doi 10.18699/bgrs2026-1040

Влияние генетического материнского ожирения на чувствительность потомства к гормонам, регулирующим углеводно-жировой обмен

Макарова Е.[1]*
[1] *Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия*
* *maken@bionet.nsc.ru*

Ключевые слова: ожирение матерей; лептин; инсулин; FGF21

Мотивация и цель: Ожирение матерей в период беременности и лактации повышает склонность к развитию ожирения у потомства [1] и таким образом способствует распространению ожирения. Отсроченные материнские влияния на потомство связывают с эпигенетическими модификациями развития в пренатальный и ранний постнатальный периоды жизни. Этим модификациям могут подвергаться системы регуляции углеводного и жирового обмена, в частности, чувствительность к важнейшим гормональным регуляторам метаболизма, таким, как лептин, инсулин и гормон печени FGF21. Лептин повышает расход энергии, снижает потребление пищи и вес тела, инсулин нормализует уровень глюкозы в крови и активирует липогенез, FGF21 секретируется печенью в ответ на дефицит белка (голод) и избыток сахаров в пище, повышает тягу к потреблению белковой пищи и снижает тягу к потреблению сладкого, повышает расход энергии и чувствительность к инсулину. Однако влияние материнского ожирения на чувствительность к этим гормонам мало исследовано. Цель – изучить влияние материнского ожирения на чувствительность к лептину, инсулину и FGF21 у потомства разного пола.
Методы и алгоритмы: Самок мышей линии C57Bl/6J с нормальным метаболизмом (контроль, генотип *a/a*) и с генетическим ожирением (генотип A^y/a) скрещивали с нормальными самцами (a/a), у мужского и женского потомства a/a генотипа оценивали чувствительность к лептину, инсулину и FGF21. Чувствительность к лептину оценивали по изменению веса тела и потреблению пищи после введения лептина (лептин снижает потребление пищи и вес тела). Функцию FGF21 и чувствительность к нему оценивали по экспрессии гена FGF21 в печени после суточного голодания и по влиянию экзогенного FGF21 на выбор между стандартной и высокожирной диетой. Чувствительность к инсулину оценивали по концентрациям глюкозы и инсулина в крови и по толерантности к глюкозе у потомства обоего пола при содержании на стандартной и высококалорийной диете.
Результаты: 1. Влияние материнского ожирения на чувствительность к лептину. Материнское ожирение снижало чувствительность к лептину у потомства обоего пола. У самцов введение лептина снижало вес тела вне зависимости от генотипа матери, а потребление пищи – только у потомства контрольных матерей. У самок снижение в весе тела и в потреблении пищи под влиянием экзогенного лептина наблюдалось только у потомства контрольных матерей.
2. Влияние материнского ожирения на функцию FGF21. FGF21 способствует адаптации к пищевому дефициту, экспрессия его гена в печени и уровень в крови возрастают при голодании, причем у самок в большей степени, чем у самцов [2]. Ожирение матерей оказывало зависящее от пола влияние на потерю веса и экспрессию гена FGF21 в печени: снижало потери веса после суточного голодания и подавляло экспрессию гена FGF21 только у потомства женского пола. Для оценки влияния материнского ожирения на чувствительность к FGF21 мышам, потреблявшим до этого смешанную диету (стандартная диета (СД) + жирная диета (ЖД)), в течение 4 дней вводили FGF21 в дозе 1 мг/кг и оценивали потребление СД и ЖД. Независимо от пола введение FGF21 повысило потребление стандартного корма и понизило потребление жирного корма, что совпадает с полученными нами ранее результатами [3]. Ожирение матерей не оказало влияния на чувствительность к действию экзогенного FGF21.
3. Влияние материнского лептина на чувствительность к инсулину не было обнаружено.
Выводы: Ожирение матерей снижает чувствительность к регуляторному действию лептина на пищевое поведение и вес тела, а также оказывает зависящее от пола влияние на потерю веса и экспрессию гена FGF21 в печени после суточного лишения пищи. Влияние материнского генетического ожирения на чувствительность к лептину и экспрессию гена FGF21 в печени может быть одним из механизмов, опосредующих программирующее действие материнского ожирения не метаболический фенотип потомства.
Финансирование: Исследование поддержано РФФИ (№ 20-015-00469) и бюджетным проектом FWNR-2026-0027.

The influence of genetic maternal obesity on the sensitivity of offspring to hormones regulating carbohydrate and fat metabolism

Makarova E.1*
[1] *Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia*
* *maken@bionet.nsc.ru*

Key words: maternal obesity; leptin; insulin; FGF21

Motivation and Aim: Maternal obesity during pregnancy and lactation increases the risk of obesity in offspring [1] and thus contributes to the prevalence of obesity. Delayed maternal effects on offspring are associated with epigenetic modifications of development during the prenatal and early postnatal periods of life. These modifications can affect the systems regulating carbohydrate and lipid metabolism, in particular, sensitivity to key hormonal regulators of metabolism, such as leptin, insulin, and the liver hormone FGF21. Leptin increases energy expenditure, reduces food intake and body weight, insulin normalizes blood glucose levels and activates lipogenesis, and FGF21 is secreted by the liver in response to protein deficiency (hunger) and excess dietary sugars, increasing cravings for protein foods and decreasing cravings for sweets, increasing energy expenditure, and insulin sensitivity. However, the impact of maternal obesity on sensitivity to these hormones has been little studied. Objective: To study the influence of maternal obesity on sensitivity to leptin, insulin, and FGF21 in offspring of different sexes.
Methods and Algorithms: Female C57Bl/6J mice with normal metabolism (control, genotype a/a) and with genetic obesity (genotype Ay/a) were mated with normal males (a/a). The sensitivity of male and female offspring (normal, a/a genotype) to leptin, insulin, and FGF21 was assessed. Leptin sensitivity was assessed by changes in body weight and food intake after leptin administration (leptin reduces food intake and body weight). FGF21 function and sensitivity were assessed by FGF21 gene expression in the liver after a 24-hour food deprivation and by the effect of exogenous FGF21 on the choice between a standard and high-fat diet. Insulin sensitivity was assessed by blood glucose and insulin concentrations and by glucose tolerance in offspring of both sexes maintained on a standard and high-calorie diet.
Results: 1. *The effect of maternal obesity on leptin sensitivity*. Maternal obesity reduced leptin sensitivity in offspring of both sexes. In males, leptin administration reduced body weight regardless of maternal genotype, and food intake only in offspring of control mothers. In females, a decrease in body weight and food intake under the influence of exogenous leptin was observed only in offspring of control mothers.
2. *The effect of maternal obesity on FGF21 function*. FGF21 promotes adaptation to food deprivation; its gene expression in the liver and blood levels increase during fasting, and to a greater extent in females than in males [2]. Maternal obesity had a sex-dependent effect on weight loss and FGF21 gene expression in the liver: it reduced weight loss after a 24-hour fast and suppressed FGF21 gene expression only in female offspring. To assess the effect of maternal obesity on FGF21 sensitivity, mice previously fed a mixed diet (standard diet (SD) + high-fat diet (HD)) were treated with FGF21 at a dose of 1 mg/kg for 4 days, and SD and HD intake were assessed. Regardless of sex, FGF21 administration increased standard diet intake and decreased high-fat diet intake, consistent with our previous results [3]. Maternal obesity had no effect on sensitivity to exogenous FGF21.
3. No effect of maternal leptin on insulin sensitivity was detected.
Conclusion: Maternal obesity reduces sensitivity to the regulatory effects of leptin on eating behavior and body weight, and also exerts sex-dependent effects on weight loss and liver FGF21 expression after 24-hour food deprivation. The influence of maternal genetic obesity on leptin sensitivity and liver FGF21 expression may be a mechanism mediating the programming effect of maternal obesity on the offspring's metabolic phenotype.
Funding: The study is supported by the Russian Foundation for Basic Research (No. 20-015-00469) and a budget project (FWNR-2026-0027).

Список литературы/References

1. Schoonejans, J.M., Ozanne, S.E. Developmental Programming by Maternal Obesity: Lessons from Animal Models. *Diabet. Med.* 2021; 38(12): e14694
2. Bazhan, N.; Jakovleva, T.; Balyibina, N.; Dubinina, A.; Denisova, E.; Feofanova, N.; Makarova, E. Sex Dimorphism in the Fgf21 Gene Expression in Liver and Adipose Tissues Is Dependent on the Metabolic Condition. *Online J. Biol. Sci.* 2019; 19: 28–36.
3. Makarova E, Kazantseva A, Dubinina A, Jakovleva T, Balybina N, Baranov K, Bazhan N. The same metabolic response to FGF21 administration in male and female obese mice Is accompanied by sex-specific changes in adipose tissue gene expression. *Int J Mol Sci.* 2021;22 (19): 10561.