

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ626829>

УДК 618.3-06: 616-008.9: 616.379-008.64



Роль плаценты в формировании гестационных осложнений у женщин с метаболическим синдромом

А.А. Оразмурадов, Е.В. Муковникова, И.В. Бекбаева, А.А. Оразмурадова, Ж.Ж. Сулейманова

Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

За последнее десятилетие распространённость метаболического синдрома значительно выросла во всём мире, а в большинстве стран мира это неинфекционное заболевание стало основной угрозой для здоровья. На сегодняшний день механизмы влияния метаболического синдрома на развитие различных осложнений беременности активно обсуждаются. Отдельного внимания заслуживают исследования патофизиологических механизмов взаимосвязи метаболических нарушений и плацентарно-ассоциированных осложнений беременности. Плацента выполняет важнейшие функции на протяжении всей беременности и служит местом обмена питательных веществ и газообмена между беременной и плодом. Метаболические изменения в организме женщины тесно связаны с рядом плацентарно-опосредованных акушерских осложнений, включая преэклампсию, плацентарную недостаточность, макросомию, задержку роста плода и антенатальную гибель плода. Считают, что именно в I триместре беременности клетки трофобласта наиболее чувствительны к метаболическим изменениям в гомеостазе, что приводит к их ишемии, нарушению пролиферации, инвазии и ангиогенеза. При беременности, осложнённой метаболическим синдромом, плацента подвергается воздействию воспаления, окислительного стресса, дислипидемии, гипергликемии и изменённого уровня гормонов. Подобные метаболические сдвиги могут повлиять на развитие и функционирование плаценты, привести к аномальному росту плода, а также к метаболическим и сердечно-сосудистым нарушениям у детей в долгосрочной перспективе. Несмотря на обширный спектр осложнений беременности при метаболическом синдроме, механизмы их развития изучены недостаточно. Целью данного обзора стало обобщение современных знаний о патофизиологических механизмах влияния метаболического синдрома на развитие и функцию плаценты.

Ключевые слова: метаболический синдром; плацента; гестационный сахарный диабет; ожирение; преэклампсия; плацентарная недостаточность; обзор.

Как цитировать:

Оразмурадов А.А., Муковникова Е.В., Бекбаева И.В., Оразмурадова А.А., Сулейманова Ж.Ж. Роль плаценты в формировании гестационных осложнений у женщин с метаболическим синдромом // Казанский медицинский журнал. 2024. Т. 105, № 4. С. 596–606. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ626829>

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ626829>

The role of the placenta in the formation of gestational complications in women with metabolic syndrome

Agamurad A. Orazmuradov, Ekaterina V. Mukovnikova, Irina V. Bekbaeva,
Aylara A. Orazmuradova, Zhasmin Zh. Suleymanova

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Over the past decade, the prevalence of metabolic syndrome has increased significantly worldwide, and in most countries around the world this non-communicable disease has become a major health threat. Today, the mechanisms of metabolic syndrome influence on the development of various pregnancy complications are actively discussed. Studies of the pathophysiological mechanisms of the relationship between metabolic disorders and placental-associated pregnancy complications deserve special attention. The placenta performs essential functions throughout pregnancy and serves as a site for nutrient exchange and gas exchange between the pregnant woman and the fetus. Metabolic changes in women are closely associated with a number of placentally mediated obstetric complications, including preeclampsia, placental insufficiency, macrosomia, fetal growth restriction and antenatal fetal death. It is believed that it is in the first trimester of pregnancy that trophoblast cells are most sensitive to metabolic changes in homeostasis, which leads to their ischemia, impaired proliferation, invasion and angiogenesis. In pregnancies complicated by metabolic syndrome, the placenta is exposed to inflammation, oxidative stress, dyslipidemia, hyperglycemia, and altered hormone levels. Such metabolic changes can affect the development and function of the placenta, leading to abnormal fetal growth, as well as metabolic and cardiovascular disorders in children in the long term. Despite the wide range of pregnancy complications with metabolic syndrome, the mechanisms of their development have not been sufficiently studied. The purpose of this review was to summarize current knowledge about the pathophysiological mechanisms of the influence of metabolic syndrome on the development and function of the placenta.

Keywords: metabolic syndrome; placenta; gestational diabetes mellitus; obesity; preeclampsia; placental insufficiency; review.

To cite this article:

Orazmuradov AA, Mukovnikova EV, Bekbaeva IV, Orazmuradova AA, Suleymanova ZhZh. The role of the placenta in the formation of gestational complications in women with metabolic syndrome. *Kazan Medical Journal*. 2024;105(4):596–606. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ626829>

Received: 13.02.2024

Accepted: 21.04.2024

Published: 25.07.2024

ВВЕДЕНИЕ

Плацента объединяет кровообращение беременной и плода, обеспечивает перенос питательных веществ, регулирует обмен дыхательных газов, способствуя росту и развитию плода [1, 2]. В неблагоприятных условиях она способна к адаптации для поддержания жизнеспособности плода, при этом наибольший упор делается на сохранение развития и функционирования головного мозга, в результате чего она подвергается морфологическим и функциональным изменениям [1].

Метаболический синдром (МС) тесно взаимосвязан с рядом акушерских осложнений, включая преэклампсию, плацентарную недостаточность, макросомию, задержку роста плода и антенатальную гибель плода, а также с развитием метаболических и сердечно-сосудистых нарушений у детей от внутриутробного периода до взрослой жизни [2–5].

При беременности, осложнённой МС, плацента подвергается усиленному воздействию воспаления, окислительного стресса, дислипидемии и изменённого уровня гормонов [6, 7]. Подобные сдвиги в гомеостазе приводят к нарушению развития и функции плаценты, ассоциированному осложнению как у беременной, так и у плода [8].

В этом обзоре обобщены современные знания о влиянии МС на формирование и функционирование плаценты и связанные с ними осложнения беременности, родов и послеродового периода.

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ТРОФОБЛАСТ В РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ

На ранних сроках беременности трофобласт наиболее чувствителен к метаболическим изменениям. Даже небольшие сдвиги в гомеостазе могут иметь значительные негативные последствия в отношении развития плаценты и исхода беременности [8–10]. Метаболические изменения в организме беременных коррелируют с изменёнными уровнями факторов роста, цитокинов и молекул адгезии [8, 9], что позволяет предположить формирование неблагоприятной среды для развития плаценты.

НАРУШЕНИЕ ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК ТРОФОБЛАСТА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

В основе нормального формирования плаценты лежит активная пролиферация трофобласта. Исследование *in vitro* продемонстрировало, что гипергликемия индуцирует остановку клеточного цикла в фазе G0 в клетках трофобласта,

а также нарушает сигнальные пути фосфатидилинозитол-фосфата, которые участвуют в пролиферации клеток [10].

МС может ингибировать пролиферацию клеток посредством эпигенетических модификаций, влияя на экспрессию микроРНК¹ (miR) в них [11]. Как гипергликемия, так и дислипидемия усиливают экспрессию miR-137, что приводит к гиперэкспрессии интерлейкина-6 и, как следствие, ингибированию пролиферации клеток трофобласта [12]. Кроме того, при МС повышается активность miR-136, ингибируя пролиферацию трофобласта путём подавления синтеза фактора транскрипции E2F1, который служит важным регулятором клеточного цикла, опосредующим переход из пресинтетической в синтетическую фазу клеточного цикла [13].

При МС снижается активность miR-362-5p, оказывающей влияние на внутриклеточный сигнальный путь PI3K/AKT вследствие прямого повышения секреции глутатион-дисульфидредуктазы, что приводит к ингибированию пролиферации клеток трофобласта [14]. В условиях изменённого гомеостаза при МС повышается экспрессия miR-520h, ингибируя пролиферацию клеток за счёт снижения активности комплекса серин/треонин киназ (mTOR) в трофобластических клетках [15].

НАРУШЕНИЕ ИНВАЗИИ ТРОФОБЛАСТА

МС приводит к поверхностной миграции и недостаточной инвазии трофобласта, а как следствие, к аномальному ремоделированию спиральных артерий матки [16]. В модели на крысах инсулинорезистентность вызывала изменения в инвазии трофобласта, нарушение кровотока в плаценте и повышенное сосудистое сопротивление, что прямо пропорционально коррелировало с увеличением частоты мертворождения и гипотрофии плода [16].

По мере инвазии трофобласта в децидуально изменённый эндометрий вневорсинчатый трофобласт продуцирует ферменты системы активации фибриногена, матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы металлопротеиназ, которые регулируют ремоделирование внеклеточного матрикса и инвазию клеток трофобласта [17]. L. Belkacemi и соавт. показали, что при МС инвазия трофобласта снижалась приблизительно на 62%, а активность плазминогена урокиназного типа — фермента системы активации фибриногена — была ниже [18].

Повышение уровня E-кадгерина, снижение содержания белка Twist1 и виментина в клетках трофобласта под действием гипергликемии и дислипидемии нарушали процесс эпителиально-мезенхимального перехода. Этот переход не только участвует в инвазии трофобласта, но также регулирует дифференцировку синцитиотрофобласта и цитотрофобласта [19].

Исходя из вышесказанного, можно предположить, что метаболические нарушения в организме беременной

¹ РНК — рибонуклеиновая кислота.

ингибируют инвазию и миграцию трофобласта в I триместре беременности. Вышеописанные патофизиологические механизмы могут лежать в основе таких осложнений беременности, как преэклампсия, плацентарная недостаточность, задержка роста плода и антенатальная гибель плода.

ГИПОКСИЯ ТРОФОБЛАСТА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Ряд исследований продемонстрировал, что МС ассоциирован с плацентарной гипоксией [20–22]. Так, в мышиную модель инсулинорезистентность и дислипидемия коррелировали с повышенной экспрессией индуцируемого гипоксией фактора-1 α , наряду с повышенной экспрессией фактора некроза опухоли α , интерлейкина-1 β и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF — от англ. Vascular Endothelial Growth Factor), что может приводить к плацентарному гипоксическому стрессу и, как следствие, к нарушению развития сосудов плаценты [20].

Индукцируемый гипоксией фактор-1 регулирует процесс транскрипции в условиях гипоксии [22]. Кроме того, при ишемии повышается экспрессия трансформирующего фактора роста β , ингибирующего дифференцировку клеток трофобласта [22]. Экспрессия как индуцируемого гипоксией фактора-1 α , так и трансформирующего фактора роста β снижается с увеличением концентрации кислорода, что создаёт условия для адекватной дифференцировки трофобласта и обеспечивает обширную инвазию цитотрофобласта в спиральные артерии [21, 22].

Однако J. Nteeba и соавт. продемонстрировали, что в условиях гипергликемии толщина мембран клеток трофобласта значительно увеличивается за счёт массивного отложения коллагена. Подобное преобразование в клеточной мембране приводит к изменению градиентов концентрации кислорода в плаценте и локальной гипоксии на границе между беременной и плодом [23]. Более того, МС может нарушать развитие трофобласта, уменьшая реакцию стволовых клеток на низкий уровень кислорода [23].

АНГИОГЕНЕЗ В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Ангиогенез в плаценте продолжается на протяжении всей беременности, что позволяет установить адекватное фетоматеринское кровообращение [24–28]. Клетки трофобласта секретируют ангиогенные факторы во время ремоделирования спиральных артерий матки. VEGF разрушает гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов. Плацентарный фактор роста, экспрессирующийся в ворсинках трофобласта, способствует ангиогенезу в условиях гипоксии [24].

Ангиопоэтины (1-го и 2-го типов) и их рецептор Tie-2 играют важную роль в разрушении кровеносных сосудов [25]. Фактор роста фибробластов и тромбоцитарный фактор роста участвуют в васкулогенезе и ангиогенезе [26]. Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 представляет

собой растворимую форму VEGFR-1 с высоким сродством к VEGF, но без функции передачи сигнала [27]. Растворимый эндоглин ингибирует трансформирующий фактор роста β и блокирует активацию эндотелиальной синтазы оксида азота, тем самым нарушая ангиогенез [28].

Ряд исследований продемонстрировал снижение секреции VEGF, плацентарного фактора роста, плазминогена урокиназного типа и одновременное увеличение концентрации антиангиогенных факторов, таких как растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 и растворимый эндоглин в клетках трофобласта при МС [18, 29, 30].

В плаценте женщин с МС повышенное содержание VEGF, ангиопоэтинов, эндоглина и эндотелина может привести к дисбалансу между ангиогенными и антиангиогенными факторами [31]. При этом A. Tirpe и соавт. продемонстрировали, что небольшая гликемия при гестационном сахарном диабете и липидемия при ожирении сами по себе не изменяли экспрессию VEGF, в отличие от МС [32]. Кроме того, A. Alqudah и соавт. показали, что содержание FK506-связывающего белка, действующего как антиангиогенный белок и регулятор воспаления, снижалось в плаценте мышей с ожирением и длительно текущей гипергликемией [33].

Однако есть и контрверсионные данные, демонстрирующие, что гипергликемия и ожирение способствуют ангиогенезу посредством передачи сигналов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K — от англ. phosphatidylinositol-3 kinase) в плаценте [34, 35]. Считают, что матриксная металлопротеиназа-1 мембранного типа (MT1-MMP — от англ. membrane-type matrix metalloproteinase-1) играет ключевую роль в ангиогенезе и расширении сосудов [34, 35].

U. Hiden и соавт. продемонстрировали, что в фетоплацентарных эндотелиальных клетках у женщин с гипергликемией и индексом массы тела $>24,9$ кг/м² экспрессия общей и активной MT1-MMP увеличивается на 54% относительно женщин с нормогликемией и индексом массы тела $<24,9$ кг/м² [35]. Кроме того, антитела, блокирующие MT1-MMP, снижали ангиогенез *in vitro* на 29%, а высокие уровни инсулина и инсулиноподобного фактора роста 2 стимулировали экспрессию MT1-MMP путём передачи сигналов PI3K через рецепторы инсулина [34].

Несмотря на контрверсионность информации об ангиогенезе в плаценте при МС и определяющих его факторах, несомненно, что баланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами нарушается при МС, что может лежать в основе патогенеза преэклампсии, задержки роста плода и плацентарной недостаточности.

ИММУННЫЙ ОТВЕТ В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Матка во время беременности колонизирована большим количеством иммунных клеток, наиболее распространённые из которых — децидуальные естественные киллеры (dNK) и макрофаги [34–36].

Максимальная концентрация dNK совпадает с началом ремоделирования спиральных артерий, а затем постепенно снижается по мере прогрессирования беременности [36, 37]. Поскольку dNK продуцируют фактор некроза опухоли α , плацентарный фактор роста, VEGF и MMP, основная биологическая функция dNK, связана с ремоделированием спиральных артерий [38]. В мышинной модели дефицит dNK у мышей с MC приводил к снижению плотности сосудов и нарушению ремоделирования спиральных артерий [39].

Кроме того, при MC плацента инфильтрируется NK-клетками периферической крови [40]. С. McElwain и соавт. и М. Мопасо-Браун и соавт. продемонстрировали, что количество цитотоксических CD16⁺ и CD56⁻ NK-клеток увеличивается как в материнской крови, так и в экстраворсинках плаценты при MC [41, 42]. Кроме того, уровень CD16⁺ и CD56⁻ прямо пропорционально коррелировал с длительностью MC [41, 42].

Макрофаги секретируют интерлейкин-33, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, хемокин CXCL1, трансформирующий фактор роста β , фактор некроза опухоли α , участвующие в регуляции инвазии и миграции клеток трофобласта [40]. *In vitro* лептинемия и гипергликемия стимулировали высвобождение интерлейкина-8 и интерферона γ , фактора некроза опухоли β , хемокина CXCL1 и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в большей концентрации, чем при нормальной беременности, создавая провоспалительную среду на границе между беременной и плодом [34, 36, 37].

Кроме того, цитокины, секретируемые макрофагами в строму ворсинок, не попадают в системный кровоток и накапливаются в плаценте [39, 40]. Это может способствовать запуску внутриплацентарного воспалительного каскада с накоплением множества провоспалительных медиаторов и стать причиной хронического виллита [39, 40].

Таким образом, хроническое воспаление у женщин с MC до беременности запускает каскад событий, которые создают воспалительную среду внутриутробно. Развитие плода в условиях воспалительной среды может оказать негативное долгосрочное влияние на здоровье потомства, включая риск развития нервно-психических расстройств (аутизм, дефицит внимания и гиперактивности) и метаболических заболеваний (ожирение, сахарный диабет 2-го типа) [43].

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ПЛАЦЕНТУ В ПОЗДНИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ

MC матери приводит к увеличению массы и транспортной поверхности плаценты, что может способствовать макросомии плода [44, 45]. В метаанализе J. Kubler и соавт. выявили линейную корреляцию между объемом плацен-

ты в I триместре беременности и массой тела новорожденного [44]. Однако существует и контрверсионное мнение о том, что масса плаценты обратно пропорциональна её эффективности в связи с изменениями структуры сосудистой сети [46].

В исследовании S. Sureshchandra и соавт. и G. Daskalakis и соавт. в плацентах женщин с ожирением отмечена задержка созревания ворсинчатого хориона, проявляющаяся в уменьшенном количестве ворсин [47, 48]. Аналогичным образом, в плацентах беременных с гестационным сахарным диабетом обнаружены незрелость ворсин, и, как следствие, значительное снижение эффективности плаценты [48]. Подобные изменения могут приводить к задержке роста плода и рождению детей, маловесных для гестационного возраста.

ЭНДОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ ПЛАЦЕНТЫ

Плацента выполняет множество эндокринных функций на протяжении всей беременности. В слое клеток синцитиотрофобласта синтезируется ряд гормонов, в том числе хорионический гонадотропин человека, плацентарный лактоген (PL — от англ. placental lactogen) и плацентарный гормон роста [49].

Считают, что MC матери приводит к снижению уровней РНК PL и плацентарного гормона роста в плаценте [50, 51]. В свою очередь, нарушение регуляции синтеза PL во внутриутробном периоде может повлиять на метаболический статус во взрослом возрасте [51].

D. Fleenor и соавт. с целью изучения осложнений, вызванных нехваткой PL, создали модель мышей с недостатком рецепторов PL, параметры которой сравнили со здоровыми мышами. Авторы продемонстрировали, что потомство мышей с недостатком рецепторов PL на 7-й день жизни имело меньшую массу тела и более высокие концентрации глюкозы в крови по сравнению с контрольной группой. В течение первых недель жизни у мышей с недостатком рецепторов также возникла задержка роста и развивалась гипогликемия. В течение следующих месяцев наблюдения у мышей исследуемой группы развились ожирение, гиперлептинемия, гипергликемия натошак и резистентность к инсулину [52]. Основываясь на этих результатах, можно сформулировать теорию о том, что PL играет роль в регуляции роста плода и формировании его метаболического статуса.

ПЛАЦЕНТАРНЫЙ ТРАНСПОРТ ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Плацентарные транспортные белки, локализованные в синцитиотрофобласте, отвечают за избирательный транспорт жирных кислот, глюкозы, кислорода, аминокислот и витаминов [53, 54]. MC приводит к снижению экспрессии транспортеров, что может влиять на снабжение плода питательными веществами.

Плацента регулирует доставку жирных кислот развивающемуся плоду посредством транспорта и метаболизма липидов [54, 55]. Материнская поверхность синцитиотрофобласта содержит эндотелиальную липазу, которая гидролизует триглицериды с высвобождением жирных кислот [54–56]. Дислипидемия и гипергликемия матери способствуют снижению окисления жирных кислот в митохондриях плацентарных клеток [56–58]. Как ожирение, так и гестационный сахарный диабет независимо связаны со снижением экспрессии матричной РНК эндотелиальной липазы, а также её мембранных транспортных белков FATP1 и FATP4 [59].

В плаценте человека присутствуют три изоформы транспортера глюкозы: GLUT1, GLUT3 и GLUT4 [58, 59]. Экспрессия GLUT1 в базальной мембране увеличивается у женщин с ожирением, рожаящих macrosomных детей, и положительно коррелирует с массой тела при рождении [57–59]. Аналогичные результаты были обнаружены у женщин с гестационным сахарным диабетом, у которых экспрессия GLUT1 в базальной мембране плаценты

увеличивается приблизительно в 2 раза относительно женщин с нормогликемией [60].

Контрверсионно, P. Nogues и соавт. продемонстрировали, что при МС значительно снижается экспрессия матричной РНК GLUT1 только на эмбриональной стороне плаценты. Авторы полагают, что плацента может адаптировать экспрессию своих генов-переносчиков, чтобы сбалансировать потребность плода в избыточном притоке питательных веществ [61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МС, оказывает влияние на формирование и функционирование плаценты на молекулярно-генетическом и клеточном уровнях, нарушая внутриклеточные процессы в трофобласте, его инвазию и кислородно-транспортную функцию плаценты. Данные изменения ассоциированы с такими осложнениями МС, как плацентарная недостаточность, преэклампсия, задержка роста плода, macrosomia, антенатальная гибель плода, а также с метаболическими нарушениями у детей в долгосрочной перспективе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.А.О. — концептуализация, общее руководство, администрирование проекта; Е.В.М. — анализ, создание черновика; И.В.Б. — методология, редактирование рукописи; А.А.О. — исследование, визуализация; Ж.Ж.С. — создание черновика, визуализация.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. A.A.O. — conceptualization, supervision, project administration; E.V.M. — formal analysis, writing — original draft; I.V.B. — methodology, writing — review & editing; A.A.O. — investigation, visualization; Zh.Zh.S. — writing — original draft, visualization.

Funding source. The study had no sponsorship.

Competing interests. The authors declare that there is no conflict of interest in the presented article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бережанская С.Б., Лебеденко А.А., Афонин А.А., и др. Роль плацентарных нарушений в развитии перинатального повреждения головного мозга плода и новорождённого // Сибирское медицинское обозрение. 2022. № 6. С. 138. doi: 10.20333/25000136-2022-6-13-23
2. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Азаматов А.Р., Шмаков Р.Г. Общность клинических проявлений преэклампсии и метаболического синдрома: поиск обоснования // Акушерство и гинекология. 2021. № 3. С. 81–89. doi: 10.18565/aig.2021.3.81-89
3. Аракелян Г.А., Оразмурадов А.А., Маяцкая Т.А., и др. Особенности новорождённых от матерей с гестационным сахарным диабетом и прегестационным ожирением // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 8, № S3. С. 24–29. doi: 10.24411/2303-9698-2020-13904
4. Ожирение. Диабет. Беременность. Версии и контрверсии. Клинические практики. Перспективы / Под ред. В.Е. Радзинского, Т.Л. Боташевой, Г.А. Котайш. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. с. 28–30.
5. Biccoca M.J., Mendez-Figueroa H., Chauhan S.P., Sibai B.M. Maternal obesity and the risk of early-onset and late-onset hypertensive disorders of pregnancy // *Obstet Gynecol.* 2020. Vol. 136, N. 1. P. 118–127. doi: 10.1097/AOG.0000000000003901
6. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Шмаков Р.Г., и др. Беременность — естественная модель метаболического синдрома: результаты динамического исследования физиологической гестации // Акушерство и гинекология. 2020. № 9. С. 88–96. doi: 10.18565/aig.2020.9.88-96
7. Кузина И.А., Гончарова Е.В., Мартиросян Н.С., и др. Состояние гемостаза у женщин с ожирением и метаболическим синдромом // РМЖ. Медицинское обозрение. 2021. Т. 5, № 9. С. 598–604. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-9-598-604
8. Musa E., Salazar-Petres E., Arowolo A., et al. Obesity and gestational diabetes independently and collectively induce specific effects on placental structure, inflammation and endocrine function in a cohort of South African women // *Physiol.* 2023. Vol. 601, N. 7. P. 1287–1306. doi: 10.1113/JP284139
9. Huhtala M.S., Terti K., Juhila J., et al. Metformin and insulin treatment of gestational diabetes: Effects on inflammatory markers and IGF-binding protein-1 — secondary analysis of a randomized controlled trial // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020. Vol. 20, N. 1. P. 401. doi: 10.1186/s12884-020-03077-6
10. Li M., Huang Y., Xi H., et al. Circ_FOXP1 promotes the growth and survival of high glucose-treated human trophoblast cells through

- the regulation of miR-508-3p/SMAD family member 2 pathway // *Endocr J*. 2022. Vol. 69, N. 9. P. 1067–1078. doi: 10.1507/endocrj.EJ21-0528
11. Zhou X., Xiang C., Zheng X. miR-132 serves as a diagnostic biomarker in gestational diabetes mellitus and its regulatory effect on trophoblast cell viability // *Diagn Pathol*. 2019. Vol. 14, N. 1. P. 119. doi: 10.1186/s13000-019-0899-9
 12. Peng H.Y., Li M.Q., Li H.P. MiR-137 restricts the viability and migration of HTR-8/SVneo cells by downregulating FNDC5 in gestational diabetes mellitus // *Curr Mol Med*. 2019. Vol. 19, N. 7. P. 494–505. doi: 10.2174/1566524019666190520100422
 13. Zhang C., Wang L., Chen J., et al. Differential expression of miR-136 in gestational diabetes mellitus mediates the high-glucose-induced trophoblast cell injury through targeting E2F1 // *Int J Genomics*. 2020. Vol. 20. P. 3645371. doi: 10.1155/2020/3645371
 14. Ke W., Chen Y., Zheng L., et al. miR-134-5p promotes inflammation and apoptosis of trophoblast cells via regulating FOXP2 transcription in gestational diabetes mellitus // *Bioengineered*. 2022. Vol. 13, N. 1. P. 319–330. doi: 10.1080/21655979.2021.2001219
 15. Zhang C., Zhao D. MicroRNA-362-5p promotes the proliferation and inhibits apoptosis of trophoblast cells via targeting glutathione-disulfide reductase // *Bioengineered*. 2021. Vol. 12, N. 1. P. 2410–2419. doi: 10.1080/21655979.2021.1933678
 16. Chong S., Wei Y.M., Chen W., Yang H.X. Updates in long-term maternal and fetal adverse effects of gestational diabetes mellitus // *Maternal-Fetal Medicine*. 2019. Vol. 1, N. 2. P. 91–94. doi: 10.1097/FM9.0000000000000019
 17. Chakraborty C., Gleeson L.M., McKinnon T., Lala P.K. Regulation of human trophoblast migration and invasiveness // *Can J Physiol Pharmacol*. 2002. Vol. 80, N. 2. P. 116–124. doi: 10.1139/y02-016
 18. Belkacemi L., Lash G.E., Macdonald-Goodfellow S.K., et al. Inhibition of human trophoblast invasiveness by high glucose concentrations // *J Clin Endocrinol Metab*. 2005. Vol. 90, N. 8. P. 4846–4851. doi: 10.1210/jc.2004-2242
 19. Lai R., Ji L., Zhang X., et al. Stanniocalcin2 inhibits the epithelial-mesenchymal transition and invasion of trophoblasts via activation of autophagy under high-glucose conditions // *Mol Cell Endocrinol*. 2022. Vol. 547. P. 111598. doi: 10.1016/j.mce.2022.111598
 20. Zhang J., Bai W.P. C1q/tumor necrosis factor related protein 6 (CTRP6) regulates the phenotypes of high glucose-induced gestational trophoblast cells via peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) signaling // *Bioengineered*. 2022. Vol. 13, N. 1. P. 206–216. doi: 10.1080/21655979.2021.2012906
 21. Zhao H., Wong R.J., Stevenson D.K. The impact of hypoxia in early pregnancy on placental cells // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N. 18. P. 9675. doi: 10.3390/ijms22189675
 22. James J.L., Boss A.L., Sun C., et al. From stem cells to spiral arteries: A journey through early placental development // *Placenta*. 2022. Vol. 125. P. 68–77. doi: 10.1016/j.placenta.2021.11.004
 23. Nteeba J., Varberg K.M., Scott R.L., et al. Poorly controlled diabetes mellitus alters placental structure, efficiency, and plasticity // *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020. Vol. 8, N. 1. P. e001243. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001243
 24. Liu H., Ning F., Lash G.E. Contribution of vascular smooth muscle cell apoptosis to spiral artery remodeling in early human pregnancy // *Placenta*. 2022. Vol. 120. P. 10–17. doi: 10.1016/j.placenta.2022.02.005
 25. Akwii R.G., Sajib M.S., Zahra F.T., Mikelis C.M. Role of angiotensin-2 in vascular physiology and pathophysiology // *Cells*. 2019. Vol. 8, N. 5. P. 471. doi: 10.3390/cells8050471
 26. Kemp S.S., Lin P.K., Sun Z., et al. Molecular basis for pericyte-induced capillary tube network assembly and maturation // *Front Cell Dev Biol*. 2022. Vol. 10. P. 943533. doi: 10.3389/fcell.2022.943533
 27. Stepan H., Galindo A., Hund M., et al. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction // *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023. Vol. 61, N. 2. P. 168–180. doi: 10.1002/uog.26032
 28. Ives C.W., Sinkey R., Rajapreyar I., Tita A.T.N., Oparil S. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review // *J Am Coll Cardiol*. 2020. Vol. 76, N. 14. P. 1690–1702. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.014
 29. Tao J., Xia L.Z., Chen J.J., et al. High glucose condition inhibits trophoblast proliferation, migration and invasion by downregulating placental growth factor expression // *J Obstet Gynaecol Res*. 2020. Vol. 46, N. 9. P. 1690–1701. doi: 10.1111/jog.14341
 30. Anness A.R., Baldo A., Webb D.R., et al. Effect of metformin on biomarkers of placental-mediated disease: A systematic review and meta-analysis // *Placenta*. 2021. Vol. 107. P. 51–58. doi: 10.1016/j.placenta.2021.02.021
 31. Al-Ofi E., Alrafiah A., Maida S., et al. Altered expression of angiogenic biomarkers in pregnancy associated with gestational diabetes // *Int J Gen Med*. 2021. Vol. 14. P. 3367–3375. doi: 10.2147/IJGM.S316670
 32. Tirpe A.A., Gulei D., Ciortea S.M., et al. Hypoxia: Overview on hypoxia-mediated mechanisms with a focus on the role of HIF genes // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, N. 24. P. 6140. doi: 10.3390/ijms20246140
 33. Alqudah A., Eastwood K.A., Jerotic D., et al. FKBPL and SIRT-1 are downregulated by diabetes in pregnancy impacting on angiogenesis and endothelial function // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. Vol. 12. P. 650328. doi: 10.3389/fendo.2021.650328
 34. Weiß E., Berger H.M., Brandl W.T., et al. Maternal overweight downregulates MME (Nephrilysin) in fetoplacental endothelial cells and in cord blood // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N. 3. P. 834. doi: 10.3390/ijms21030834
 35. Hiden U., Lassance L., Tabrizi N.G., et al. Fetal insulin and IGF-II contribute to gestational diabetes mellitus (GDM)-associated up-regulation of membrane-type matrix metalloproteinase 1 (MT1-MMP) in the human fetoplacental endothelium // *J Clin Endocrinol Metab*. 2012. Vol. 97, N. 10. P. 3613–3621. doi: 10.1210/jc.2012-1212
 36. Keenan-Devlin L., Miller G.E., Ernst L.M., et al. Inflammatory markers in serum and placenta in a randomized controlled trial of group prenatal care // *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023. Vol. 5, N. 12. P. 101200. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.101200
 37. Li Y.X., Long D.L., Liu J., et al. Gestational diabetes mellitus in women increased the risk of neonatal infection via inflammation and autophagy in the placenta // *Medicine (Baltimore)*. 2020. Vol. 99, N. 40. P. e22152. doi: 10.1097/MD.00000000000022152
 38. Diaz-Hernandez I., Alecsandru D., García-Velasco J.A., Domínguez F. Uterine natural killer cells: From foe to friend in reproduction // *Hum Reprod Update*. 2021. Vol. 27, N. 4. P. 720–746. doi: 10.1093/humupd/dmaa062
 39. St-Germain L.E., Castellana B., Baltayeva J., Beristain A.G. Maternal obesity and the uterine immune cell landscape: The shaping role of inflammation // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N. 11. P. 3776. doi: 10.3390/ijms21113776
 40. Ding J., Zhang Y., Cai X., et al. Crosstalk between trophoblast and macrophage at the maternal-fetal interface: Current status and future perspectives // *Front Immunol*. 2021. Vol. 12. P. 758281. doi: 10.3389/fimmu.2021.758281

41. McElwain C.J., McCarthy F.P., McCarthy C.M. Gestational diabetes mellitus and maternal immune dysregulation: what we know so far // *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22, N. 8. P. 4261. doi: 10.3390/ijms22084261
42. Monaco-Brown M., Lawrence D.A. Obesity and maternal-placental-fetal immunology and health // *Front Pediatr.* 2022. Vol. 10. P. 859885. doi: 10.3389/fped.2022.859885
43. Denizli M., Capitano M.L., Kua K.L. Maternal obesity and the impact of associated early-life inflammation on long-term health of offspring // *Front Cell Infect Microbiol.* 2022. Vol. 16, N. 12. P. 940937. doi: 10.3389/fcimb.2022.940937
44. Kubler J.M., Clifton V.L., Moholdt T., Beetham K.S. The effects of exercise during pregnancy on placental composition: A systematic review and meta-analysis // *Placenta.* 2022. Vol. 117. P. 39–46. doi: 10.1016/j.placenta.2021.10.008
45. Harvey L., van Elburg R., van der Beek E.M. Macrosomia and large for gestational age in Asia: One size does not fit all // *J Obstet Gynaecol Res.* 2021. Vol. 47, N. 6. P. 1929–1945. doi: 10.1111/jog.14787
46. Kelly A.C., Powell T.L., Jansson T. Placental function in maternal obesity // *Clin Sci (Lond).* 2020. Vol. 134, N. 8. P. 961–984. doi: 10.1042/CS20190266
47. Sureshchandra S., Marshall N.E., Messaoudi I. Impact of pregravid obesity on maternal and fetal immunity: Fertile grounds for reprogramming // *J Leukoc Biol.* 2019. Vol. 106, N. 5. P. 1035–1050. doi: 10.1002/JLB.3RI0619-181R
48. Daskalakis G., Marinopoulos S., Krielesi V., et al. Placental pathology in women with gestational diabetes // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008. Vol. 87, N. 4. P. 403–407. doi: 10.1080/00016340801908783
49. Basak S., Varma S., Duttaroy A.K. Modulation of fetoplacental growth, development and reproductive function by endocrine disruptors // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023. Vol. 14. P. 1215353. doi: 10.3389/fendo.2023.1215353
50. Kampmann U., Knorr S., Fuglsang J., Ovesen P. Determinants of maternal insulin resistance during pregnancy: An updated overview // *J Diabetes Res.* 2019. P. 5320156. doi: 10.1155/2019/5320156
51. Sibiak R., Jankowski M., Gutaj P., et al. Placental lactogen as a marker of maternal obesity, diabetes, and fetal growth abnormalities: Current knowledge and clinical perspectives // *J Clin Med.* 2020. Vol. 9, N. 4. P. 1142. doi: 10.3390/jcm9041142
52. Fleenor D., Oden J., Kelly P.A., et al. Roles of the lactogens and somatogens in perinatal and postnatal metabolism and growth: Studies of a novel mouse model combining lactogen resistance and growth hormone deficiency // *Endocrinology.* 2005. Vol. 146, N. 1. P. 103–112. doi: 10.1210/en.2004-0744
53. Shallie P.D., Naicker T. The placenta as a window to the brain: A review on the role of placental markers in prenatal programming of neurodevelopment // *Int J Dev Neurosci.* 2019. Vol. 73. P. 41–49. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2019.01.003
54. Easton Z.J.W., Regnault T.R.H. The impact of maternal body composition and dietary fat consumption upon placental lipid processing and offspring metabolic health // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, N. 10. P. 3031. doi: 10.3390/nu12103031
55. Johns E.C., Denison F.C., Reynolds R.M. The impact of maternal obesity in pregnancy on placental glucocorticoid and macronutrient transport and metabolism // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020. Vol. 1866, N. 2. P. 165374. doi: 10.1016/j.bbdis.2018.12.025
56. Desoye G., Wells J.C.K. Pregnancies in diabetes and obesity: The capacity-load model of placental adaptation // *Diabetes.* 2021. Vol. 70, N. 4. P. 823–830. doi: 10.2337/db20-1111
57. 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. Vol. 48, N. 2. P. 247–266. doi: 10.1016/j.ogc.2021.02.001
58. Joshi N.P., Mane A.R., Sahay A.S., et al. Role of placental glucose transporters in determining fetal growth // *Reprod Sci.* 2022. Vol. 29, N. 10. P. 2744–2759. doi: 10.1007/s43032-021-00699-9
59. Desoye G., Cervar-Zivkovic M. Diabetes mellitus, obesity, and the placenta // *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020. Vol. 47, N. 1. P. 65–79. doi: 10.1016/j.ogc.2019.11.001
60. Castillo-Castrejon M., Yamaguchi K., Rodel R.L., et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on placental expression and activity of nutrient transporters and their association with birth weight and neonatal adiposity // *Mol Cell Endocrinol.* 2021. Vol. 532. P. 111319. doi: 10.1016/j.mce.2021.111319
61. Noguez P., Dos Santos E., Couturier-Tarrade A., et al. Maternal obesity influences placental nutrient transport, inflammatory status, and morphology in human term placenta // *Clin Endocrinol Metab.* 2021. Vol. 106, N. 4. P. e1880–e1896. doi: 10.1210/clinem/dgaa660

REFERENCES

1. Berezhanskaya SB, Lebedenko AA, Afonin AA, Panova IV, Lukyanova EA, Abduragimova MH, Dombayan SH. The role of placental abnormalities in development of perinatal brain damage in the foetus and the newborn (a literature review). *Siberian Medical Review.* 2022;(6):138. (In Russ.) doi: 10.20333/25000136-2022-6-13-23
2. Lipatov IS, Tezikov YV, Azamatov AR, Shmakov RG. Identity of pre-eclampsia and metabolic syndrome clinical manifestations: searching for substantiation. *Obstetrics and Gynecology (Moscow).* 2021;3:81–89. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2021.3.81-89
3. Arakelyan GA, Orazmuradov AA, Mayatskaya TA, Bekbaeva IV, Kotaysh GA. THE Condition of newborns from mothers with gestational diabetes mellitus and pregestational obesity. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training.* 2020;8(S3):24–29. (In Russ.) doi: 10.24411/2303-9698-2020-13904
4. *Ozhirenje. Diabet. Beremennost'. Versii i kontraversii. Klinicheskie praktiki. Perspektivy.* (Obesity. Diabetes. Pregnancy. Versions and contraversions. Clinical practices. Perspectives.) VE Radzinskii, TL Botasheva, GA Kotaysh, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. p. 28–30. (In Russ.)
5. Bicocca MJ, Mendez-Figueroa H, Chauhan SP, Sibai BM. Maternal obesity and the risk of early-onset and late-onset hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2020;136(1):118–127. doi: 10.1097/AOG.0000000000003901
6. Lipatov IS, Tezikov YuV, Shmakov RG, Azamatov AR, Martynova NV. Pregnancy is a natural model of metabolic syndrome: results of a dynamic study of physiological gestation. *Obstetrics and Gynecology (Moscow).* 2020;(9):88–96. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2020.9.88-96
7. Kuzina IA, Goncharova EV, Martirosian NS, Telnova ME, Atamanova YA, Yudina KA, Petunina NA. Hemostasis in women with obesity and metabolic syndrome. *RMJ. Medical review.* 2021;5(9):598–604. (In Russ.) doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-9-598-604
8. Musa E, Salazar-Petres E, Arowolo A, Levitt N, Matijila M, Sferruzzi-Perri AN. Obesity and gestational diabetes independently and collectively induce specific effects on placental structure, inflammation

- and endocrine function in a cohort of South African women. *J Physiol*. 2023;601(7):1287–1306. doi: 10.1113/JP284139
9. Huhtala MS, Tertti K, Juhila J, Sorsa T, Rönnemaa T. Metformin and insulin treatment of gestational diabetes: Effects on inflammatory markers and IGF-binding protein-1 — secondary analysis of a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):401. doi: 10.1186/s12884-020-03077-6
 10. Li M, Huang Y, Xi H, Zhang W, Xiang Z, Wang L, Li X, Guo H. Circ_FOXP1 promotes the growth and survival of high glucose-treated human trophoblast cells through the regulation of miR-508-3p/SMAD family member 2 pathway. *Endocr J*. 2022;69(9):1067–1078. doi: 10.1507/endocrj.EJ21-0528
 11. Zhou X, Xiang C, Zheng X. miR-132 serves as a diagnostic biomarker in gestational diabetes mellitus and its regulatory effect on trophoblast cell viability. *Diagn Pathol*. 2019;14(1):119. doi: 10.1186/s13000-019-0899-9
 12. Peng HY, Li MQ, Li HP. MiR-137 restricts the viability and migration of HTR-8/SVneo cells by downregulating FNDC5 in gestational diabetes mellitus. *Curr Mol Med*. 2019;19(7):494–505. doi: 10.2174/1566524019666190520100422
 13. Zhang C, Wang L, Chen J, Song F, Guo Y. Differential expression of miR-136 in gestational diabetes mellitus mediates the high-glucose-induced trophoblast cell injury through targeting E2F1. *Int J Genomics*. 2020;20:3645371. doi: 10.1155/2020/3645371
 14. Ke W, Chen Y, Zheng L, Zhang Y, Wu Y, Li L. miR-134-5p promotes inflammation and apoptosis of trophoblast cells via regulating FOXP2 transcription in gestational diabetes mellitus. *Bioengineered*. 2022;13(1):319–330. doi: 10.1080/21655979.2021.2001219
 15. Zhang C, Zhao D. MicroRNA-362-5p promotes the proliferation and inhibits apoptosis of trophoblast cells via targeting glutathione-disulfide reductase. *Bioengineered*. 2021;12(1):2410–2419. doi: 10.1080/21655979.2021.1933678
 16. Shou C, Wei YM, Wang C, Yang HX. Updates in long-term maternal and fetal adverse effects of gestational diabetes mellitus. *Maternal-Fetal Medicine*. 2020;1(2):91–94. doi: 10.1097/FM9.000000000000019
 17. Chakraborty C, Gleeson LM, McKinnon T, Lala PK. Regulation of human trophoblast migration and invasiveness. *Can J Physiol Pharmacol*. 2002;80(2):116–124. doi: 10.1139/y02-016
 18. Belkacemi L, Lash GE, Macdonald-Goodfellow SK, Caldwell JD, Graham CH. Inhibition of human trophoblast invasiveness by high glucose concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4846–4851. doi: 10.1210/jc.2004-2242
 19. Lai R, Ji L, Zhang X, Xu Y, Zhong Y, Chen L, Hu H, Wang L. Stanniocalcin2 inhibits the epithelial-mesenchymal transition and invasion of trophoblasts via activation of autophagy under high-glucose conditions. *Mol Cell Endocrinol*. 2022;547:111598. doi: 10.1016/j.mce.2022.111598
 20. Zhang J, Bai WP. C1q/tumor necrosis factor related protein 6 (CTRP6) regulates the phenotypes of high glucose-induced gestational trophoblast cells via peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) signaling. *Bioengineered*. 2022;13(1):206–216. doi: 10.1080/21655979.2021.2012906
 21. Zhao H, Wong RJ, Stevenson DK. The impact of hypoxia in early pregnancy on placental cells. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):9675. doi: 10.3390/ijms22189675
 22. James JL, Boss AL, Sun C, Allerkamp HH, Clark AR. From stem cells to spiral arteries: A journey through early placental development. *Placenta*. 2022;125:68–77. doi: 10.1016/j.placenta.2021.11.004
 23. Nteeba J, Varberg KM, Scott RL, Simon ME, Iqbal K, Soares MJ. Poorly controlled diabetes mellitus alters placental structure, efficiency, and plasticity. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001243. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001243
 24. Liu H, Ning F, Lash GE. Contribution of vascular smooth muscle cell apoptosis to spiral artery remodeling in early human pregnancy. *Placenta*. 2022;120:10–17. doi: 10.1016/j.placenta.2022.02.005
 25. Akwii RG, Sajib MS, Zahra FT, Mikelis CM. Role of angiotensin-2 in vascular physiology and pathophysiology. *Cells*. 2019;8(5):471. doi: 10.3390/cells8050471
 26. Kemp SS, Lin PK, Sun Z, Castano MA, Yrigoin K, Penn MR, Davis GE. Molecular basis for pericyte-induced capillary tube network assembly and maturation. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:943533. doi: 10.3389/fcell.2022.943533
 27. Stepan H, Galindo A, Hund M, Schlembach D, Sillman J, Surbek D, Vatish M. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;61(2):168–180. doi: 10.1002/uog.26032
 28. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(14):1690–1702. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.014
 29. Tao J, Xia LZ, Chen JJ, Zeng JF, Meng J, Wu S, Wang Z. High glucose condition inhibits trophoblast proliferation, migration and invasion by downregulating placental growth factor expression. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(9):1690–1701. doi: 10.1111/jog.14341
 30. Anness AR, Baldo A, Webb DR, Khalil A, Robinson TG, Mousa HA. Effect of metformin on biomarkers of placental-mediated disease: A systematic review and meta-analysis. *Placenta*. 2021;107:51–58. doi: 10.1016/j.placenta.2021.02.021
 31. Al-Ofi E, Arafiah A, Maidi S, Almaghrabi S, Hakami N. Altered expression of angiogenic biomarkers in pregnancy associated with gestational diabetes. *Int J Gen Med*. 2021;14:3367–3375. doi: 10.2147/IJGM.S316670
 32. Tirpe AA, Gulei D, Ciortea SM, Crivic C, Berindan-Neagoe I. Hypoxia: Overview on hypoxia-mediated mechanisms with a focus on the role of HIF genes. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):6140. doi: 10.3390/ijms20246140
 33. Alqudah A, Eastwood KA, Jerotic D, Todd N, Hoch D, McNally R, Obradovic D, Dugalic S, Hunter AJ, Holmes VA, McCance DR, Young IS, Watson CJ, Robson T, Desoye G, Grieve DJ, McClements L. FKBPL and SIRT-1 are downregulated by diabetes in pregnancy impacting on angiogenesis and endothelial function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:650328. doi: 10.3389/fendo.2021.650328
 34. Weiß E, Berger HM, Brandl WT, Strutz J, Hirschmugl B, Simovic V, Tam-Amersdorfer C, Cvitic S, Hiden U. Maternal overweight downregulates MME (Nephrilysin) in fetoplacental endothelial cells and in cord blood. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):834. doi: 10.3390/ijms21030834
 35. Hiden U, Lassance L, Tabrizi NG, Miedl H, Tam-Amersdorfer C, Cetin I, Lang U, Desoye G. Fetal insulin and IGF-II contribute to gestational diabetes mellitus (GDM)-associated up-regulation of membrane-type matrix metalloproteinase 1 (MT1-MMP) in the human fetoplacental endothelium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3613–3621. doi: 10.1210/jc.2012-1212
 36. Keenan-Devlin L, Miller GE, Ernst LM, Freedman A, Smart B, Britt JL, Singh L, Crockett AH, Borders A. Inflammatory markers in serum and placenta in a randomized controlled trial of group prena-

- tal care. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5(12):101200. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.101200
37. Li YX, Long DL, Liu J, Qiu D, Wang J, Cheng X, Yang X, Li RM, Wang G. Gestational diabetes mellitus in women increased the risk of neonatal infection via inflammation and autophagy in the placenta. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(40):e22152. doi: 10.1097/MD.00000000000022152
38. Díaz-Hernández I, Alecsandru D, García-Velasco JA, Domínguez F. Uterine natural killer cells: From foe to friend in reproduction. *Hum Reprod Update*. 2021;27(4):720–746. doi: 10.1093/humupd/dmaa062
39. St-Germain LE, Castellana B, Baltayeva J, Beristain AG. Maternal obesity and the uterine immune cell landscape: The shaping role of inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):3776. doi: 10.3390/ijms21113776
40. Ding J, Zhang Y, Cai X, Diao L, Yang C, Yang J. Crosstalk between trophoblast and macrophage at the maternal-fetal interface: Current status and future perspectives. *Front Immunol*. 2021;12:758281. doi: 10.3389/fimmu.2021.758281
41. McElwain CJ, McCarthy FP, McCarthy CM. Gestational diabetes mellitus and maternal immune dysregulation: What we know so far. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4261. doi: 10.3390/ijms22084261
42. Monaco-Brown M, Lawrence DA. Obesity and maternal-placental-fetal immunology and health. *Front Pediatr*. 2022;10:859885. doi: 10.3389/fped.2022.859885
43. Denizli M, Capitano ML, Kua KL. Maternal obesity and the impact of associated early-life inflammation on long-term health of offspring. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:940937. doi: 10.3389/fcimb.2022.940937
44. Kubler JM, Clifton VL, Moholdt T, Beetham KS. The effects of exercise during pregnancy on placental composition: A systematic review and meta-analysis. *Placenta*. 2022;117:39–46. doi: 10.1016/j.placenta.2021.10.008
45. Harvey L, van Elburg R, van der Beek EM. Macrosomia and large for gestational age in Asia: One size does not fit all. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(6):1929–1945. doi: 10.1111/jog.14787
46. Kelly AC, Powell TL, Jansson T. Placental function in maternal obesity. *Clin Sci (Lond)*. 2020;134(8):961–984. doi: 10.1042/CS20190266
47. Sureshchandra S, Marshall NE, Messaoudi I. Impact of pregravid obesity on maternal and fetal immunity: Fertile grounds for reprogramming. *J Leukoc Biol*. 2019;106(5):1035–1050. doi: 10.1002/JLB.3RI0619-181R
48. Daskalakis G, Marinopoulos S, Krielesi V, Papanagiotou A, Pantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Placental pathology in women with gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(4):403–407. doi: 10.1080/00016340801908783
49. Basak S, Varma S, Duttaroy AK. Modulation of fetoplacental growth, development and reproductive function by endocrine disruptors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1215353. doi: 10.3389/fendo.2023.1215353
50. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of maternal insulin resistance during pregnancy: An updated overview. *J Diabetes Res*. 2019;2019:5320156. doi: 10.1155/2019/5320156
51. Sibiak R, Jankowski M, Gutaj P, Mozdziak P, Kempisty B, Wender-Ożegowska E. Placental lactogen as a marker of maternal obesity, diabetes, and fetal growth abnormalities: Current knowledge and clinical perspectives. *J Clin Med*. 2020;9(4):1142. doi: 10.3390/jcm9041142
52. Fleenor D, Oden J, Kelly PA, Mohan S, Alliouachene S, Pende M, Wentz S, Kerr J, Freemark M. Roles of the lactogens and somatogens in perinatal and postnatal metabolism and growth: Studies of a novel mouse model combining lactogen resistance and growth hormone deficiency. *Endocrinology*. 2005;146(1):103–112. doi: 10.1210/en.2004-0744
53. Shallie PD, Naicker T. The placenta as a window to the brain: A review on the role of placental markers in prenatal programming of neurodevelopment. *Int J Dev Neurosci*. 2019;73:41–49. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2019.01.003
54. Easton ZJW, Regnault TRH. The impact of maternal body composition and dietary fat consumption upon placental lipid processing and offspring metabolic health. *Nutrients*. 2020;12(10):3031. doi: 10.3390/nu12103031
55. Johns EC, Denison FC, Reynolds RM. The impact of maternal obesity in pregnancy on placental glucocorticoid and macronutrient transport and metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(2):165374. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.12.025
56. Desoye G, Wells JCK. Pregnancies in diabetes and obesity: The capacity-load model of placental adaptation. *Diabetes*. 2021;70(4):823–830. doi: 10.2337/db20-1111
57. Dumolt JH, Powell TL, Jansson T. Placental function and the development of fetal overgrowth and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2021;48(2):247–266. doi: 10.1016/j.ogc.2021.02.001
58. Joshi NP, Mane AR, Sahay AS, Sundrani DP, Joshi SR, Yajnik CS. Role of placental glucose transporters in determining fetal growth. *Reprod Sci*. 2022;29(10):2744–2759. doi: 10.1007/s43032-021-00699-9
59. Desoye G, Cervar-Zivkovic M. Diabetes mellitus, obesity, and the placenta. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020;47(1):65–79. doi: 10.1016/j.ogc.2019.11.001
60. Castillo-Castrejon M, Yamaguchi K, Rodel RL, Erickson K, Kramer A, Hirsch NM, Roloff K, Jansson T, Barbour LA, Powell TL. Effect of type 2 diabetes mellitus on placental expression and activity of nutrient transporters and their association with birth weight and neonatal adiposity. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;532:111319. doi: 10.1016/j.mce.2021.111319
61. Nogues P, Dos Santos E, Couturier-Tarrade A, Berveiller P, Arnould L, Lamy E, Grassin-Delyle S, Vialard F, Dieudonne MN. Maternal obesity influences placental nutrient transport, inflammatory status, and morphology in human term placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(4):e1880–e1896. doi: 10.1210/clinem/dgaa660

ОБ АВТОРАХ

Оразмурадов Агамурад Акмамедович, д-р мед. наук, проф., каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт, ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия;
ORCID: 0000-0003-0145-6934;
eLibrary SPIN: 3240-2959;
e-mail: orazmurzdov_aa@rudn.university

***Муковникова Екатерина Васильевна**, асп., каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт, ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия;
ORCID: 0000-0001-9646-0156;
eLibrary SPIN: 3246-7372;
e-mail: mukovnikova1997@gmail.com

Бекбаева Ирина Викторовна, канд. мед. наук, асс., каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН, г. Москва, Россия;
ORCID: 0000-0002-8679-4061;
eLibrary SPIN: 4486-1063;
e-mail: iridescentgirl@yandex.ru

Оразмурадова Айлар Агамуратовна, клин. орд., каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН, г. Москва, Россия;
ORCID: 0000-0001-5637-419X;
eLibrary SPIN: 3458-1392;
e-mail: leily_oraz@mail.ru

Сулейманова Жасмина Жигерхановна, асп., каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Медицинский институт, ФГАОУ ВО РУДН, г. Москва, Россия;
ORCID: 0000-0003-1232-5753;
eLibrary SPIN: 1393-7291;
e-mail: 1042210350@pfur.ru

AUTHORS' INFO

Agamurad A. Orazmuradov, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0003-0145-6934;
eLibrary SPIN: 3240-2959;
e-mail: orazmurzdov_aa@rudn.university

***Ekaterina V. Mukovnikova**, P.G. (Med.), Depart. of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0001-9646-0156;
eLibrary SPIN: 3246-7372;
e-mail: mukovnikova1997@gmail.com

Irina V. Bekbaeva, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Depart. of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-8679-4061;
eLibrary SPIN: 4486-1063;
e-mail: iridescentgirl@yandex.ru

Aylar A. Orazmuradova, Resident, Depart. of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0001-5637-419X;
eLibrary SPIN: 3458-1392;
e-mail: leily_oraz@mail.ru

Zhasmin Zh. Suleymanova, P.G., (Med.), Depart. of Obstetrics and Gynecology with a Course of Perinatology, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0003-1232-5753;
eLibrary SPIN: 1393-7291;
e-mail: 1042210350@pfur.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author