

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив . . . . .	7
Список сокращений и условных обозначений . . . . .	9
Введение . . . . .	10
<b>Глава 1. Внутриутробное программирование ожирения.</b>	
<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
<b>Глава 2. Методы диагностики у пациентов с ожирением.</b>	
<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
<b>Глава 3. Лучевая диагностика ожирения. Г.Р. Ваганова, А.И. Михайлов . . . . .</b>	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

<b>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> . . . . .</b>	<b>112</b>
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
<b>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> . . . . .</b>	<b>136</b>
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 адипоцитокины 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

---

<b>Глава 6. Ожирение и модификация физической активности.</b>	
<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 предрасполагающих 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 производным, 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 ягодично-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  $30 \text{ кг/м}^2$  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 $\alpha$ ); интерлейкины-6 и 1 $\beta$  (ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ ); резистин; лептин; адипонектин; протеин, стимулирующий ацетилирование;  $\alpha_1$ -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  $\kappa B$ , который благодаря транскрипции специфических генов, ответственных за синтез ИЛ-6, ФНО $\alpha$ , 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 $\alpha$  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 $\alpha$  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 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа, которая конвертирует активный кортизол в кортизон [35]. Уровень кортизола у беременных женщин в 4 раза выше,

чем у плода. 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа 2-го типа предупреждает переход избытка кортизола плоду от матери. Эксперименты, проведенные на плаценте человека, показали, что активность 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа в плаценте уменьшается под воздействием ИЛ-1 $\beta$  на 25,2%, ФНО $\alpha$  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. Эспериментальные 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 $\alpha$  и активация пути, связанного с ядерным фактором  $\kappa$ B, 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 усоряя 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].