации плацентарной передачи сигналов воспаления, а также усиления регуляции провоспалительных генов, определяет внутриплацентарные функциональные нарушения и программирует долгосрочные метаболические нарушения у плода. Наблюдаются нарушения в плацентарном транспорте аминокислот, а также митохондриальная дисфункция. Регистрируются данные о повышении уровня плацентарных активных форм кислорода (АФК), нитрозилировании белков, изменении концентрации цитокинов, усилении перекисного окисления липидов с последующей эндотелиальной дисфункцией плацентарной сосудистой сети. Результаты исследований по определению уровня гормонов как в тканях плаценты, так и в пуповинной крови плода у женщин с ожирением демонстрируют различные метаболические сдвиги. Особый интерес представляет рассмотрение полового диморфизма в контексте фетального программирования. Показано, что существует определенный каскад различий генетического, метаболического, воспалительного профиля в зависимости от пола плода. Эти изменения представляют собой механизмы, способствующие плацентарной дисфункции и программированию у плода ожирения и метаболических заболеваний, которые реализуются в более позднем возрасте. При этом многие аспекты дисфункции плаценты при ожирении у матери требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: воспаление, жирные кислоты, материнское ожирение, плацента, половой диморфизм, фетальное программирование

Для цитирования: Галагудза М.М., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. и др. Дисфункция плаценты при материнском ожирении — ключевой механизм фетального программирования метаболического синдрома у плода. Трансляционная медицина. 2025; 12(3): 268-282. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-3-268-282. EDN: OHMKMF

PLACENTAL DYSFUNCTION IN MATERNAL OBESITY IS A KEY MECHANISM OF FETAL PROGRAMMING OF METABOLIC SYNDROME

Mikhail M. Galagudza^{1,2}, Yuri P. Uspensky^{2,3}, Yulia A. Fominykh^{1,3}, Dmitry Yu. Butko³, Veronika V. Komar^{1,3}

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Michael M. Galagudza,
Almazov National Medical Research Centre,
Parhomenko ave., 15, Saint Petersburg,
Russia, 194156.
E-mail: galagoudza@mail.ru

Received 25 September 2024; accepted
17 December 2024

Abstract

The placenta is a critical link between the maternal and fetal bodies and is therefore a central organ to be studied in the context of fetal programming of the metabolic syndrome. Obesity causes placental dysfunction through various mechanisms, including impaired expression of fatty acid transporter genes, esterification enzymes and lipid deposition. The resulting lipotoxic environment, by increasing proinflammatory markers in maternal plasma and placenta, activating placental inflammatory signaling, and upregulating proinflammatory genes, determines intraplacental functional abnormalities and programs long-term metabolic disorders in the fetus. Abnormalities in placental amino acid transport and mitochondrial dysfunction are observed. Evidence of increased placental reactive oxygen species (ROS) levels, protein nitrosylation, altered cytokine concentrations, and increased lipid peroxidation with subsequent endothelial dysfunction of the placental vascular network is recorded. Studies on hormone levels in placental tissues and fetal cord blood in obese women demonstrate various metabolic shifts. Of particular interest is the consideration of sexual dimorphism in the context of fetal programming, showing a cascade of differences in the genetic, metabolic, and inflammatory profile depending on the sex of the fetus. These changes represent mechanisms contributing to placental dysfunction and programming of obesity and metabolic diseases in the fetus. However, many aspects of placental dysfunction in maternal obesity require further investigation.

Key words: fatty acids, fetal programming, inflammation, maternal obesity, placenta, sexual dimorphism

For citation: Galagudza MM, Uspensky YuP, Fominykh YuA, et al. Placental dysfunction in maternal obesity is a key mechanism of fetal programming of metabolic syndrome. Translational Medicine. 2025; 12(3): 268-282. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-3-268-282. EDN: OHMKMF

Список сокращений: АТФ — аденозинтрифосфат; АФК — активные формы кислорода; ВЖД — высокожировая диета; ГСД — гестационный сахарный диабет; ДГК — докозагексаеновая кислота; ДЦПНЖК — длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты; ИМТ — индекс массы тела; ЛПЛ — липопротеинлипаза; miP-210 — микроРНК-210; НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат; ПЛ — плацентарный лактоген; СД2 — сахарный диабет 2 типа; СЖК — свободные жирные кислоты; СОД — супероксиддисмутаза; СРБ — С-реактивный белок; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ТГЦ — триглицериды; МС — метаболический синдром; ХГЧ — хорионический гонадотропин человека; AAR — путь передачи сигнала аминокислотного ответа; ACC — ацетил-КоА-карбоксилаза; AMPK — протеинкиназа, активируемая аденозинмонофосфатом; ANGPTL4 — ангиопоэтин-подобный белок; ATF3 — циклический AMP-зависимый транскрипционный фактор; BM — базальная мембрана; c-Jun — протоонкоген; DGAT1 — диацилглицерол О-ацилтрансфераза 1; eIF2 α — 2-субъединицы альфа эукариотического фактора инициации трансляции; ERR- γ — эстроген-связанный гамма-рецептор; FABPpm — белок, связывающий жирные кислоты; FAE — этерификация жирных кислот; FAO — окисление жирных кислот; FAT — транслоказа жирных кислот; FATP 1–6 — семейство белков-транспортеров жирных кислот; GLUT — глюкозный транспортер; GSK-3 — гликогенсинтаза 3; IL-6, IL-8, IL-1 β — интерлейкин-6, -8, -1 β ; JNK — сигнальный путь янус-киназ; LAT3, LAT4 — изоформы системы L-транспортера аминокислот; MCP-1 — моноцитарный хемотаксический белок-1; mTORC1 — рапамициновый комплекс 1; MVM — межворсинчатое пространство; NF κ B — ядерный фактор «каппа-би»; NOX2 — НАДФН-оксидаза 2; OGT — трансфераза O-GlcNAc; p38-MAPK — P38 митоген-активируемые протеинкиназы; PGC-1 α — гамма-коактиватор 1-альфа рецептора, активируемый пролифератором пероксисом; PPAR- γ — рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма; RAGE — рецепторы конечных продуктов гликирования; RUBICON — белок домена RUN, взаимодействующий с Beclin1; SCD1 — стеарол-КоА-десатураза 1; SNAT1, SNAT2, SNAT4 — изоформы системы A транспорта аминокислот; ST — синцитиотрофобласт; STAT3 — сигнальный белок и активатор транскрипции; TAT1 — изоформа системы T-транспортера аминокислот; TLR4 — Toll-подобный рецептор 4; TNF α — фактор некроза опухоли α ; uMSC — мезенхимные стволовые клетки плода.

Введение

Метаболический синдром (МС) как проблема мирового здравоохранения на сегодняшний день достигает масштабов пандемии, особенно в развивающихся странах, объединяя в себе такие патофизиологические аспекты, как абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию и атерогенную дислипидемию [1]. Всемирная федерация борьбы с ожирением прогнозирует, что к 2030 году во всем мире один миллиард людей будет страдать ожирением, в том числе каждая пятая женщина. Для женщин статус питания является важным параметром как материнского здоровья, так и здоровья ребенка [2]. Данные экспериментальных и крупных эпидемиологических исследований позволяют предположить, что внутриутробное воздействие материнского ожирения увеличивает риск развития кардиометаболических заболеваний, однако механизмы, лежащие в основе программирования метаболизма плода, остаются не полностью изученными [3]. Все больше данных свидетельствует о том, что материнское ожирение является основной причиной обширных функциональных изменений плаценты, которыми преимущественно объясняется неблагоприятное воздействие материнского ожирения на развитие плода [4].

Плацента — это орган, являющийся связующим звеном между матерью и плодом, играющий ключевую роль в обмене питательных веществ и газов для поддержания и обеспечения успешной беременности [5]. Материнское ожирение подвергает плаценту воздействию липотоксичной среды, которая может изменить функции этого органа, а также повлиять на здоровье потомства за счет изменений экспрессии плацентарных переносчиков питательных веществ, функции митохондрий, липидного метаболизма и уровней окислительного стресса. Более того, описаны внутриплацентарные изменения, специфичные для пола плода [6]. Это направление исследований демонстрирует, что плаценты плодов мужского и женского пола могут иметь разную структуру и функциональные особенности, определяемые ответом на стрессовые факторы, такие как осложнения беременности и ожирение [7].

1. Фетальное программирование МС

Термин «программирование развития» обозначает набор механизмов, которые приводят к постоянным изменениям в молекулярных, клеточных, метаболических, нейроэндокринных и физиологических системах, вызванным неблагоприятной пищевой и/или гормональной средой [7, 8]. Парадигма фетального программирования была впервые опи-

сана в 1980-х годах Дэвидом Баркером на примере эпидемиологических наблюдений, показавших более высокую частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц, имевших низкую массу тела при рождении и родившихся у женщин с недостаточным питанием [9]. Определенно, внутриутробный период характеризуется значительной пластичностью и способностью плода реагировать на образ жизни матери [10], а питание играет фундаментальную роль на этом этапе, поскольку оно вызывает эпигенетические изменения [11].

Однако на эпигеном влияет не только недостаточное, но и избыточное питание, которое также представляет собой вариант метаболического программирования и сопровождается повышенным риском развития заболеваний [12].

Фетальное программирование, происходящее в условиях избыточного снабжения эмбриона питательными веществами, приводит к развитию индивидуальной склонности к метаболическому синдрому, сахарному диабету 2 типа, ожирению и ССЗ [13]. Избыточная масса тела матери может определять фенотип плода, а именно: предопределять развитие макросомии, причем не только внутриутробно, но и в более взрослом возрасте [13]. Это объясняется тем, что высококалорийная диета во время беременности с сопутствующими метаболическими нарушениями приводит к гиперлипидемии, гипергликемии и гиперинсулинемии, которые отрицательно влияют на развитие и функцию плаценты [13]. Возникает плацентарная дисфункция, для которой характерно изменение как морфологической структуры, так и транспорта метаболитов, а также формирование провоспалительной среды. Все это в совокупности оказывает долгосрочное негативное воздействие на различные ткани, органы (поджелудочная железа, жировая ткань, мозг, печень и скелетные мышцы) и общие функции организма плода [14]. Таким образом, плацента является важнейшим связующим звеном между физиологией матери и развитием плода, следовательно, является центральным органом, подлежащим изучению в контексте фетального программирования метаболического синдрома.

2. Влияние материнского ожирения на структуру и функцию плаценты

2.1. Изменения общей структуры плаценты при ожирении и МС у матери

Материнское ожирение оказывает негативное влияние на плацентацию. Действительно, модели ожирения у мышей с материнским ожирением демонстрируют нарушение формирования децидуальной ткани с меньшими участками имплантации

на ранней стадии беременности [15]. Ожирение также ассоциируется с краевым прикреплением пуповины и формированием межворсинчатых тромбов в паренхиме [16].

Прегравидарное ожирение сопровождается очаговой незрелостью ворсинчатого дерева и ангиогенными аномалиями плаценты [17]. В ранее проведенных исследованиях на грызунах наблюдалась высокая частота очаговых субхориальных тромбов в группе с ожирением, а также отмечались субхориальные отложения фибрина в группе животных с ожирением [18]. Другое исследование по изучению гистопатологических особенностей плаценты показало, что у женщин с ожирением наблюдались мальперфузии плацентарной сосудистой сети [19]. Более того, выяснилось, что формирующаяся децидуальная артериопатия и плацентарные инфаркты увеличивают риск мертворождений [20].

Известно, что ожирение ассоциируется с повышенным риском хронического воспаления, характеризующегося инфильтрацией лимфоцитов и моноцитов в ворсины плаценты, что также потенциально может стать причиной невынашиваний и неблагоприятных исходов беременности [21]. Ангиогенез и ремоделирование сосудов являются ключевыми процессами в развитии плацентарно-маточного кровотока, поэтому связанные с ожирением нарушения в этих процессах могут влиять на течение беременности [22]. Однако точные эффекты ожирения на развитие плацентарных сосудов все еще остаются не полностью выясненными. Известно, что гиперваскуляризация плаценты происходит в контексте гипергликемии и гиперинсулинемии, но является ли это причиной, неясно. Одной из основных причин ангиогенных нарушений потенциально может явиться гипоксия [22]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования относительного вклада этих факторов в развитие плаценты и этиологии плацентарных нарушений в контексте материнского ожирения.

2.2. Изменения метаболизма плаценты

2.2.1. Глюкоза

Глюкоза — основной энергетический субстрат, необходимый для роста плода и плаценты [23]. Функция плаценты может зависеть от уровня глюкозы в крови у матери, что, в свою очередь, имеет решающее значение для определения траектории роста развивающегося плода [24].

Потребности плода и плаценты полностью удовлетворяются за счет поглощения глюкозы плацентой из материнского кровообращения [25] путем облегченной диффузии по градиенту концентрации через белки семейства транспортеров

глюкозы (GLUT) [23]. GLUT1 является изоформой семейства транспортеров глюкозы с облегченной диффузией, экспрессируемой почти во всех тканях, включая СТ плаценты [26]. Однако существует асимметричное распределение GLUT1 через плацентарную мембрану с более высокой экспрессией GLUT1 в межворсинчатом пространстве (МВМ) [4] по сравнению с базальной мембраной (БМ). Это позволяет предположить, что лимитирующим звеном плацентарного транспорта глюкозы у человека может быть БМ [27]. Экспрессия и активность GLUT1 обратно пропорциональны внеклеточной концентрации глюкозы, однако в пределах физиологического диапазона экспрессия GLUT1 относительно невосприимчива к концентрации глюкозы [25]. GLUT3 преимущественно локализуется в МВМ СТ, хотя он также экспрессируется в цитотрофобласте и эндотелии [28]. GLUT3 и GLUT4 присутствуют в плаценте в первом триместре беременности и играют роль в поглощении глюкозы на ранних этапах беременности [27].

Экспрессия GLUT1 была увеличена в БМ в первичных клетках трофобласта человека, полученных при беременности, осложненной материнским ожирением, а также прямым образом коррелировала с массой тела при рождении [29]. Это подтверждает, что способность плаценты переносить глюкозу модулирует рост плода при такой беременности с ожирением [4]. Подобная транспортная динамика была также смоделирована на мышах, получавших пищу с высоким содержанием жиров в качестве модели ожирения. По сравнению с контролем у мышей, получавших высокожировую диету, наблюдался увеличенный вес плода, повышенная скорость клиренса глюкозы и повышенная экспрессия GLUT1 в плаценте [23].

Экспрессия и транслокация GLUT4 в БМ при ожирении матери опосредована инсулином, что может усиливать транспорт глюкозы в ответ на постпрандиальную гиперинсулинемию [25]. Это приводит к постнатальной резистентности к инсулину у потомства и ожирению [4]. В свою очередь, более высокие уровни постпрандиальной глюкозы, а также повышенная способность плаценты транспортировать глюкозу при ожирении у матери вызывают повышение уровня глюкозы у плода, что также влияет на массу тела при рождении [4].

Таким образом, беременность, ассоциированная с ожирением, приводит к увеличению ряда транспортеров глюкозы и в некоторых случаях коррелирует с увеличением массы тела плода. Нарушение толерантности к глюкозе во время беременности может нарушать метаболизм липидов и потенцировать окислительный стресс.

2.2.2. Жирные кислоты

На пренатальном и постнатальном этапах развития плода свободные жирные кислоты (СЖК) становятся своего рода метаболическими сенсорами, которые участвуют в регуляции генов, связанных с биологическим окислением и хранением энергии, поэтому считается, что чрезмерное потребление жирных кислот на ранних стадиях развития может способствовать метаболическому программированию, формируя гиперфагию, инсулинорезистентность и ожирение у плода [30].

У женщин, вступающих в беременность с уже имеющимся ожирением, признаками метаболического синдрома и неправильным питанием, инсулинорезистентностью беременности, формируется внутриплацентарная перегрузка избытком питательных веществ, в том числе триглицеридами (ТГЦ), которые гидролизуются плацентарными липазами до СЖК [31], а затем захватываются СТ, откуда они могут поступать в кровь плода [32, 33]. Недавние исследования 20 матерей с ожирением, у которых измеряли ТГЦ, СЖК, глюкозу и инсулин на 14–16 и 26–28 неделях беременности, показали, что активность плацентарной липопротеинлипазы (ЛПЛ) напрямую коррелирует с процентным содержанием жира у новорожденного [34], что указывает на то, что материнская дислипидемия может повышать доступность липидов для плода [32, 35].

За поглощение СЖК тканями плаценты ответственен ряд мембранных белков. К ним относятся белок, связывающий жирные кислоты (FABPpm), транслоказа жирных кислот (FAT), также известная как CD36, и семейство белков-транспортеров жирных кислот (FATP 1–6), которые располагаются как на базальной мембране, так и на микроворсинках СТ [32].

Ожирение матери может оказывать различное влияние на экспрессию переносчиков жирных кислот в плаценте. У женщин с повышенным индексом массы тела (ИМТ) наблюдалось снижение экспрессии мРНК FATP1 и FATP4, но повышенная экспрессия белков FATP6 и FAT/CD36 в плаценте по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ [36]. Также регистрировались высокие уровни FATP2 и FATP4 в БМ СТ, по сравнению с микроворсинками, а содержание белка FATP2 в БМ коррелировало с материнским ИМТ, что указывает на повышенную способность передавать СЖК плоду [37].

В то же время в плацентах женщин с ожирением обнаруживалась более высокая экспрессия белков-регуляторов этерификации жирных кислот. Наблюдалась повышенная экспрессия активируемого липидами транскрипционного фактора, ак-

тивируемого PPAR γ в плацентах женщин с ожирением [38].

В исследованиях на мышах плацентарная активация PPAR γ приводила к более высокому поглощению СЖК плацентой, но меньшей передаче их плоду из-за увеличения запасов липидов в плаценте [39]. Действительно, основываясь на данных о том, что более высокое содержание липидов в плаценте коррелирует с более низкой неонатальной жировой массой и процентом жира в организме, можно предположить, что более высокие запасы липидов в плаценте частично защищают плод от избыточного поступления липидов со стороны матери при беременности с ожирением. Таким образом, ингибирование путей этерификации может подвергнуть плод воздействию избытка материнских липидов [40].

Ожирение матери связано с подавленной экспрессией генов как в путях окисления ЖК (FAO), так и в путях этерификации (FAE) в плаценте [41], а также с нарушением способности плаценты доставлять плоду длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДЦПНЖК) [31]. За накопление ДЦПНЖК, а именно докозагексановой кислоты (ДГК) у плода отвечает человеческий плацентарный эндотелиальный транспортер лизофосфатидилхолина (MFSD2a) [42]. Экспрессия данного плацентарного транспортера снижалась и коррелировала со снижением уровня ДГК в пуповинной крови женщин с гестационным сахарным диабетом (ГСД), что определяет значимость

MFSD2a в транспорте ДГК от матери к плоду [43]. Снижение экспрессии MFSD2A, ключевого переносчика омега-3 жирных кислот, в частности, ДГК, в плаценте беременных с ожирением может зависеть от ранее отмеченного снижения активности путей, связанных с PPAR α [41]. Именно ДГК оказывает значительное влияние на мембраны фоторецепторов и нейротрансмиттеры, участвующие в передаче сигнала, активации родопсина, развитии палочек и колбочек, связях дендритов нейронов и функциональном созревании центральной нервной системы, поэтому адекватное снабжение ДГК в перинатальный период имеет важное значение для развития и функционирования центральной нервной системы (ЦНС) [32] (рис. 1).

Ожирение матери оказывает широкомасштабный эффект на функцию плаценты за счет нарушения экспрессии переносчиков жирных кислот, генов этерификации и депонирования липидов. Это может способствовать усилению воспаления, наблюдаемому в плацентах у женщин с ожирением, и приводит к программированию метаболических нарушений у плода.

2.2.3. Аминокислоты

Аминокислоты играют решающую роль в развитии тканей плода, являясь важными субстратами для образования белков и нуклеиновых кислот [44]. Концентрации большинства аминокислот в плазме крови плода выше, чем в крови матери, что указывает на активный транспорт аминокислот

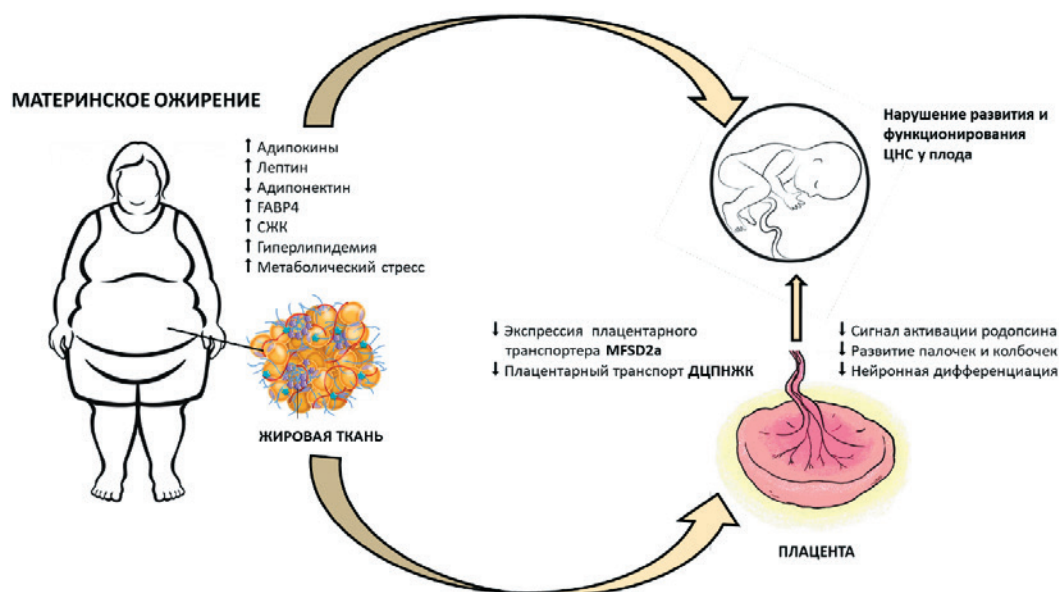


Рис. 1. Влияние материнского ожирения на развитие ЦНС у плода

Figure 1. Effect of maternal obesity on fetal CNS development

через СТ [23]. Действительно, материнские аминокислоты транспортируются против градиента концентрации, при этом плацентарные межворсинчатые концентрации обычно превышают материнские в 2 раза [44]. Плацента экспрессирует более 15 различных переносчиков аминокислот, каждый из которых отвечает за поглощение нескольких различных аминокислот: система А и система L [23]. При этом плацента в третьем триместре экспрессирует три изоформы системы А: SNAT1, SNAT2 и SNAT4 [45]. Транспорт аминокислот через БМ в кровообращение плода происходит посредством облегченной диффузии через системы L-транспортера аминокислот (LAT3, LAT4) и системы Т-транспортера аминокислот (TAT1), а также обменники [46].

Исследования на мышах показали, что ожирение изменяет плацентарный транспорт аминокислот системы А, что может происходить и в плаценте человека [47]. Действительно, при ожирении изменение плацентарного транспорта нейтральных аминокислот через систему А способствует развитию макросомии и рождению крупных для соответствующего гестационного возраста детей [48].

При материнском ожирении плацентарная экспрессия генов и белков SNAT1, а также экспрессия белков и активность SNAT2 повышены [48], но активность SNAT4 снижена. Повышенная активность SNAT2 ассоциируется с более высокими уровнями воспалительных цитокинов: интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в плазме крови [44]. Транспортеры аминокислот системы А и L, которые имеют решающее значение для транспортировки как незаменимых, так и заменимых аминокислот к плоду, являются механической мишенью рапамицинового комплекса 1 (mTORC1), плацентарная передача сигналов которого влияет на перенос аминокислот через плаценту [44]. Плацентарная передача сигналов mTOR представляет собой ключевой плацентарный сигнальный путь, воспринимающий питательные вещества, реагирующий на вышестоящие материнские сигналы путем модуляции трансплацентарного транспорта аминокислот и воздействия на транспорт переносчиков других питательных веществ: факторы роста и свободные жирные кислоты, на которые, вероятно, влияет питание матери [44]. Активность mTORC1 повышается в плацентах детей с макросомией, рожденных от матерей с ожирением [49].

Таким образом, аминокислоты являются важными субстратами для плода, а их плацентарный транспорт регулируется посредством специальных переносчиков и сигнальных молекул. Механизмы трансплацентарного переноса аминокислот нару-

шаются при ожирении матери и пагубно влияют на рост и развитие плода.

2.3. Воспалительные изменения в плаценте

Все большее количество экспериментальных и клинических данных свидетельствует о том, что ожирение матери до и во время беременности способствует образованию провоспалительной внутриутробной среды [50], формируя в том числе воспаление плаценты, которое приводит к неблагоприятным последствиям для развития плода и, как предполагается, является причиной долгосрочного метаболического программирования у потомства [51].

В исследовании по изучению связи между ИМТ и уровнем провоспалительных цитокинов была выявлена прямая корреляция массы тела у матери и уровня провоспалительных цитокинов в крови матери и плода. В плазме крови женщин с ожирением было выявлено повышение концентраций IL-6 и С-реактивного белка (СРБ) [52]. Материнское ожирение связано с повышенным уровнем маркеров воспаления как в плазме крови, так и в плаценте, включая IL-6, IL-8, IL-1 β и моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) [53]. Также регистрировались активация плацентарных провоспалительных путей [54], включая активацию рецепторов конечных продуктов гликирования (RAGE) и активацию Toll-подобного рецептора 4 (TLR4), активируемого СЖК [55], а также выраженная макрофагальная инфильтрация плаценты [50].

Повышенный ИМТ матери связан с активацией плацентарной передачи сигналов посредством Р38 митоген-активируемой протеинкиназы (p38-MAPK), сигнального белка и активатора транскрипции (STAT3) без изменений в классических воспалительных путях ядерного фактора каппа В (NF κ B), янус-киназы (JNK). Эти результаты демонстрируют, что воспаление, связанное с материнским ожирением, может влиять на плод путем изменения функции плаценты, а не за счет воздействия на плод повышенных уровней провоспалительных цитокинов, а именно: MCP-1 и TNF α [54].

Повышенная экспрессия TNF α , связанная с активной макрофагальной инфильтрацией стромального ядра плаценты, была подтверждена у женщин с ожирением, поскольку количество CD68 $^{+}$ и CD14 $^{+}$ клеток в плаценте у них выше в 2 раза [56]. Именно TNF α является активатором аутофагии и апоптоза и может усиливать процесс аутофагии в плаценте при беременности с ожирением [55].

Трофобласты могут усиливать экспрессию белка RUBICON (белок домена RUN, взаимодействующий с Beclin1) в качестве защитного механизма

против TNF α -опосредованного воспаления [57]. Данный белок сдерживает воспаление, что, безусловно, делает его ценной терапевтической мишенью, однако имеется очень мало информации о патофизиологических мишенях RUBICON, за исключением его роли во врожденном иммунном ответе [58] и кардиопротективном действии [59]. В этой связи разработка комбинированных методов лечения путем воздействия на клетки плаценты естественными белковыми молекулами является перспективным терапевтическим направлением, которое требует дальнейшего изучения [55].

Таким образом, прегравидарное ожирение матери приводит к развитию липотоксичной среды за счет повышения уровня ряда провоспалительных маркеров как в плазме крови матери, так и в плаценте, активации плацентарной передачи сигналов воспаления, а также усилению регуляции провоспалительных генов, формируя внутриплацентарные функциональные нарушения и программируя долгосрочные метаболические нарушения плода.

2.4. Оксидативные процессы в плаценте

Оксидативный стресс является еще одним звеном, лежащим в основе программных связей между неблагоприятным развитием плода и повышенным риском хронических заболеваний [60]. Интересно, что материнское ожирение способствует развитию окислительного стресса в плаценте уже в первом триместре беременности [61]. В результате этого содержание общего окисленного белка (маркера окислительного повреждения) увеличивается на 31 % по сравнению с плацентой беременных женщин, не страдающих ожирением [62].

Ожирение матери увеличивает оксидативный стресс в плаценте за счет повышения уровня активных форм кислорода (АФК) [63], включая более высокие уровни малонового диальдегида, карбо-

нильных белков, оксида азота и супероксид-аниона с более низкими концентрациями глутатиона и активностью супероксиддисмутазы (СОД) [4].

Высокие уровни циркулирующих материнских липидов и более высокие уровни АФК в плаценте при материнском ожирении приводят к выработке окисленных липидных продуктов, включая перекиси липидов, окисленные липопротеины и оксистеролы, которые могут отрицательно влиять на функцию трофобласта [4]. Повышенный оксидативный стресс, вызванный материнским ожирением, может замедлить развитие плацентарной сосудистой сети во время беременности. Это обусловлено тем, что повышенное количество АФК вызывает аутофагию, дисфункцию и апоптоз сосудистых эндотелиальных клеток [64].

Плацента вырабатывает оксид азота (NO), который при взаимодействии с супероксиданионом может образовывать пероксинитрит [4]. Пероксинитрит — это мощный прооксидант, который может оказывать пагубное воздействие на плаценту за счет нитрозилирования белков, образуя остатки нитротирозина [61]. Пероксинитрит увеличивается у женщин с ожирением и представляет собой потенциальную связь между АФК, окислительно-восстановительной дисфункцией и внутриклеточными сигнальными путями [4]. Учитывая важность NO и нитритов в физиологии сосудов, их роль в материнском ожирении, несомненно, требует дальнейшего изучения.

Повышение уровня плацентарных АФК, нитрозилирование белков, изменение концентрации цитокинов, перекисное окисление липидов и последующая эндотелиальная дисфункция плацентарной сосудистой сети — все эти компоненты оксидативного стресса развиваются уже на ранних сроках беременности у женщин с ожирением и оказывают широкий спектр неблагоприятных воздействий на плод.

Таблица 1. Эндокринологические изменения в плаценте

Table 1. Endocrinological changes in the placenta

Гормон	Изменение	Эффект	Источники литературы
Плацентарный лактоген	↑	Это способствует развитию ожирения у матери и снижает чувствительность всего организма к инсулину. Нарушается утилизация глюкозы, особенно за счет нарушения компонентов сигнального пути инсулина (изоформы фосфоинозитол-3-киназы) в скелетных мышцах и белой жировой ткани.	[65, 66]

Лептин	↑	Развитие инсулинорезистентности у матери. Рождение крупного для гестационного возраста ребенка.	[24, 67, 68]
Инсулин	↑	Чрезмерный рост и гипоксия плода. Повышенный риск мертворождения.	[68, 69]
Адипонектин	↑	Нарушение регуляции переноса питательных веществ через плаценту. Развитие резистентности к инсулину и глюкозе у матери. Задержка внутриутробного развития и макросомия плода.	[70, 71, 72]
Грелин		Повышение риска развития ГСД.	[72]
Висфатин	↑	Увеличение ИМТ матери.	[72]
Хемерин	↑	Повышение риска развития ожирения у матери.	[72]
Кисспептин		Сосудосуживающее действие на гладкомышечные клетки сосудов плаценты. Повышенный риск невынашивания.	[73]
Эстроген		Нарушение чувствительности тканей к инсулину у матери.	[74, 67]
Прогестерон		Нарушение чувствительности тканей к инсулину у матери.	[74, 67]

2.5. Нарушения эндокринной функции плаценты

3. Изменения, специфичные для пола плода

Все больше данных свидетельствуют о том, что плацента реагирует на среду, вызванную ожирением у матери, в зависимости от пола плода [75]. Оказалось, что существуют гены полового диморфизма, то есть гены, отвечающие за степень приспособленности плода к неблагоприятным факторам внутриутробной среды [76, 77]. Было показано, что плаценты плодов мужского пола экспрессируют более низкие уровни X-связанного гена, кодирующего трансферазу O-GlcNAc (фермент, связывающий различные белки). Это приводит к тому, что мужская плацента имеет меньше репрессивной метки гистонов H3K2me3 [5] и, таким образом, является более уязвимой к модификациям внутриутробной среды [78, 5, 79, 80, 75].

Оказалось, что плоды женского и мужского пола имеют разные стратегии роста: женский пол более адаптивен к неблагоприятным условиям среды, таким как материнская высокожировая диета, плоды мужского пола, напротив, вызывают изменения в минимальной экспрессии генов и биологических процессов, что приводит к плохой адаптации и расходящейся кривой роста [80].

Помимо этого, в плацентах плодов женского пола наблюдалось повышенное накопление липидов по сравнению с плацентами плодов мужского пола, у которых развивалась дислипидемия [80]. Сформировалась своего рода физиологическая адаптация, при которой плаценты плодов женского пола накапливают больше липидов внутри тканей

плаценты, чтобы защитить плоды от дислипидемии [81].

Было обнаружено, что материнское ожирение вызывает более низкую плацентарную передачу докозагексановой кислоты только у плодов мужского пола, что в свою очередь может негативно сказаться на формировании нервной системы именно у плодов мужского пола [82].

Кроме изменений липидного профиля, в плаценте усиливалось воспаление на поздних сроках беременности, причем в плаценте плодов мужского пола воспалительная реакция и активация макрофагов была значительно выше, чем в плаценте плодов женского пола [83]. Однако в исследовании по изучению экспрессии миРНК-210 регистрировались иные данные. Экспрессия миРНК-210 регулируется NFκB, путем связывания промотора миРНК-210 специфичным для пола плода и материнского ожирения способом [75]. У плодов женского пола наблюдалась активация передачи сигналов воспаления через NFκB1 и миРНК-210, приводящая к митохондриальной дисфункции; все эти особенности не наблюдаются в плацентах эмбрионов-самцов [75]. У женщин с ожирением плацентарный уровень TNFα аномально высок в плаценте плодов женского пола, но не мужского, это позволяет предполагать различную реакцию на ожирение плаценты плодов разного пола [5].

В исследовании у грызунов уровень оксидативного стресса был выше у самцов по сравнению с самками, а клинические и экспериментальные данные демонстрируют, что женщины обладают большим антиоксидантным потенциалом, чем

мужчины. По-видимому, частично это обусловлено протективным действием эстрогенов [84].

Плоды мужского пола также реагировали на материнское ожирение плацентарной аутофагией, хотя и с нарушением аутофагического потока, на что указывает ингибирование деградации аутолизосомных белков и лизосомального биогенеза. Сформированная в свою очередь дефектная аутофагия в плацентах матерей может представлять собой один из механизмов, способствующих плацентарной дисфункции и программированию у плода ожирения и метаболических заболеваний в более позднем возрасте [79] (рис. 2).

Таким образом, рассматривая половой диморфизм в контексте фетального программирования, можно убедиться, что в действительности существует определенный каскад различий генетического, метаболического, воспалительного профиля в зависимости от пола плода. Эти изменения представляют собой механизмы, способствующие плацентарной дисфункции и программированию у плода ожирения и метаболических заболеваний, причем и в более позднем возрасте.

Заключение

Высококалорийная диета матери во время беременности, а также уже имеющиеся сопутствующие метаболические нарушения оказывают непосредственное влияние на развитие метаболического

синдрома, диабета 2 типа, ожирения и ССЗ у плода. Изменения в экспрессии переносчиков глюкозы в первичных клетках трофобласта женщин с ожирением, нарушение механизмов трансплацентарного переноса аминокислот приводит к нарушению роста, постнатальной резистентности к инсулину у потомства и ожирению. А недостаточное снабжение докозагексановой кислотой в перинатальный период определяет неблагоприятные последствия в развитии и функционировании ЦНС плода. Липотоксичная среда в организме матери представляет собой внутриплацентарную перегрузку ТГЦ и СЖК, что в свою очередь приводит к индукции экспрессии провоспалительных цитокинов, повышению активации плацентарных провоспалительных путей и выраженной макрофагальной инфильтрации плаценты. Повышенный оксидативный стресс, вызванный материнским ожирением, может замедлить развитие плацентарной сосудистой сети во время беременности. Это обусловлено тем, что повышенное количество АФК вызывает аутофагию, дисфункцию и апоптоз сосудистых эндотелиальных клеток. Наблюдается положительная корреляция между уровнями лептина и инсулина, установлено снижение концентрации эстрогена и прогестерона в плазме женщин, страдающих ожирением. Определяется ряд различий генетического, метаболического, морфологического, воспалительного профиля в зависимости от пола плода.

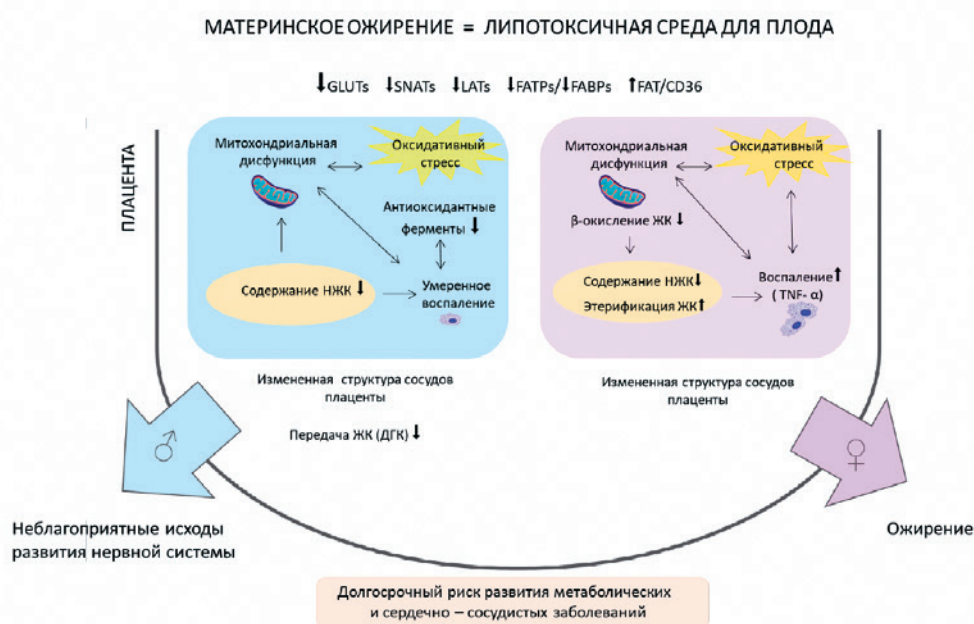


Рис. 2. Влияние материнского ожирения на внутриплацентарный метаболизм в зависимости от пола плода

Figure 2. Effect of maternal obesity on intraplacental metabolism depending on fetal sex

Нарушения в передаче СЖК, активация передачи сигналов воспаления, митохондриальная дисфункция, гистологические изменения, происходящие в плаценте, являются специфичными для пола. Дефектная аутофагия в плацентах плодов мужского пола запускает программирование ожирения и метаболические заболевания у плода в более позднем возрасте. Однако мнения авторов не столь однозначны, и, безусловно, необходимо проведение детальных исследований. Перспективной терапевтической мишенью может оказаться белок RUBICON, позволяющий трофобластам сдерживать TNF α -опосредованное воспаление в условиях материнского ожирения, но этот аспект требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Babenko AY, Balukova EV, Baryshnikova NV, et al. / ed. Shabrov AV. Metabolic syndrome. Saint Petersburg, 2020. In Russian [Бабенко А.Ю., Балукова Е.В., Барышникова Н.В. и др. / Под ред. А. В. Шаброва Метаболический синдром. Санкт-Петербург, 2020]. ISBN 978-5-907321-19-9.
2. Lima BS, Sanches AP, Ferreira MS, et al. Maternal-placental axis and its impact on fetal outcomes, metabolism, and development. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2023;1870(1):16685. DOI:10.1016/j.bbdis.2022.166851.
3. Shook LL, James KE, Roberts DJ, et al. Sex-specific impact of maternal obesity on fetal placental macrophages and cord blood triglycerides. *Placenta.* 2023;140:100–108. DOI:10.1016/j.placenta.2023.09.006.
4. Kelly AC, Powell TL, Jansson T. Placental function in maternal obesity. *Clin. Sci.* 2020;134:961–984. DOI:10.1042/CS20190800.
5. Santos E, Hernández M, Sérazin V, et al. Human placental adaptive changes in response to maternal obesity: sex specificities. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9770. DOI:10.3390/ijms24119770.
6. Reynolds CM. Don't sugar coat it: The independent and synergistic impacts of obesity and gestational diabetes on placental parameters. *J Physiol.* 2023;601(7):1155–1156. DOI:10.1113/JP284347.
7. Padmanabhan V, Cardoso RC, Puttabatappa M. Developmental programming, a pathway to disease. *Endocrinology.* 2016;157(4):1328–1340. DOI:10.1210/en.2015-1934.
8. Şanlı E, Kabaran S. Maternal obesity, maternal overnutrition and fetal programming: effects of epigenetic mechanisms on the development of metabolic disorders.

Curr Genomics. 2019;20(6):419–427. DOI:10.2174/1389202920666191118121651.

9. Lesseur C, Chen J. Adverse maternal metabolic intrauterine environment and placental epigenetics: implications for fetal metabolic programming. *Curr Environ Health Rep.* 2018;5(4):531–543. DOI:10.1007/s40572-018-0215-6.
10. Chango A, Pogribny IP. Considering maternal dietary modulators for epigenetic regulation and programming of the fetal epigenome. *Nutrients.* 2015;7:2748–2770. DOI:10.3390/nu7042748.
11. Moreno-Fernandez J, Ochoa JJ, Lopez-Frias M, et al. Impact of early nutrition, physical activity and sleep on the fetal programming of disease in the pregnancy: *J. Nutr.* 2020;12(12):3900. DOI:10.3390/nu12123900.
12. Zheng J, Xiao X, Zhang Q, et al. DNA methylation: The pivotal interaction between early-life nutrition and glucose metabolism in later life. *J. Nutr.* 2014;112:1850–1857. DOI:10.1017/S0007114514002827.
13. Marciniak A, Patro-Małyśza J, Kimber-Trojnar Ż, et al. Fetal programming of the metabolic syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017 Apr;56(2):133–138. DOI:10.1016/j.tjog.2017.02.002.
14. Fernandez-Twinn DS, Constância M, Ozanne SE. Intergenerational epigenetic inheritance in models of developmental programming of adult disease. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2015;43:85–95. DOI:10.1016/j.semcdb.2015.08.002.
15. Rhee JS, Saben JL, Mayer AL, et al. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: A potential role for impaired autophagy. *Hum. Reprod.* 2016;31:1315–1326. DOI:10.1093/humrep/dew048.
16. He M, Curran P, Raker C, et al. Placental findings associated with maternal obesity at early pregnancy. *Pathol. Res. Pract.* 2016;212:282–287. DOI:10.1016/j.prp.2016.01.006.
17. Loardi C, Falchetti M, Prefumo F, et al. Placental morphology in pregnancies associated with pregravid obesity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(16):2611–6. DOI:10.3109/14767058.2015.1094056.
18. Nogues P, Dos Santos E, Couturier-Tarrade A, et al. Maternal Obesity Influences Placental Nutrient Transport, Inflammatory Status, and Morphology in Human Term Placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(4):e1880–e1896. DOI:10.1210/clinem/dgaa660.
19. Beneventi F, Bellingeri C, De Maggio I, et al. Placental pathologic features in obesity. *Placenta.* 2023 Dec;144:1–7. DOI:10.1016/j.placenta.2023.10.011.
20. Avagliano L, Monari F, Po' G, et al. The Burden of Placental Histopathology in Stillbirths Associated With Maternal Obesity. *Am J Clin Pathol.* 2020;7;154(2):225–235. DOI:10.1093/ajcp/aqaa035.
21. Brouwers L, Franx A, Vogelvang TE, et al. Association of maternal prepregnancy body mass index with placental histopathological characteristics in uncomplicated

- term pregnancies. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2019;22:45–52. DOI:10.1177/1093526618785838.
22. Wallace JG, Bellissimo CJ, Yeo E, et al. Obesity during pregnancy results in maternal intestinal inflammation, placental hypoxia, and alters fetal glucose metabolism at mid-gestation. *Sci Rep.* 2019 Nov 26;9(1):17621. DOI:10.1038/s41598-019-54098-x.
23. Brett KE, Ferraro ZM, Yockell-Lelievre J, et al. Maternal-fetal nutrient transport in pregnancy pathologies: the role of the placenta. *Int J Mol Sci.* 2014;15(9):16153–85. DOI:10.3390/ijms150916153.
24. Howell KR, Powell TL. Effects of maternal obesity on placental function and fetal development. *Reproduction.* 2017;153(3):R97–R108. DOI:10.1530/REP-16-0615.
25. Dumolt JH, Powell TL, Jansson T. Placental Function and the Development of Fetal Overgrowth and Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021;48(2):247–266. DOI:10.1016/j.ogc.2021.02.002.
26. Muralimanoharan S, Maloyan A, Myatt L. Mitochondrial function and glucose metabolism in the placenta with gestational diabetes mellitus: role of miR-143. *Clin Sci (Lond).* 2016 Jun 1;130(11):931–41. DOI:10.1042/CS20160086.
27. Armistead B, Johnson E, VanderKamp R, et al. Placental Regulation of Energy Homeostasis During Human Pregnancy. *Endocrinology.* 2020;161(7):bqaa076. DOI:10.1210/endocr/bqaa076.
28. Brown K, Heller DS, Zamudio S, et al. Glucose transporter 3 (GLUT3) protein expression in human placenta across gestation. *J Placenta.* 2011;32:1041–1049. DOI:10.1016/j.placenta.2011.08.006.
29. Acosta O, Ramirez VI, Lager S, et al. Increased glucose and placental GLUT-1 in large infants of obese nondiabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(2):227.e1–7. DOI:10.1016/j.ajog.2014.09.006.
30. Kabaran S, Besler HT. Do fatty acids affect fetal programming? *J Health Popul Nutr.* 2015 Aug 13;33:14. DOI:10.1186/s41043-015-0014-x.
31. Fattuoni C, Mandò C, Palmas F, et al. Preliminary metabolomics analysis of placenta in maternal obesity. *Placenta.* 2018;61:89–95. DOI:10.1016/j.placenta.2017.11.009.
32. Duttaroy AK, Basak S. Maternal Fatty Acid Metabolism in Pregnancy and Its Consequences in the Feto-Placental Development. *Front Physiol.* 2022;12:787848. DOI:10.3389/fphys.2021.787848.
33. Heerwagen MJR, Gumina DL, Hernandez TL, et al. Placental lipoprotein lipase activity is positively associated with newborn adiposity. *Placenta.* 2018;64:53–60. DOI:10.1016/j.placenta.2018.03.001.
34. Innis SM. Fatty acids and early human development. *Early Hum Dev.* 2007;83(12):761–766. DOI:10.1016/j.earlhumdev.2007.09.006.
35. Schaefer-Graf UM, Meitzner K, Ortega-Senovilla H, et al. Differences in the implications of maternal lipids on fetal metabolism and growth between gestational diabetes mellitus and control pregnancies. *Diabet. Med.* 2011;28:1053–1059. DOI:10.1111/j.1464-5491.2011.03350.x.
36. Segura MT, Demmelmair H, Krauss-Etschmann S, et al. Maternal BMI and gestational diabetes alter placental lipid transporters and fatty acid composition. *Placenta.* 2017;57:144–51. DOI:10.1016/j.placenta.2017.07.009.
37. Lager S, Ramirez VI, Gaccioli F, et al. Protein expression of fatty acid transporter 2 is polarized to the trophoblast basal plasma membrane and increased in placentas from overweight/obese women. *Placenta.* 2016;40:60–66. DOI:10.1016/j.placenta.2016.03.003.
38. Calabuig-Navarro V, Haghiac M, Minium J, et al. Effect of maternal obesity on placental lipid metabolism. *Endocrinology.* 2017;158:2543–2555. DOI:10.1210/en.2017-00155.
39. Moore GS, Allshouse AA, Fisher BM, et al. Can Fetal Limb Soft Tissue Measurements in the Third Trimester Predict Neonatal Adiposity? *J Ultrasound Med.* 2016;35:1915–1924. DOI:10.7863/ultra.15.08058.
40. Saben J, Lindsey F, Zhong Y, et al. Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment. *Placenta.* 2014;35(3):171–7. DOI:10.1016/j.placenta.2013.12.001.
41. Rasool A, Mahmoud T, Mathyk B, et al. Obesity downregulates lipid metabolism genes in first trimester placenta. *Sci Rep.* 2022;12(1):19368. DOI:10.1038/s41598-022-23847-x.
42. Prieto-Sanchez MT, Ruiz-Palacios M, Blanco-Carnero JE, et al. Placental MFSD2a transporter is related to decreased DHA in cord blood of women with treated gestational diabetes. *Clin. Nutr.* 2017;36:513–521. DOI:10.1016/j.clnu.2016.03.007.
43. Sanchez-Campillo M, Ruiz-Palacios M, Ruiz-Alcaraz AJ, et al. Child head circumference and placental MFSD2a expression are associated to the level of MFSD2a in maternal blood during pregnancy. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020;11:38. DOI:10.3389/fendo.2020.00038.
44. Gallo LA, Barrett HL, Dekker M. Placental transport and metabolism of energy substrates in maternal obesity and diabetes. *Nitert.* 2017;54:59–67. DOI:10.1016/j.placenta.2016.12.006.
45. Desforges M, Mynett KJ, Jones RL, et al. The SNAT4 isoform of the system A amino acid transporter is functional in human placental microvillous plasma membrane. *J. Physiol.* 2009;587:61–72. DOI:10.1113/jphysiol.2008.163353.
46. Cleal JK, Glazier JD, Ntani G, et al. Facilitated transporters mediate net efflux of amino acids to the fetus across the basal membrane of the placental syncytiotrophoblast. *J. Physiol.* 2011;589:987–997. DOI:10.1113/jphysiol.2010.198946.
47. Jones HN, Woollett LA, Barbour N, et al. High-fat diet before and during pregnancy causes marked

up-regulation of placental nutrient transport and fetal overgrowth in C57/BL6 mice, *J. FASEB.* 2009;23(1):271–8. DOI:10.1096/fj.08-112343.

48. Jansson N, Rosario FJ, Gaccioli F, et al. Activation of placental mTOR signaling and amino acid transporters in obese women giving birth to large babies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2012;98(1):105–113. DOI:10.1210/jc.2012-2594.

49. Díaz P, Powell TL, Jansson T. The role of placental nutrient sensing in maternal-fetal resource allocation. *Biol Reprod.* 2014;91(4):82. DOI:10.1095/biolreprod.114.122847.

50. Saben J, Lindsey F, Zhong Y, et al. Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment. *Placenta.* 2014 Mar;35(3):171–7. DOI:10.1016/j.placenta.2013.12.001.

51. Saben J, Zhong Y, Gomez-Acevedo H, et al. Early growth response protein-1 mediates lipotoxicity-associated placental inflammation: role in maternal obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;305(1):E1–14. DOI:10.1152/ajpendo.00085.2013.

52. Challier JC, Basu S, Bintein T, et al. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta.* 2008;29(3):274–81. DOI:10.1016/j.placenta.2007.12.007.

53. Brombach C, Tong W, Giussani DA. Maternal obesity: new placental paradigms unfolded. *Trends Mol Med.* 2022;28(10):823–835. DOI:10.1016/j.molmed.2022.08.001.

54. Aye ILMH, Lager S, Ramirez VI, et al. Increasing maternal body mass index is associated with systemic inflammation in the mother and the activation of distinct placental inflammatory pathways. *Biol Reprod.* 2014;90(6):129. DOI:10.1095/biolreprod.114.118944.

55. Simon B, Bucher M, Maloyan A. A primary human trophoblast model to study the effect of inflammation associated with maternal obesity on regulation of autophagy in the placenta. *J Vis Exp.* 2017;127:56–84. DOI:10.3791/56484.

56. Linnemann K, Malek A, Sager R, et al. Leptin production and release in the dually in vitro perfused human placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4298–4301. DOI:10.1210/jcem.85.11.7013.

57. Levine B, Mizushima N, Virgin HW. Autophagy in immunity and inflammation. *Nature.* 2011;469(7330):323–335. DOI:10.1038/nature09783.

58. Yang C-S, et al. Autophagy protein rubicon mediates phagocytic NADPH oxidase activation in response to microbial infection or TLR stimulation. *Cell Host & Microbe.* 2012;11(3):264–276. DOI:10.1016/j.chom.2012.01.018.

59. Zi Z, et al. Rubicon deficiency enhances cardiac autophagy and protects mice from lipopolysaccharide-induced lethality and reduction in stroke volume. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2015;65(3):252–261. DOI:10.1097/FJC.000000000000188.

60. Perrone S, Santacroce A, Picardi A, et al. Fetal programming and early identification of newborns at high risk of free radical-mediated diseases. *World J Clin Pediatr.* 2016;5(2):172–81. DOI:10.5409/wjcp.v5.i2.172.

61. Santos-Rosendo C, Bugatto F, González-Domínguez A, et al. Placental adaptive changes to protect function and decrease oxidative damage in metabolically healthy maternal obesity. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(9):794. DOI:10.3390/antiox9090794.

62. Pereira RD, De Long NE, Wang RC, et al. Angiogenesis in the placenta: the role of reactive oxygen species signaling. *Biomed Res Int.* 2015;2015:814543. DOI:10.1155/2015/814543.

63. Hu C, Yang Y, Li J, et al. Maternal diet-induced obesity compromises oxidative stress status and angiogenesis in the porcine placenta by upregulating Nox2 expression. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:2481592. DOI:10.1155/2019/2481592.

64. Hu C, Yan Y, Ji F, et al. Maternal obesity increases oxidative stress in placenta and it is associated with intestinal microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:671347. DOI:10.3389/fcimb.2021.671347.

65. Parretti S, Caroli A, Torlone E. Nutrition and metabolic adaptations in physiological and complicated pregnancy: focus on obesity and gestational diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:611929. DOI:10.3389/fendo.2020.611929.

66. Musial B, Vaughan OR, Fernandez-Twinn DS, et al. A Western-style obesogenic diet alters maternal metabolic physiology with consequences for fetal nutrient acquisition in mice. *J Physiol.* 2017;595:4875–4892. DOI:10.1113/JP274100.

67. Musa E, Salazar-Petres E, Arowolo A, et al. Obesity and gestational diabetes independently and collectively induce specific effects on placental structure, inflammation and endocrine function in a cohort of South African women. *J Physiol.* 2023;601(7):1287–1306. DOI:10.1113/JP284346.

68. Hufnagel A, Dearden L, Fernandez-Twinn DS, et al. Programming of cardiometabolic health: the role of maternal and fetal hyperinsulinaemia. *J Endocrinol.* 2022;253(2):R47–R63. DOI:10.1530/JOE-21-0268.

69. Lynch TA, Westen E, Li D, et al. Stillbirth in women with diabetes: a retrospective analysis of fetal autopsy reports. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2020;Jun;35(11):2091–2098. DOI:10.1080/14767058.2020.1779213.

70. Aye ILMH, Rosario FJ, Powell TL, et al. 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(41):12858–63. DOI:10.1073/pnas.1511222112.

71. Qiao L, Watzet JS, Lee S, et al. Adiponectin Deficiency Impairs Maternal Metabolic Adaptation to Pregnancy in Mice. *Diabetes.* 2017;66(5):1126–1135. DOI:10.2337/db16-1127.

72. Lis-Kuberka J, Pupek M, Orczyk-Pawilowicz M. The Mother-Child Dyad Adipokine Pattern: A Review of Current Knowledge. *Nutrients*. 2023;15(18):4059. DOI:10.3390/nu15184059.
73. Matjila M, Millar R, Van Der Spuy Z, et al. Elevated placental expression at the maternal-fetal interface but diminished maternal circulatory kisspeptin in preeclamptic pregnancies. *Pregnancy Hypertens*. 2016;6(1):79–87. DOI:10.1016/j.preghy.2015.11.002.
74. Sferruzzi-Perri AN, Lopez-Tello J, Napso T, et al. Exploring the causes and consequences of maternal metabolic maladaptations during pregnancy. *Placenta*. 2020;98:43–51. DOI:10.1016/j.placenta.2020.06.012.
75. Muralimanoharan S, Guo C, Myatt L, et al. Sexual dimorphism in miR-210 expression and mitochondrial dysfunction in the placenta with maternal obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(8):1274–81. DOI:10.1038/ijo.2015.53.
76. Thum T, Galuppo P, Wolf C, et al. J. MicroRNAs in the human heart: a clue to fetal gene reprogramming in heart failure. *Circulation*. 2007;116(3):258–67. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.687941.
77. Beetch M, Alejandro EU. Placental mTOR Signaling and Sexual Dimorphism in Metabolic Health across the Lifespan of Offspring. *Children (Basel)*. 2021;8(11):970. DOI:10.3390/children8110970.
78. Bale TL. The placenta and neurodevelopment: sex differences in prenatal vulnerability. *dialogues clin. Neurosci*. 2016;18:459–464. DOI:10.31887/DCNS.2016.18.4/tbale.
79. Muralimanoharan S, Gao X, Weintraub S, et al. Sexual dimorphism in activation of placental autophagy in obese women with evidence for fetal programming from a placenta-specific mouse model. *Autophagy*. 2016;12(5):752–69. DOI:10.1080/15548627.2016.1159330.
80. Tarrade A, Panchenko P, Junien C, et al. Placental contribution to nutritional programming of health and diseases: epigenetics and sexual dimorphism. *J Exp Biol*. 2015;218(Pt 1):50–8. DOI:10.1242/jeb.107475.
81. Powell TL, Uhlson C, Madi L, et al. Fetal sex differences in placental LCPUFA ether and plasmalogen phosphatidylethanolamine and phosphatidylcholine contents in pregnancies complicated by obesity. *Biol Sex Differ*. 2023;14(1):66. DOI:10.1186/s13293-023-00543-1.
82. Powell TL, Barner K, Madi L, et al. Sex-Specific Responses in Placental Fatty Acid Oxidation, Esterification and Transfer Capacity to Maternal Obesity. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids*. 2021;1866:158861. DOI:10.1016/j.bbalip.2021.158861.
83. Kim DW, Young SL, Grattan DR, et al. Obesity during pregnancy disrupts placental morphology, cell proliferation, and inflammation in a sex-specific manner across gestation in the mouse. *Biol Reprod*. 2014;90(6):130. DOI:10.1095/biolreprod.114.118945.
84. Tozour J, Hughes F, Carrier A, et al. Prenatal hyperglycemia exposure and cellular stress, a sugar-coated view of early programming of metabolic diseases. *Biomolecules*. 2020;10(10):1359. DOI:10.3390/biom10101359.

Информация об авторах:

Галагудза Михаил Михайлович, д.м.н., профессор, член-корреспондент и профессор РАН, директор НИО токсикологии ЦДТИ ИЭМ, заведующий кафедрой патологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; профессор кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Успенский Юрий Павлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии им. В. А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России; главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга;

Фоминых Юлия Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; профессор кафедры факультетской терапии им. В. А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России;

Бутко Дмитрий Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и спортивной медицины ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России;

Комар Вероника Владимировна, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; лаборант-исследователь НИО токсикологии ЦДТИ ИЭМ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; лаборант кафедры факультетской терапии им. В. А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Authors information:

Mikhail M. Galagudza, MD, Prof., Corresponding Member and Professor of the Russian Academy of Sciences, Director of the Research Institute of Toxicology, Center for Preclinical and Translational Research at the Institute of Experimental Medicine, Head of the Department of Pathology, Almazov National Medical Research Centre; Professor of the Department of Pathophysiology, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State University;

Yuri P. Uspensky, MD, Prof., Head of the Department of Faculty Therapy named after V. A. Waldman, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Professor of the Department of Internal Medicine, Faculty of Stomatology, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State University; Chief External Specialist Gastroenterologist of Saint Petersburg;

Yulia A. Fominykh, MD, Prof., Head of the Department of Internal Medicine Propaedeutics with Clinic, Almazov National Medical Research Centre; Professor of the Department of Faculty Therapy named after V. A. Waldman, Saint Petersburg State Pediatric Medical University;

Dmitry Yu. Butko, MD, Prof., Head of the Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, Saint Petersburg State Pediatric Medical University;

Veronika V. Komar, 6th-year student, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Laboratory Researcher of the Research Institute of Toxicology, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre; Laboratory Assistant of the Department of Faculty Therapy named after V. A. Waldman, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.