

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив	7
Список сокращений и условных обозначений	9
Введение	10
Глава 1. Внутриутробное программирование ожирения.	
<i>А.С. Аметов, К.А. Амикишиева</i>	11
1.1. Концепция фетального программирования.	12
1.2. Механизмы развития ожирения у будущего потомства	17
1.3. Жировая ткань как регулятор гомеостаза	19
1.4. Эпигенетическое программирование ожирения	23
1.5. Эндокринные аспекты внутриутробного программирования ожирения	26
1.6. Выводы и перспективы. Предиабет	29
Список литературы	35
Глава 2. Методы диагностики у пациентов с ожирением.	
<i>З.Ш. Павлова, А.С. Аметов, И.И. Голодников, А.А. Камалов</i>	41
2.1. Осмотр пациента и сбор анамнеза	41
2.2. Инструментальные методы диагностики ожирения.	42
2.3. Лабораторная диагностика	44
2.4. Дополнительные инструментальные методы диагностики	45
2.5. Лечение	46
2.6. Влияние различных диет на состав тела	53
2.7. Хирургическое лечение	70
2.8. Заключение	73
Список литературы	75
Глава 3. Лучевая диагностика ожирения. Г.Р. Вагапова,	
<i>А.И. Михайлов</i>	79
3.1. Введение	79
3.2. Висцеральная жировая ткань	82
3.3. Околопочечная жировая ткань	87
3.4. Эпикардальная жировая ткань	90
3.5. Периваскулярная жировая ткань	96
3.6. Заключение	100
Список литературы	101

Глава 4. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и новые инкретинотропные молекулы в терапии сахарного диабета 2-го типа. Кардиометаболический взгляд. <i>О.В. Цыганкова, В.В. Веретюк, А.С. Аметов</i>	112
4.1. Инкретинотропная терапия: исторический экскурс и актуальные позиции	112
4.2. Ожирение и менеджмент кардиоваскулярных рисков при сахарном диабете 2 типа как стратегические мишени терапии . . .	114
4.3. Экспоненциальное развитие агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в диабетологии. Семаглутид как самый молодой представитель класса — гликемические и негликемические эффекты	116
4.4. Дополнительные метаболические эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1	120
4.5. Нежелательные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 на примере семаглутида	126
4.6. Комбинации агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 с базальным инсулином	127
4.7. Перспективы инкретинотропной терапии	128
4.8. Заключение	129
Список литературы	130
Глава 5. Биологический маятник ожирения: повторный набор массы тела после бариатрических операций. <i>А.Р. Волкова, Г.В. Семикова, С.В. Дора, Е.Н. Остроухова, А.В. Лискер</i>	136
5.1. Бариатрическая хирургия в лечении ожирения	136
5.2. Динамика массы тела после бариатрических вмешательств. Повторный набор массы тела	143
5.3. Повторный набор массы тела: частота выявления, методы расчета	144
5.4. Клиническая значимость повторного набора массы тела . . .	148
5.5. Клинические предикторы повторного набора массы тела . . .	150
5.6. Гастроинтестинальные гормоны и адипоцитокينات как предикторы повторного набора массы тела	154
5.7. Инсулинорезистентность как предиктор повторного набора массы тела	157
5.8. Поддержание достигнутой массы тела после бариатрических вмешательств	158
Список литературы	166

Глава 6. Ожирение и модификация физической активности.	
<i>Ю.Е. Рубцов, Ю.Ш. Халимов</i>	172
6.1. Влияние физических упражнений на регуляцию адипокинов у лиц с ожирением	172
6.2. Сравнение эффективности различных физических упражнений изолированно или в комбинации с низкокалорийной диетой.	175
6.3. Современные подходы по выбору и назначению физических нагрузок лицам с ожирением.	180
6.4. Определение и характеристики физических упражнений	184
Список литературы	190
Приложение	197
Предметный указатель	206

Глава 1

ВНУТРИУТРОБНОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ ОЖИРЕНИЯ

А.С. Аметов, К.А. Амикишиева

Пандемия сахарного диабета 2-го типа и одного из ведущих predisposing его факторов — ожирения — являются серьезнейшей медико-социальной проблемой XXI в. Распространенность ожирения начиная с 1980 г. увеличилась вдвое. По оценке Всемирной организации здравоохранения, на сегодняшний день более 1,4 млрд человек во всем мире имеют ожирение (Всемирная организация здравоохранения, 2013 г.) [1]. Прогнозируется, что к 2030 г. до 58% взрослого населения мира (3,3 млрд человек) будут иметь избыточный вес или ожирение. В США более 60% женщин репродуктивного возраста имеют избыточный вес к моменту зачатия и более 1/3 страдают ожирением с 70% увеличением веса перед беременностью [2–4]. Подобная картина, к сожалению, наблюдается и в Российской Федерации [5]. Это означает, что большинство рожденных в настоящее время детей подвержены избыточному весу или ожирению уже в утробе матери в ключевые периоды внутриутробного развития.

Действительно, на сегодняшний день есть ряд убедительных доказательств того, что воздействие определенной среды в утробе матери оказывает долговременный «диабетогенный» эффект на плод, а также на все последующее потомство в целом. Принято считать, что генетические факторы и окружающая среда только способствуют развитию ожирения и сахарного диабета 2-го типа, однако исследования последних двух десятилетий собрали значительный объем доказательств, подтверждающих вклад «**внутриутробного метаболического программирования**» в возникновение ожирения и сахарного диабета 2-го типа, которое в большей части случаев связано с патологией внутриутробной среды.

В данной главе мы рассмотрим влияние внутриутробной среды, связанной с развитием ожирения и диабета у потомства в более позднем возрасте, а также гестационное влияние различных эндокринных патогенов. Обсудим также некоторые молекулярные механизмы программирования развития ожирения и диабета 2-го типа, включая эпигенетику и взаимодействия микрорибонуклеиновой кислоты. Наконец, оценим влияние нефармакологической профилактики, такой как улучшение пищевых привычек у матери или увеличение физической активности, на эпигеном потомства и на метаболические исходы.

1.1. КОНЦЕПЦИЯ ФЕТАЛЬНОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ

Понятие «фетальное (внутриутробное) программирование» далеко не ново. Под фетальным программированием понимается процесс, при котором под влиянием различных факторов окружающей среды меняются функция и активность отдельных генов, приводящих к изменениям метаболизма. В настоящее время наука определяет внутриутробное программирование как *in utero* **феномен**, который определяет дальнейшую восприимчивость организма к заболеваниям, сформированную еще в клеточном внутриутробном периоде. Воздействия ряда окружающих факторов во время критических периодов развития *in utero* могут способствовать повреждению фенотипа, приводящему к формированию таких патологий, как ожирение, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, метаболический синдром и т.д. Вступление в беременность с избыточной массой тела, ожирением или набор избыточного веса во время беременности являются прямыми факторами риска, создающими основу для передачи эпидемии ожирения из поколения в поколение [5–7].

Еще в начале XX в. ученые начали исследование детей, рожденных в период военного голода в Северной Голландии. В ходе исследований был сделан вывод, что недостаточное питание детей, рожденных от матерей, перенесших военный голод, приводило к высокому риску возникновения ожирения, сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы и других неинфекционных патологий. Нутритивный дефицит приводит к развитию необратимых и неизбежных структурных, физиологических и метаболических процессов у будущего ребенка.

Одной из первых попыток объяснения генетической природы ожирения и сахарного диабета стала «**гипотеза экономного гена**», вы-

двинутая в 1962 г. американским генетиком Джеймсом В. Нилом. Согласно теории Нила, все люди имеют генетическую предрасположенность к лишнему весу [8]. В данной гипотезе ожирение рассматривается как эволюционное превосходство. Ученый считал: так как ожирение и сахарный диабет крайне распространены, они, вероятнее всего, имеют прочную генетическую основу. Однако как объяснить, как такое тяжелейшее заболевание, имеющее генетическую основу и такое масштабное негативное влияние на организм человека, может быть «одобрено» в рамках естественного отбора? По предположению Нила, гены, предрасполагающие к развитию сахарного диабета («экономные гены»), ранее были исторически выгодными, но стали вредными в современном мире. По словам ученого, «прогресс» перерос в «ущерб».

Экономные гены — это гены, с помощью которых человек имеет возможность откладывать жир в периоды изобилия пищи, дабы обеспечить себя источником энергии в периоды ее нехватки (пир и голод) [8].

Нил считал, что такой «экономный» фенотип мог быть полезным для охотников, рожениц, так как позволял им «откармливаться» в периоды изобилия пищи. По мнению Нила, лица, имеющие ожирение и несущие в себе «экономные гены», лучше переживут период голода. Однако в современном мире, когда имеется постоянное изобилие пищи, этот генотип слишком эффективно подготавливает людей к голоду, который так никогда и не наступит. Данное несоответствие между окружающей средой, в которой происходило внутриутробное развитие, и окружающей средой сегодня, привело к развитию хронического ожирения и его последствию — сахарному диабету.

Важно отметить, что гипотеза, выдвинутая Нилом, предложена до появления четких различий между 1-м и 2-м типами диабета. Впоследствии ученый сказал, что его теория применима только к сахарному диабету 2-го типа.

Чуть позже, в 1990-х гг. Hales и Barker выдвинули **«гипотезу бережливого фенотипа»** [9, 10]. Суть гипотезы заключается в том, что развитие плода в условиях нутритивного дефицита в дальнейшем на молекулярно-генетическом уровне определяет тактику всей последующей жизни ребенка, что оказывает ведущее влияние на метаболические процессы и программирует развитие всех органов и систем плода, прямым образом предрасполагая его к развитию различных постнатальных патологий.

Уже в XXI в., в 2019 г. Jonathan C.K. Wells разработал более широкую модель «гипотезы бережливого фенотипа», выделив два общих фактора риска [11–13]:

- 1) **метаболическую мощьность**, включающую факторы, способствующие поддержанию гомеостаза глюкозы;
- 2) **метаболическую нагрузку**, включающую фенотипические признаки, бросающие вызов гомеостазу глюкозы (рис. 1.1).



Рис. 1.1. Концептуальная модель «мощность–нагрузка». Большая метаболическая емкость способствует поддержанию гомеостаза глюкозы, однако на развитие метаболической способности в раннем возрасте отрицательно влияют несколько компонентов материнского недоедания. Метаболическая нагрузка пагубно сказывается на гликемическом гомеостазе, приводя к повышению уровня сахара в крови, а ряд компонентов образа жизни человека усугубляют этот эффект

Ключевыми аспектами метаболической способности являются эндокринная функция поджелудочной железы (выработка инсулина) и мышечная масса (ключ к клиренсу глюкозы), оба находятся под сильным влиянием роста плода и младенца.

В свою очередь, ключевыми компонентами нагрузки являются ожирение (в частности абдоминальное ожирение), гипергликемия, малоподвижный образ жизни и психоэмоциональный стресс — все они приводят к нарушению гликемического контроля, способствуют развитию окислительного стресса и хронического воспаления [14, 15]. Стоит отметить, что и другие компоненты: различные инфекционные агенты и курение — также оказывают патогенное влияние на кардиометаболическую дисфункцию [16]. В этом смысле метаболическая нагрузка может рассматриваться как часть «**расширенного фенотипа**» человека, объединяющая физические черты как с произвольным, так и с произвольным воздействием окружающей среды [8, 17, 18].

Гипотеза «бережливого фенотипа» определила, что сочетание ранней изменчивости роста и более позднего ожирения является ключом к этиологии диабета на протяжении всей жизни.

Физическое развитие ребенка напрямую определяется состоянием организма его матери в период беременности, а также внутриутробными факторами уже на этапе деления бластоцитов и имплантации. Дисбаланс между нутритивным статусом матери и эмбриональной потребностью плода создает препятствия для нормального развития ребенка, что, в свою очередь, формирует нарушенный нездоровый фенотип [19, 20]. Важно сказать, что нарушение метаболизма в постнатальном периоде определяется как дефицитом питания плода, так и избытком [21].

Поскольку ожирение беременных женщин в настоящее время стало все более распространенным явлением, появились основания для создания другого пути. Pedersen выдвинул **гипотезу топливно-опосредованного тератогенеза**, которая постулирует, что материнское ожирение подвергает плод избыточному снабжению «топливом», т.е. глюкозой, вызывая изменения панкреатического фенотипа наряду с развитием ожирения плода уже до его рождения [22].

Pedersen подчеркнул наличие поразительно масштабного ожирения у таких рожденных младенцев: *«Наиболее бросается в глаза ожирение: круглые щеки “херувима”, глубоко посаженные глаза и короткая шея»*.

В данном случае мать вновь ограничивает метаболические возможности у потомства неспособностью поддерживать гомеостаз глюкозы во время беременности, тем самым крайне повышая метаболическую нагрузку на потомство уже до его рождения, приводя к развитию неблагоприятных долгосрочных метаболических последствий после рождения [23].

Таким образом, связь веса при рождении с диабетом имеет некую J-образную форму, с повышенным риском возникновения ожирения и сахарного диабета 2-го типа как при низкой, так и при высокой массе тела при рождении.

Важно понимать, что речь идет вовсе не о весе при рождении, а о программировании плода, и что межпоколенческая профилактика развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа (первичная профилактика) должна быть нацелена на питание и метаболизм матери!

Эта базовая физиологическая модель позволяет рассматривать последствия фенотипической изменчивости как фактор риска развития диабета в различных временных масштабах. К примеру, в течение очень долгого времени гоминины и люди развили как более низкий уровень мышечной массы, так и более выраженное ожирение по сравнению с другими приматами, особенно это касается самок. Однако «токсические» эффекты повышенной полноты у женщин были частично устранены совместной эволюцией путем ежегодно-бедренного распределения жира, что, по-видимому, способствует улучшению чувствительности тканей к инсулину [24, 25].

На животных моделях была детально отражена роль внутриутробного влияния материнского ожирения на потомство. В ряде экспериментов на животных ожирение у беременных самок грызунов приводило к развитию выраженной гипертрофии адипоцитов у потомства посредством эпигенетических модификаций. Другие пути включают влияние материнского ожирения на функцию плаценты, гликемическую регуляцию и дифференцировку стволовых клеток [26].

Помимо прочего, автором был выделен еще один топливно-опосредованный путь, который связан с нарушенным метаболизмом липидов. Риск развития дислипидемии связан с более высокой массой тела плода при рождении. Взаимосвязь между уровнями липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов матери и неонатальными исходами различается в зависимости от выраженности ожирения у матери до беременности. Кроме того, выявлена положительная корреляция между уровнем холестерина ЛПНП на поздних сроках беременности и уровнем массы тела новорожденного у женщин с ожирением в сравнении с женщинами, имеющими нормальную массу тела [23].

Такие результаты подчеркивают необходимость лучшего понимания того, как конкретное материнское «топливо», по отдельности или в сочетании с другими аспектами материнского здоровья и обмена веществ, может вызвать развитие ожирения и диабета у потомства.

1.2. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ У БУДУЩЕГО ПОТОМСТВА

Рост и масса тела ребенка при рождении являются довольно ориентировочными, но чаще всего используемыми критериями, отражающими степень развития плода. Данные показатели коррелируют с рационом матери, факторами образа жизни и сложным материнско-плацентарным взаимодействием. Большое количество исследований показывает, что существуют критические окна развития, в которых материнское ожирение может вызывать программные эффекты на физиологию потомства и развитие органов [26].

Индекс массы тела более 30 кг/м^2 у женщины до наступления беременности является прямым предиктором развития ожирения у ее потомства. Р.М. Catalano и соавт. в своем исследовании проводили долгосрочное наблюдение за потомством, рожденным от матерей, имевших ожирение [27]. Было показано, что уже в возрасте от 2 до 4 лет у данных детей было диагностировано ожирение более чем в 2,5 раза в сравнении с группой детей, рожденных от женщин с нормальной массой тела.

В то же время обращает на себя внимание и другой феномен. Дети, рожденные с нутритивным дефицитом, массой тела 2500 г и менее к 6–7 годам внезапно догоняют своих сверстников, родившихся с нормальной массой тела. Этот феномен получил название *catch-up growth* — феномен ускоренного роста. Важно отметить, что данные дети имеют большую жировую массу в сравнении с ровесниками, рожденными с нормальным индексом массы тела (ИМТ). У детей с нутритивным дефицитом обнаружено не просто увеличение массы жировой ткани, у данных детей происходит рост объема висцерального жира как наиболее активного компартмента жировой ткани. Таким образом, индукция развития ожирения имеет различные механизмы.

По данным исследования было также показано, что у детей, имеющих на момент рождения низкую массу тела, по достижению школьного возраста выявляли повышенные уровни инсулиноподобного фактора роста-1 и свободного инсулина. Стоит отметить, что на этом фоне отмечалось снижение уровня адипонектина в 1,5 раза. Таким образом, у детей, родившихся с низкой массой тела, в последующем наблюдается нарушенная структура тела и эндокринно-метаболического гомеостаза. Полученные результаты могут свидетельствовать о развивающейся у этих детей инсулинорезистентности.

Ряд экспериментальных исследований, проводимых на грызунах, также подтвердили, что длительный нутритивный дефицит приводит к задержке роста плода и плацентарной недостаточности. Кроме того, был отмечен повышенный рост жировой ткани у плода, что, в свою очередь, приводит к снижению массы таких важнейших органов, как головной мозг, печень, сердце, легкие, почки и т.д. У грызунов, рожденных с недостатком массы тела, было выявлено снижение в крови уровней альбумина, триглицеридов, повышение уровней холестерина ЛПНП и мочевины на поздних сроках беременности. Авторы исследования предположили, что нарушение структуры тела с избытком жировой ткани создает предпосылки для развития заболеваний уже в раннем внеутробном периоде с последующим развитием ожирения [28].

На других животных моделях было показано, что у новорожденных детенышей мышей, извлеченных у матерей с ожирением уже на 18-й день гестации, отмечалось значительное увеличение объема подкожно-жировой клетчатки в сочетании с гипертрофией адипоцитов, кроме того, было выявлено снижение экспрессии гена *GLUT-4*, что свидетельствует о развитии инсулинорезистентности у плода, по сравнению с грызунами, рожденными от мышей с нормальной массой тела. В ряде клинических экспериментов, проведенных на более крупных моделях животных — овцах, в которых исследовали плоды от матерей с избыточной массой тела или ожирением от 10 нед до середины гестации, было выявлено выраженное ожирение у данных плодов, а также высокая масса поджелудочной железы и печени [29].

Однако дальнейшие исследования показали, что имеются и другие критические окна патогенного внутриутробного программирования, которые также могут иметь ведущее значение для здоровья будущего потомства. В одном из исследований на самках мышей, соблюдавших высокожировое питание в течение 6 нед перед спариванием и в период лактации, было получено потомство с повышенным аппетитом, ожирением, артериальной гипертензией и инсулинорезистентностью в сравнении с контрольной группой. Потомство, рожденное от самок на высокожировом питании только во время беременности, показало большую массу тела, гипергликемию, гипертонию, жировой гепатоз и инсулинорезистентность по сравнению с потомством, рожденным от мышей со стандартной диетой.

Очень интересные результаты показали исследования по изучению братьев и сестер, которые родились до и после того, как их матерям были проведены бариатрические операции по поводу ожирения, где

видно, что у детей, которые родились после проведения данного оперативного вмешательства, отмечались более низкая масса тела, лучшая чувствительность к инсулину, отсутствие артериальной гипертензии по сравнению с братьями и сестрами, родившимися до проведения бариатрической операции [30].

Данные исследования наглядно демонстрируют, что существуют критические окна программирования, связанные со стадиями органогенеза на протяжении всего периода беременности. Ожирение, воздействующее на различных этапах внутриутробного развития, приводит к изменению фенотипа у потомства в зависимости от того, какие клетки и ткани развиваются в данное время. Адипоциты и иммунные клетки начинают формироваться в середине и вплоть до конца беременности. Для метаболизма это два важнейших типа клеток, так как они принимают участие в хранении питательных веществ, развитии инсулинорезистентности и системном воспалении. Жировая ткань является неким хранилищем адипоцитов, преадипоцитов, фибробластов, эндотелиальных и иммунных клеток в стромальной сосудистой фракции и играет ведущую роль в глобальном метаболизме. Жировая ткань накапливает и высвобождает липиды, поглощает глюкозу в ответ на секрецию инсулина и производит адипокины. Таким образом, жировая ткань служит связующим звеном между воспалением и дисфункцией, связанной с ожирением, и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Таким образом, можно выделить следующие предположения:

- 1) ожирение матери повышает чувствительность потомков к ожирению;
- 2) регуляторы адипогенной программы чувствительны к фетальному программированию;
- 3) эти данные могут быть использованы в будущих профилактических стратегиях предупреждения ожирения.

1.3. ЖИРОВАЯ ТКАНЬ КАК РЕГУЛЯТОР ГОМЕОСТАЗА

За последнее время произошла настоящая революция в отношении жировой ткани. Ранее жировую ткань воспринимали лишь как орган, накапливающий энергию, сегодня же жировая ткань — это поистине активный иммуногормональный регулятор гомеостаза [31]. В качестве одного из первых таких регуляторов был открыт лептин. Он участвует в регуляции репродуктивной, иммунной и многих других систем. Многие авторы считают, что ожирение — это состояние слабоактивного

воспаления (low-grade inflammation state), предполагая, что воспаление может являться одним из возможных механизмов, приводящих к инсулинорезистентности. Перечислим несколько протеинов, образующихся в жировой ткани, потенциально усиливающих воспаление: фактор некроза опухолей альфа (ФНО α); интерлейкины-6 и 1 β (ИЛ-6, ИЛ-1 β); резистин; лептин; адипонектин; протеин, стимулирующий ацетилирование; α_1 -кислый гликопротеин; пентраксин-3; антагонист рецептора ИЛ-1; фактор, ингибирующий миграцию макрофагов [32]. Хотелось бы отметить, что преадипоциты представляют собой мультипотентные клетки, имеющие сходство с клеточным строением иммунных клеток, способные перепрограммироваться в макрофаги. Таким образом, можно сказать, что жировая ткань является гетерогенным органом, имеющим в своей структуре различные клетки, такие как иммунные клетки, макрофаги, адипоциты.

Как уже ранее нами упоминалось, ожирение является индуктором хронического слабоактивного воспаления. В основном воспалительный сигнал обеспечен ядерным фактором κB , который благодаря транскрипции специфических генов, ответственных за синтез ИЛ-6, ФНО α , моноцитарного хемотаксического протеина-1 и некоторых других веществ, усиливает воспаление. c-Jun N-terminal-киназа также является медиатором воспаления [33]. При ожирении активируется c-Jun N-terminal-сигнальный путь с последующей экспрессией генов, связанных с воспалением.

В проведенных экспериментах введение беременным самкам грызунов ИЛ-6 и ФНО α приводило к развитию ожирения у потомства обоих полов, однако введение цитокинов повышало массу тела лишь у самцов, но не у самок, а объем жировой ткани увеличивался у потомства обоих полов [34]. Авторы данного исследования выявили следующую зависимость: чувствительность к инсулину уменьшается при воздействии ИЛ-6, в то время как у самцов введение ФНО α увеличивает уровень инсулина. Только у самок было отмечено повышение лептина при введении ИЛ-6. Также в ходе исследования было отмечено повышение тестостерона после введения ИЛ-6 только у самок, что, как известно, имеет важнейшее значение, так как гиперандрогенемия может привести к нарушению репродуктивной функции в последующей жизни.

Вышеперечисленные свойства цитокинов объясняются тем, что они имеют свойство ингибирования плацентарной 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназы 2-го типа, которая конвертирует активный кортизол в кортизон [35]. Уровень кортизола у беременных женщин в 4 раза выше,

чем у плода. 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа 2-го типа предупреждает переход избытка кортизола плоду от матери. Эксперименты, проведенные на плаценте человека, показали, что активность 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа в плаценте уменьшается под воздействием ИЛ-1 β на 25,2%, ФНО α на 24,8%, ИЛ-6 на 22,7%. Что, в свою очередь, провоцирует избыточный трансплацентарный переход кортизола от матери к плоду, приводя к фетальной задержке роста плода.

На сегодняшний день также известно, что адипоциты экспрессируют толл-подобные рецепторы 2-го и 4-го типов [36]. Классическим рецептором для липополисахарида является толл-подобный рецептор 4-го типа. Также к лигандам для данного рецептора относят свободные жирные кислоты, активирующие сигнал, идущий от рецептора, и, как следствие, активирующие воспаление. Стоит сказать, что ожирение матери повышает экспрессию плацентарных транспортеров жирных кислот и более высокую их доставку развивающемуся плоду в середине периода гестации. В ряде экспериментов на животных моделях было показано, что у мышей, у которых была создана мутация по толл-подобному рецептору 4-го типа, было выявлено снижение уровня жировой ткани, а также снижение в ней активности воспаления и уменьшение секреции провоспалительных маркеров. Кроме того, у данных грызунов отмечалось улучшенное прохождение инсулинового сигнала, т.е. уменьшалась инсулинорезистентность.

Важно сказать, что воспаление приводит к ингибированию дифференцировки стволовых клеток в миоциты и к усилению дифференцировки их в адипоциты [37]. Это, в свою очередь, усиливает развитие жировой ткани у плода, что в последующем непосредственно трансформируется в ожирение у потомства. Материнское ожирение приводит к усиленной выработке провоспалительных цитокинов, что может провоцировать развитие эпигенетических модификаций, положительно действующих на синтез протеинов, контролирующих адипогенез. Одновременно происходит снижение синтеза протеинов, контролирующих миогенез в мезенхимальных стволовых клетках плода, дающих начало миогенезу, адипогенезу и фиброгенезу. **Таким образом, ожирение через индуцируемое им воспаление и адипокины способно оказывать повреждающее действие на эндокринный профиль жировой ткани у потомства.**

Стресс эндоплазматического ретикулума является важнейшим механизмом развития инсулинорезистентности в адипоцитах при ожирении. Экспериментальные исследования, проводимые на овцах (считается, что эти данные можно экстраполировать на человека), показали, что

материнское ожирение индуцирует воспаление и развитие инсулинорезистентности в мышцах плода в поздние сроки гестации [38]. Помимо прочего, в фетальных мышцах наблюдается усиление адипогенеза. Авторы исследования показали, что ожирение у матери приводит к повышению в фетальных мышцах экспрессии толл-подобного рецептора 4-го типа в 2 раза, кроме того, отмечается высокий уровень ФНО α и активация пути, связанного с ядерным фактором κB , что подтверждает активацию провоспалительных процессов. Стоит отметить, что вместе с этим уровень инсулиновых рецепторов в фетальных мышцах был снижен, а в фетальной плазме выявлены высокие уровни глюкозы и инсулина. Гипергликемия индуцирует адипогенную дифференцировку стволовых клеток, имеющих в мышцах, таким образом нарушая миогенез и ускоряя адипогенез.

Белок миостатин осуществляет ингибирование миогенеза и усиливает адипогенез. Рекомбинантный миостатин ингибирует дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток, стимулируя при этом адипогенез [38]. В свою очередь, выработка антител к миостатину регулирует миогенную дифференцировку стволовых клеток и отрицательно регулирует адипогенез. Таким образом, миостатин участвует в регуляции композиции тела, меняя соотношение между мышечной и жировой тканью. Полученные данные подтверждаются и в экспериментах на животных. Было установлено, что антитела к миостатину у матери влияют на рост и структуру тела потомства. В ходе эксперимента было показано, что у всего потомства данной модели были высокоразвитая мышечная масса за счет гиперплазии и гипертрофии клеток скелетных мышц и низкое содержание жировой ткани в сравнении с контрольной группой. На основании вышесказанного авторы данного исследования пришли к выводу, что продукция антител к миостатину у матери приводит к изменению композиции тела у ее потомства за счет изменения соотношения мышечной и жировой ткани. Стоит отметить, что белок миостатин был выделен из плаценты млекопитающих, в том числе человека, где, возможно, является медиатором поглощения нутриентов и их транспорта от матери к плоду. Помимо прочего, миостатин оказывает влияние на транспорт глюкозы. В ряде экспериментальных исследований было показано, что экспрессия миостатина выше в плаценте при избыточном питании. Вероятнее всего, миостатин может оказывать влияние на пищевое поведение плода, участвует во внутриутробном программировании ожирения и может быть потенциальным медиатором фенотипа потомства [39].