УДК 616-056.52+618.2-071.1+618.36+591.151
DOI: 10.56871/UTJ.2025.49.25.002

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

© Вероника Владимировна Комар[1, 2], Михаил Михайлович Галагудза[1, 3], Юрий Павлович Успенский[2, 3], Руслан Абдуллаевич Насыров[2]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, Российская Федерация
[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация
[3] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Российская Федерация

Контактная информация: Михаил Михайлович Галагудза — д.м.н., профессор, член-корреспондент и профессор РАН, заведующий кафедрой патологической физиологии Института медицинского образования НМИЦ им. В.А. Алмазова, профессор кафедры патофизиологии СПбГМУ имени академика И.П. Павлова.
E-mail: galagoudza@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5129-9944 SPIN: 2485-4176

Для цитирования: Комар В.В., Галагудза М.М., Успенский Ю.П., Насыров Р.А. Дисфункция плаценты при материнском ожирении — ключевой механизм фетального программирования метаболического синдрома у плода. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):17–31. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.49.25.002

Поступила: 09.12.2024 ***Одобрена: 16.02.2025*** ***Принята к печати: 05.05.2025***

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

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

© *Veronika V. Komar[1, 2], Mikhail M. Galagudza[1, 3], Yuriy P. Uspenskiy[2, 3], Ruslan A. Nasyrov[2]*

[1] Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratov str., Saint Petersburg 197341 Russian Federation
[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation
[3] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg 197022 Russian Federation

Contact information: Mikhail M. Galagudza — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member and Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pathological Physiology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, Professor of the Department of Pathophysiology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: galagoudza@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5129-9944 SPIN: 2485-4176

For citation: Komar VV, Galagudza MM, Uspenskiy YuP, Nasyrov RA. Placental dysfunction in maternal obesity — a key mechanism of fetal programming of metabolic syndrome. University Therapeutic Journal. 2025;7(2):17–31. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.49.25.002

Received: 09.12.2024 ***Revised: 16.02.2025*** ***Accepted: 05.05.2025***

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 a variety of mechanisms, including impaired expression of fatty acid transporter genes, esterification enzymes and lipid deposition. The resulting lipotoxic environment, by increasing the levels of a number of proinflammatory markers in both maternal plasma and placenta, activation of placental inflammatory signaling, and upregulation of proinflammatory genes, determines intraplacental functional abnormalities and programs long-term metabolic disorders in the fetus. Evidence of increased placental reactive oxygen species (ROS) levels, protein nitrosylation, altered cytokine concentrations; increased lipid peroxidation with subsequent endothelial dysfunction of the placental vascular network is recorded. The results of studies on the determination of hormone levels in both 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. There is a definite cascade of differences in the genetic, metabolic, inflammatory profile depending on the sex of the fetus. These changes represent mechanisms that contribute to placental dysfunction and programming of obesity and metabolic diseases in the fetus, which are realized at a later age. However, many aspects of placental dysfunction in maternal obesity require further investigation.

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

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, артериальная гипертензия и атерогенная дислипидемия [1]. Всемирная федерация борьбы с ожирением прогнозирует, что к 2030 г. во всем мире один миллиард людей будет страдать ожирением, в том числе каждая пятая женщина, а для женщин статус питания является важным параметром здоровья, как матери, так и для 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 плаценты, 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 показывает, что плаценты плодов мужского и женского пола могут иметь разные структуры и функции в ответ на стрессовые факторы раннего возраста, такие как осложнения беременности и ожирение [7].

ФЕТАЛЬНОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

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 описана 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 огромной 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-го 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]. Возникающая плацентарная дисфункция оказывает долгосрочное негативное воздействие на различные ткани, органы (поджелудочная железа, жировая ткань, мозг, печень и скелетные мышцы) и общие функции организма [14]. Таким образом, плацента является важнейшим связующим звеном между физиологией матери и развитием плода, а следовательно, и центральным органом, подлежащим изучению в контексте фетального программирования метаболического синдрома.

ИЗМЕНЕНИЕ ОБЩЕЙ СТРУКТУРЫ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ОЖИРЕНИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИДРОМЕ

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 тромбозов 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 полностью не 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 послужить гипоксия [22]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования относительного вклада этих факторов в развитие плаценты и этиологии плацентарных нарушений в контексте материнского ожирения.

ИЗМЕНЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ

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 путем облегченной диффузии по градиенту концентрации через белки семейства транспортеров глюкозы (GLUT) [23]. Экспрессия GLUT1 была увеличена в базальной мембране (БМ) первичных клеток трофобласта человека, полученных при беременности, осложненной материнским ожирением, а также коррелировала с массой тела при рождении [25]. 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].

Еще одной из наиболее важных метаболических перестроек во время беременности является временная адаптация чувствительности и выработки инсулина [26]. Эта адаптация метаболизма глюкозы у матери может также влиять на метаболизм липидов и повышать уровень окислительного стресса, особенно если эти изменения, связанные с беременностью, превышают нормальную толерантность к глюкозе [26]. Экспрессия и транслокация GLUT4 в БМ при ожирении матери опосредована инсулином, что может усиливать транспорт глюкозы в ответ на постпрандиальную гиперинсулинемию [27]. 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 ведут к развитию гипергликемии у плода [4].

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

ИЗМЕНЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ЖИРНЫХ КИСЛОТ

На пренатальном и постнатальном этапе развития плода свободные жирные кислоты (СЖК) становятся своего рода метаболическими сенсорами, которые участвуют в регуляции генов, отвечающих за биологическое окисление и хранение энергии. Поэтому считается, что чрезмерное потребление жирных кислот на ранних стадиях развития может способствовать метаболическому программированию, формируя развитие гиперфагии, инсулинорезистентности и ожирения у плода [28].

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 [29], а затем захватываются синцитиотрофобластом (СТ), откуда они могут посту-

пать в кровь плода [30, 31]. Недавние исследования 20 матерей с ожирением, у которых измеряли ТГЦ, СЖК, глюкозу и инсулин на 14–16-й и 26–28-й неделях беременности, показали, что активность плацентарной липопротеинлипазы (ЛПЛ) значимо коррелирует с процентным содержанием жира у новорожденного [32], что указывает на то, что материнская дислипидемия может повышать доступность липидов для плода [33].

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 БМ, так и на микроворсинках СТ [30].

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 [34]. Регистрировались также 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 [35].

В то же время в плацентах женщин с ожирением обнаруживалась более высокая экспрессия белков — регуляторов этерификации жирных кислот. Наблюдалась повышенная регуляция активируемого липидами транскрипционного фактора рецептора, активируемого PPARγ, в плацентах женщин с ожирением, равно как и содержание фосфолипидов, триглицеридов и эфиров холестерина [36].

В исследованиях на мышах плацентарная активация PPARγ приводила к более высокому поглощению СЖК плацентой, но меньшей передаче их плоду из-за увеличения запасов липидов в плаценте [37]. Действительно, основываясь на данных о том, что более высокое содержание липидов в плаценте коррелирует с более низкой неонатальной жировой массой

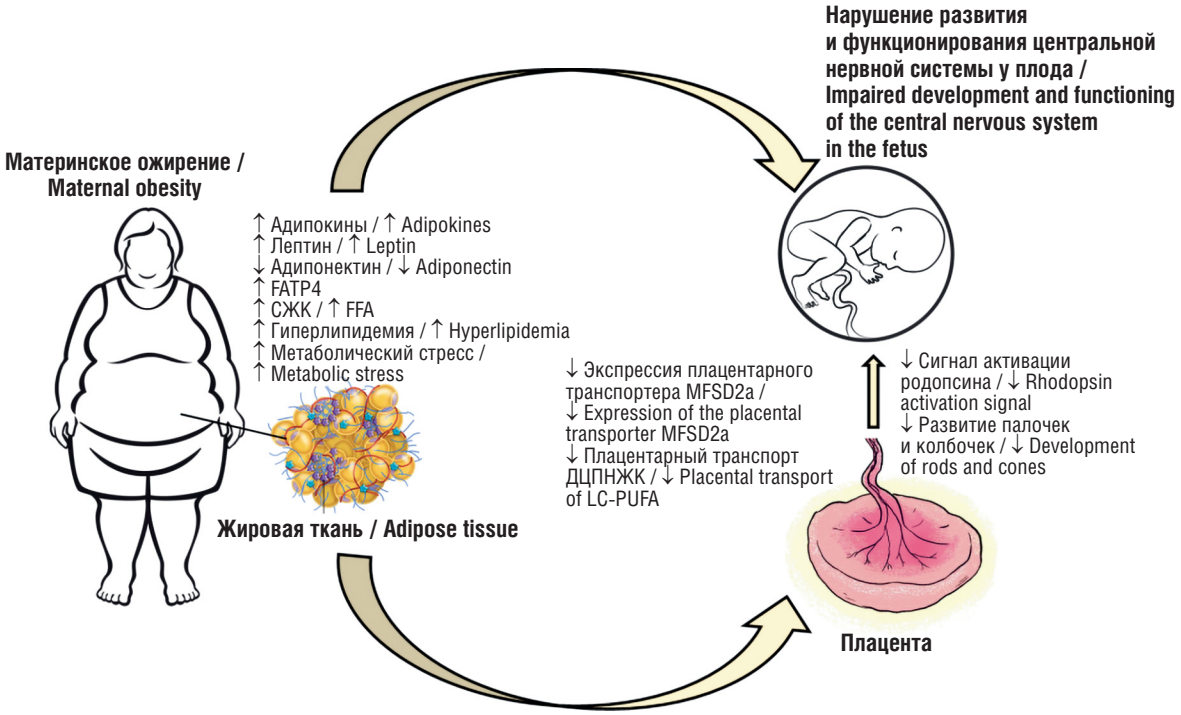


Рис. 1. Влияние материнского ожирения на развитие центральной нервной системы у плода. ДЦПНЖК — длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты; СЖК — свободные жирные кислоты; FATP4 — белок-транспортер жирных кислот; MFSD2a — человеческий плацентарный эндотелиальный транспортер лизофосфатидилхолина

Fig. 1. Effect of maternal obesity on the development of the central nervous system in the fetus. LC-PUFA — long-chain polyunsaturated fatty acids; FFA — free fatty acids; FATP4 — fatty acid transporter protein; MFSD2a — human placental endothelial lysophosphatidylcholine transporter

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 [38].

Ожирение на ранних сроках беременности связано с подавленной экспрессией генов как в путях окисления ЖК (FAO), так и в путях этерификации (FAE) в плаценте [39], а также с нарушением способности плаценты доставлять плоду длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДЦПНЖК) [29]. За накопление ДЦПНЖК, а именно докозагексановой кислоты (ДГК) у плода отвечает человеческий плацентарный эндотелиальный транспортер лизофосфатидилхолина (MFSD2a) [40]. Экспрессия данного плацентарного транспортера снижалась и коррелировала со снижением уровня ДГК в пуповинной крови женщин с гестационным диабетом, что определяет значимость MFSD2a в транспорте ДГК от матери к плоду [41]. Снижение экспрессии MFSD2A, ключевого переносчика омега-3 жирных кислот, в частности ДГК, в плаценте беременных с ожирением может быть связано с ранее отмеченным снижением активности путей, связанных с PPARα [39]. 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 (ЦНС), поэтому адекватное снабжение ДКГ в перинатальный период имеет важное значение для развития и функционирования ЦНС (рис. 1) [30].

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.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЛАЦЕНТЕ

Все большее количество экспериментальных и клинических данных свидетельствуют о том, что ожирение матери до и во время беременности способствует образованию провоспалительной внутриутробной среды [42], формируя в том числе воспаление плаценты, приводящее к неблагоприятным последствиям для развития плода и, как предполагается, является причиной долгосрочного метаболического программирования у потомства [43].

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 (interleukin-6, интерлейкина-6) и С-реактивного белка (СРБ) [44]. Материнское ожирение связано с повышенным уровнем маркеров воспаления как в плазме крови, так и в плаценте, включая IL-6, IL-8, IL-1β и моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) [45]. Регистрировалось также повышение активации плацентарных провоспалительных путей [46], включая активацию рецепторов конечных продуктов гликирования (RAGE) и активацию Toll-подобного рецептора 4 (TLR4), активируемого СЖК [47], и выраженная макрофагальная инфильтрация плаценты [42].

Индекс массы тела матери связан с активацией плацентарной передачи сигналов посредством P38 митоген-активируемой протеинкиназы (p38-MAPK), сигнального белка и активатора транскрипции (STAT3) без изменений в классических воспалительных путях ядерного фактора каппа B (NFκB), янус-киназ (JNK), каспазы-1 и системном воспалительном профиле плода. Эти результаты предполагают, что воспаление, связанное с ожирением у матери, может влиять на плод путем изменения функции плаценты, а не за счет воздействия на плод повышенных уровней провоспалительных цитокинов, а именно, MCP-1 и фактора некроза опухоли α (tumor necrosis factor α — TNFα) [46]. Действительно, повышенная экспрессия TNFα, 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 [48, 49]. Именно TNFα является активатором аутофагии и апоптоза и может усиливать процесс аутофагии в плаценте при беременности с ожирением [47].

Трофобласты могут усиливать экспрессию белка RUBICON — белок домена RUN, взаимодействующий с Beclin1 в качестве защитного механизма против TNFα-опосредованного воспаления [47]. 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 [50] и кардиопротективном действии [51]. В этой связи разработка комбинированных методов лечения путем воздействия на клетки плаценты естественными белковыми молекулами является перспективным терапевтическим направлением, которое требует дальнейшего изучения [47].

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.

ОКСИДАТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЛАЦЕНТЕ

Оксидативный стресс является очередным звеном, лежащим в основе программных связей между неблагоприятным развитием плода и повышенным риском хронических заболеваний. Интересно, что материнское ожирение способствует развитию окислительного стресса в плаценте уже в I триместре беременности [52]. В результате этого содержание общего окисленного белка (маркера окислительного повреждения) увеличивается на 31% по сравнению с плацентой беременных женщин, не страдающих ожирением [53]. Ожирение матери увеличивает оксидативный стресс в плаценте за счет повышения уровня активных форм кислорода (АФК), включая более высокие уровни малонового диальдегида, карбонильных белков, оксида азота и супероксид-аниона с более низкими концентрациями глутатиона и активностью супероксиддисмутазы (СОД) [4]. Материнское ожирение также нарушает функцию митохондрий [54].

Высокие уровни циркулирующих материнских липидов и более высокие уровни АФК в плаценте с дисфункциональными митохондриями 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 эндотелиальных клеток [54].

Плацента вырабатывает оксид азота (NO), который при взаимодействии с супероксиданионом может образовывать пероксинитрит [4]. Это мощный прооксидант, который способен оказывать пагубное воздействие на плаценту за счет нитрозилирования белков, образуя остатки нитротирозина [52]. Данный маркер увеличивается у женщин с ожирением и представляет собой потенциальную связь между АФК, окислительно-восстановительной дисфункцией и внутриклеточными сигнальными путями [4].

Формирующаяся митохондриальная дисфункция, повышение уровня плацентарных АФК, 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.

НАРУШЕНИЕ ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПЛАЦЕНТЫ

Обобщающие данные об эндокринных изменениях плаценты приведены в таблице 1.

ИЗМЕНЕНИЯ, СПЕЦИФИЧНЫЕ ДЛЯ ПОЛА

Все больше данных свидетельствуют о том, что плацента реагирует на среду, вызванную ожирением у матери, в зависимости от пола плода [5]. Оказалось, что существуют гены полового диморфизма, то есть гены, отвечающие за степень приспособленности плода к неблагоприятным факторам внутриутробной среды [60]. 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 [5, 61, 62].

Оказалось, что плоды женского и мужского пола имеют разные стратегии роста: самки более адаптивны к неблагоприятным условиям среды, таким как материнская высокожировая диета, мужские плоды, напротив, вызывают

Таблица 1

Эндокринологические изменения в плаценте

Table 1

Endocrinologic changes in placenta

Гормон / Hormone	Изменение / Change	Эффект / Effect	Источник литературы / Source of literature
Плацентарный лактоген / Placental lactogen	↑	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 / Contributes to the development of maternal obesity and reduces the sensitivity of the whole body to insulin. Glucose utilization is impaired, especially by disrupting components of the insulin signaling pathway (phosphoinositol-3-kinase isoform) in skeletal muscle and white adipose tissue	[55]
Лептин / Leptin	↑	Развитие инсулинорезистентности у матери. Рождение крупного для гестационного возраста ребенка / Development of insulin resistance in the mother. Birth of a child large for gestational age.	[24], [26]
Инсулин/ Insulin	↑	Чрезмерный рост и гипоксия плода. Повышенный риск мертворождения / Excessive fetal growth and hypoxia. Increased risk of stillbirth.	[56]
Адипонектин / Adiponectin	↑	Нарушение регуляции переноса питательных веществ через плаценту. Развитие резистентности к инсулину и глюкозе у матери. Задержка внутриутробного развития и макросомия плода / Disruption of the regulation of nutrient transport through the placenta. Development of resistance to insulin and glucose, in the mother. Delayed intrauterine development and fetal macrosomia	[57]
Кисспептин / Kisspeptin	↓	Сосудосуживающее действие на гладкомышечные клетки сосудов плаценты. Повышенный риск невынашивания / Vasoconstrictive effect on smooth muscle cells of placental vessels. Increased risk of miscarriage	[58]
Эстроген / Estrogen	↓	Нарушение чувствительности тканей к инсулину у матери / Impaired tissue sensitivity to insulin in the mother	[59]
Прогестерон / Progesterone	↓	Нарушение чувствительности тканей к инсулину у матери / Impaired tissue sensitivity to insulin in the mother	[59]

изменения в минимальной экспрессии генов и биологических процессов, что приводит к плохой адаптации и более расходящейся кривой роста [62].

Помимо этого, у плодов женского пола наблюдалось повышенное накопление липидов по сравнению с плацентами плодов мужского пола, у которых развивалась дислипидемия [62]. Было обнаружено, что материнское ожирение вызывает более низкую плацентарную передачу докозагексановой кислоты только у плодов мужского пола, более низкую плацентарную доступность субстратов для β-окисления, особенно свободного карнитина, и большую ферментативную активность этерификации ЖК с помощью диацилглицерин-о-ацилтрансферазы 2 в женских плацентах [63].

Кроме изменений липидного профиля, в плаценте усиливалось воспаление на поздних сроках беременности, причем самцы демонстрировали более сильную воспалительную реакцию и активацию макрофагов, чем самки [64]. Сообщалось также, что плацентарный уровень TNFα аномально высок в плаценте плодов женского пола, но не мужского у женщин с ожирением; опять же, это предполагает наличие половых различий плода в воспалительной реакции плаценты на ожирение [5].

Существует также определенная взаимосвязь материнского ожирения с повреждением митохондрий в плацентарной ткани. В недавно проведенном когортном исследовании было продемонстрировано снижение регуляции бета-окисления в плацентах у женщин с ожирением, что позволило предположить митохондриальную дисфункцию и, возможно, дефицит пероксисом [63].

В исследовании на грызунах уровень оксидативного стресса был выше у самцов по сравнению с самками, а клинические и экспериментальные данные демонстрируют, что женщины обладают бóльшим антиоксидантным потенциалом, чем мужчины. По-видимому, частично это обусловлено протективным действием эстрогенов [65].

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 (рис. 2) [66].

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.

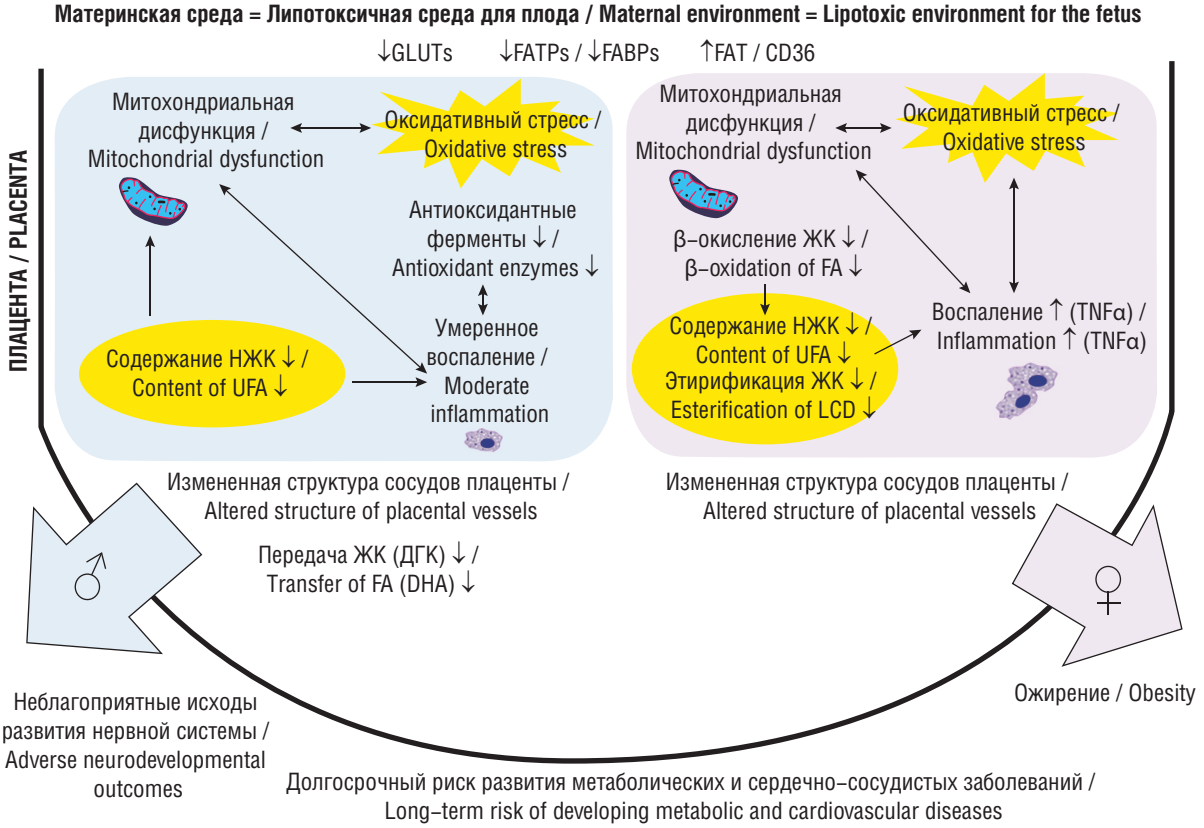


Рис 2. Влияние материнского ожирения на внутриплацентарный метаболизм в зависимости от пола плода. ДГК — докозагексановая кислота; ЖК — жирные кислоты; НЖК — неэтерифицированные жирные кислоты; FABPs — белок, связывающий жирные кислоты; FAT/CD36 — транслоказа жирных кислот; FATPs — белок-транспортер жирных кислот; GLUTs — белки семейства транспортеров глюкозы; TNFα — фактор некроза опухоли α

Fig. 2. Effect of maternal obesity on intraplacental metabolism in relation to fetal sex. DHA — docosahexanoic acid; FA — fatty acids; UFA — nonesterified fatty acids; FABPs — fatty acid binding protein; FAT/CD36 — fatty acid translocase; FATPs — fatty acid transporter protein; GLUTs — glucose transporter family proteins; TNFα — tumor necrosis factor α

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высококалорийная диета матери во время беременности, а также уже имеющиеся сопутствующие метаболические нарушения оказывают непосредственное влияние на развитие метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, ожирения и ССЗ у плода. Изменения в экспрессии переносчиков глюкозы в первичных клетках трофобласта женщин с ожирением приводят 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, определяется снижение концентрации эстрогена и прогестерона в плазме женщин, страдающих ожирением. Определяется ряд различий генетического, метаболического, морфологического, воспалительного профиля в зависимости от пола плода. 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 TNFα-опосредованное воспаление в условиях материнского ожирения, однако этот аспект также требует дальнейшего изучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение 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. Babenko A.Yu., Balukova E.V., Baryshnikova N.V. Metabolic syndrome. Saint Petersburg; 2020.
2. Lima B.S., Sanches A.P., Ferreira M.S. et al. Maternal-placental axis and its impact on fetal outcomes, metabolism, and development. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2023;1870(1):16685.
3. Shook L.L., James K.E., Roberts D.J. et al. Sex-specific impact of maternal obesity on fetal placental macrophages and cord blood triglycerides. Placenta. 2023;140:100–108.
4. Kelly A.C., Powell T.L., Jansson T. Placental function in maternal obesity. Clin Sci. 2020;134(8):961–984.
5. Santos E., Hernandez M., Serazin V. et al. Human placental adaptive changes in response to maternal obesity: sex specificities. Int J Mol Sci. 2023;24(11): 9770.
6. Reynolds C.M. 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.
7. Padmanabhan V., Cardoso R.C., Puttabyatappa M. Developmental programming, a pathway to disease. Endocrinology. Endocrinology. 2016;157(4):1328–1340.
8. Sanli 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.
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.
10. Chango A., Pogribny I.P. Considering maternal dietary modulators for epigenetic regulation and programming of the fetal epigenome. Nutrients. 2015;7:2748–2770.
11. Moreno-Fernandez J., Ochoa J.J., 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.
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.
13. Marciniak A., Patro-Małysza J., Kimber-Trojnar Ż. et al. Fetal programming of the metabolic syndrome. Taiwan J Obstet Gynecol. 2017;56(2):133–138.
14. Fernandez-Twinn D.S., Constancia M., Ozanne S.E. Intergenerational epigenetic inheritance in models of developmental programming of adult disease. Semin Cell Dev Biol. 2015;43:85–95.
15. Rhee J.S., Saben J.L., Mayer A.L. et al. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: A potential role for impaired autophagy. Hum Reprod. 2016;31:1315–1326.
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.
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):2611–16.
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.
19. Beneventi F., Bellingeri C., De Maggio I. et al. Placental pathologic features in obesity. Placenta. 2023;144:1–7.
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.
21. Brouwers L., Franx A., Vogelvang T.E. et al. Association of maternal prepregnancy body mass index with placental histopathological characteristics in uncomplicated term pregnancies. Pediatr Dev Pathol. 2019;22:45–52.
22. Wallace J.G., Bellissimo C.J., Yeo E., Fei Xia Y. et al. Obesity during pregnancy results in maternal intestinal inflammation, placental hypoxia, and alters fetal glucose metabolism at mid-gestation. Sci Rep. 2019;9(1):17621. DOI: 10.1038/s41598-019-54098-x.
23. Brett K.E., Ferraro Z.M., 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.
24. Howell K.R., Powell T.L. Effects of maternal obesity on placental function and fetal development. Reproduction. 2017;153(3):R97–R108.
25. Acosta O., Ramirez V.I., 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.
26. Stern C., Schwarz S., Moser G. et al. Placental endocrine activity: adaptation and disruption of maternal glucose metabolism in pregnancy and the influence of fetal sex. Int J Mol Sci. 2021;22(23):12722.
27. Dumolt J.H., Powell T.L., Jansson T. Placental Function and the Development of Fetal Overgrowth and Fetal Growth Restriction. Obstet Gynecol Clin North Am. 2021;48(2):247–266.
28. Kabaran S., Besler H.T. Do fatty acids affect fetal programming? J Health Popul Nutr. 2015;33:14.
29. Fattuoni C., Mandò C., Palmas F. et al. Preliminary metabolomics analysis of placenta in maternal obesity. Placenta. 2018;61:89–95.
30. Duttaroy A.K., Basak S. Maternal Fatty Acid Metabolism in Pregnancy and Its Consequences in the Feto-Placental Development. Front Physiol. 2022;12:787848.
31. Heerwagen M.J.R., Gumina D.L., Hernandez T.L. et al. Placental lipoprotein lipase activity is positively associated with newborn adiposity. Placenta. 2018;64:53–60.
32. Innis S.M. Fatty acids and early human development. Early Hum Dev. 2007;83(12):761–766.
33. Schaefer-Graf U.M., 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.
34. Segura M.T., 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.
35. Lager S., Ramirez V.I., 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.
36. Calabuig-Navarro V., Haghiac M., Minium J. et al. Effect of maternal obesity on placental lipid metabolism. Endocrinology. 2017;158:2543–2555.
37. Moore G.S., Allshouse A.A., Fisher B.M. et al. Can Fetal Limb Soft Tissue Measurements in the Third Trimester Predict Neonatal Adiposity? J Ultrasound Med. 2016;35:1915–1924.

38. Saben J., Lindsey F., Zhong Y. et al. Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment. Placenta. 2014;35(3):171–7.
39. Rasool A., Mahmoud T., Mathyk B. et al. Obesity downregulates lipid metabolism genes in first trimester placenta. Sci Rep. 2022;12(1):19368.
40. Prieto-Sanchez M.T., Ruiz-Palacios M., Blanco-Carnero J.E. 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.
41. Sanchez-Campillo M., Ruiz-Palacios M., Ruiz-Alcaraz A.J. 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.
42. Saben J., Lindsey F., Zhong Y. et al. Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment. Placenta. 2014;35(3):171–7.
43. 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.
44. Challier J.C., Basu S., Bintein T. et al. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placent. Placenta. 2008;29(3):274–81.
45. Brombach C., Tong W., Giussani D.A. Maternal obesity: new placental paradigms unfolded. Trends Mol Med. 2022;28(10):823–835.
46. Aye I.L.M.H., Lager S., Ramirez V.I. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Levine B., Mizushima N., Virgin H.W. Autophagy in immunity and inflammation. Nature. 2011;469(7330):323–335.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Pereira R.D., De Long N.E., Wang R.C. et al. Angiogenesis in the placenta: the role of reactive oxygen species signaling. Biomed Res Int. 2015;2015:814543.
54. 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.
55. Parrettini 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.
56. Hufnagel A., Dearden L., Fernandez-Twinn D.S. et al. Programming of cardiometabolic health: the role of maternal and fetal hyperinsulinaemia. J Endocrinol. 2022;253(2):R47–R63.
57. Aye I.L.M.H., Rosario F.J., Powell T.L. et al. Adiponectin supplementation in pregnant mice prevents the adverse effects of maternal obesity on placental function and fetal growth. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112(41):12858–63.
58. 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.
59. Sferruzzi-Perri A.N., Lopez-Tello J., Napso T. et al. Exploring the causes and consequences of maternal metabolic maladaptations during pregnancy. Placenta. 2020;98:43–51.
60. Beetch M., Alejandro E.U. Placental mTOR Signaling and Sexual Dimorphism in Metabolic Health across the Lifespan of Offspring. Children (Basel). 2021;8(11):970.
61. Bale T.L. The placenta and neurodevelopment: sex differences in prenatal vulnerability. dialogues clin. Neurosci. 2016;18:459–464.
62. 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(Pt1):50–8. DOI: 10.1242/jeb.110320.
63. Powell T.L., 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.
64. Kim D.W., Young S.L., Grattan D.R. 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.
65. 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.

66. 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.

REFERENCES

1. Babenko A.Yu., Balukova E.V., Baryshnikova N.V. Metabolic syndrome. Saint Petersburg; 2020.
2. Lima B.S., Sanches A.P., Ferreira M.S. et al. Maternal-placental axis and its impact on fetal outcomes, metabolism, and development. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2023;1870(1):16685.
3. Shook L.L., James K.E., Roberts D.J. et al. Sex-specific impact of maternal obesity on fetal placental macrophages and cord blood triglycerides. Placenta. 2023;140:100–108.
4. Kelly A.C., Powell T.L., Jansson T. Placental function in maternal obesity. Clin Sci. 2020;134(8):961–984.
5. Santos E., Hernandez M., Serazin V. et al. Human placental adaptive changes in response to maternal obesity: sex specificities. Int J Mol Sci. 2023;24(11):9770.
6. Reynolds C.M. 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.
7. Padmanabhan V., Cardoso R.C., Puttabyatappa M. Developmental programming, a pathway to disease. Endocrinology. Endocrinology. 2016;157(4):1328–1340.
8. Sanli 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.
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.
10. Chango A., Pogribny I.P. Considering maternal dietary modulators for epigenetic regulation and programming of the fetal epigenome. Nutrients. 2015;7:2748–2770.
11. Moreno-Fernandez J., Ochoa J.J., 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.
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.
13. Marciniak A., Patro-Małysza J., Kimber-Trojnar Ż. et al. Fetal programming of the metabolic syndrome. Taiwan J Obstet Gynecol. 2017;56(2):133–138.
14. Fernandez-Twinn D.S., Constancia M., Ozanne S.E. Intergenerational epigenetic inheritance in models of developmental programming of adult disease. Semin Cell Dev Biol. 2015;43:85–95.
15. Rhee J.S., Saben J.L., Mayer A.L. et al. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: A potential role for impaired autophagy. Hum Reprod. 2016;31:1315–1326.
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.
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.
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.
19. Beneventi F., Bellingeri C., De Maggio I. et al. Placental pathologic features in obesity. Placenta. 2023;144:1–7.
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.
21. Brouwers L., Franx A., Vogelvang T.E. et al. Association of maternal prepregnancy body mass index with placental histopathological characteristics in uncomplicated term pregnancies. Pediatr. Dev. Pathol. 2019;22:45–52.
22. Wallace J.G., Bellissimo C.J., Yeo E., Fei Xia Y. et al. Obesity during pregnancy results in maternal intestinal inflammation, placental hypoxia, and alters fetal glucose metabolism at mid-gestation. Sci Rep. 2019;9(1):17621. DOI: 10.1038/s41598-019-54098-x.
23. Brett K.E., Ferraro Z.M., 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.
24. Howell K.R., Powell T.L. Effects of maternal obesity on placental function and fetal development. Reproduction. 2017;153(3):R97–R108.
25. Acosta O., Ramirez V.I., 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.
26. Stern C., Schwarz S., Moser G. et al. Placental endocrine activity: adaptation and disruption of maternal glucose metabolism in pregnancy and the influence of fetal sex. Int J Mol Sci. 2021;22(23):12722.
27. Dumolt J.H., Powell T.L., Jansson T. Placental Function and the Development of Fetal Overgrowth and Fetal Growth Restriction. Obstet Gynecol Clin North Am. 2021;48(2):247–266.
28. Kabaran S., Besler H.T. Do fatty acids affect fetal programming? J Health Popul Nutr. 2015;33:14.
29. Fattuoni C., Mandò C., Palmas F. et al. Preliminary metabolomics analysis of placenta in maternal obesity. Placenta. 2018;61:89–95.

30. Duttaroy A.K., Basak S. Maternal Fatty Acid Metabolism in Pregnancy and Its Consequences in the Feto-Placental Development. Front Physiol. 2022;12:787848.
31. Heerwagen M.J.R., Gumina D.L., Hernandez T.L. et al. Placental lipoprotein lipase activity is positively associated with newborn adiposity. Placenta. 2018;64:53–60.
32. Innis S.M. Fatty acids and early human development. Early Hum Dev. 2007;83(12):761–766.
33. Schaefer-Graf U.M., 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.
34. Segura M.T., 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.
35. Lager S., Ramirez V.I., 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.
36. Calabuig-Navarro V., Haghiac M., Minium J. et al. Effect of maternal obesity on placental lipid metabolism. Endocrinology. 2017;158:2543–2555.
37. Moore G.S., Allshouse A.A., Fisher B.M. et al. Can Fetal Limb Soft Tissue Measurements in the Third Trimester Predict Neonatal Adiposity? J Ultrasound Med. 2016;35:1915–1924.
38. Saben J., Lindsey F., Zhong Y. et al. Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment. Placenta. 2014;35(3):171–7.
39. Rasool A., Mahmoud T., Mathyk B. et al. Obesity downregulates lipid metabolism genes in first trimester placenta. Sci Rep. 2022;12(1):19368.
40. Prieto-Sanchez M.T., Ruiz-Palacios M., Blanco-Carnero J.E. 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.
41. Sanchez-Campillo M., Ruiz-Palacios M., Ruiz-Alcaraz A.J. 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.
42. Saben J., Lindsey F., Zhong Y. et al. Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment. Placenta. 2014;35(3):171–7.
43. 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.
44. Challier J.C., Basu S., Bintein T. et al. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placent. Placenta. 2008;29(3):274–81.
45. Brombach C., Tong W., Giussani D.A. Maternal obesity: new placental paradigms unfolded. Trends Mol Med. 2022;28(10):823–835.
46. Aye I.L.M.H., Lager S., Ramirez V.I. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Levine B., Mizushima N., Virgin H.W. Autophagy in immunity and inflammation. Nature. 2011;469(7330):323–335.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Pereira R.D., De Long N.E., Wang R.C. et al. Angiogenesis in the placenta: the role of reactive oxygen species signaling. Biomed Res Int. 2015;2015:814543.
54. 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.
55. Parrettini 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.
56. Hufnagel A., Dearden L., Fernandez-Twinn D.S. et al. Programming of cardiometabolic health: the role of maternal and fetal hyperinsulinaemia. J Endocrinol. 2022;253(2):R47–R63.
57. Aye I.L.M.H., Rosario F.J., Powell T.L. et al. Adiponectin supplementation in pregnant mice prevents the adverse effects of maternal obesity on placental function and fetal growth. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112(41):12858–63.
58. 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.

59. Sferruzzi-Perri A.N., Lopez-Tello J., Napso T. et al. Exploring the causes and consequences of maternal metabolic maladaptations during pregnancy. Placenta. 2020;98:43–51.
60. Beetch M., Alejandro E.U. Placental mTOR Signaling and Sexual Dimorphism in Metabolic Health across the Lifespan of Offspring. Children (Basel). 2021;8(11):970.
61. Bale T.L. The placenta and neurodevelopment: sex differences in prenatal vulnerability. dialogues clin. Neurosci. 2016;18:459–464.
62. 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(Pt1):50–8. DOI: 10.1242/jeb.110320.
63. Powell T.L., 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.
64. Kim D.W., Young S.L., Grattan D.R. 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.
65. 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.
66. 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.