© О. Н. Аржанова, Р. В. Капустин,
Е. К. Комаров, И. М. Кветной,
В. О. Полякова

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

УДК: 618.3-06:616.379-008.64

■ **В обзоре литературы представлены сведения о роли гормонов, факторов роста и цитокинов в патогенезе развития акушерских осложнений у беременных с гестационным сахарным диабетом. Показано, что гестационный сахарный диабет определяет не только метаболические нарушения в организме беременной женщины, но и нарушает весь каскад молекулярных механизмов, необходимых для вынашивания и рождения здорового ребенка.**

■ **Ключевые слова:** гестационный сахарный диабет; факторы роста; цитокины; плацента.

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — метаболическое заболевание, проявляющееся нарушением толерантности к глюкозе, впервые возникшим во время беременности [8, 62]. Во всем мире наблюдается тенденция к увеличению распространенности ГСД, что связано с распространением ожирения в обществе, расово-этнической принадлежностью исследуемых групп, планированием семьи в более позднем возрасте [10]. Несколько рандомизированных исследований, таких как HAPO (исследование гипергликемии и неблагоприятных исходов беременности), Австралийское исследование толерантности к углеводам во время беременности (ACHOIS) и метформин при гестационном диабете (MiG) помогли прояснить ряд диагностических и лечебных вопросов связанных с данной патологией [38, 27, 62]. Однако остаются не до конца выясненными патогенетические механизмы развития акушерских осложнений у беременных с гестационным сахарным диабетом.

По данным различных авторов, гестационный сахарный диабет является непосредственным фактором риска развития перинатальных осложнений [94]. Прямая или «сильная» связь установлена между уровнем материнской гликемии и формированием макросомии плода (>90‰), повышением концентрации С-пептида в пуповинной крови, частотой кесарева сечения и неонатальной гипогликемией. Более «слабая» положительная связь установлена между повышением уровня глюкозы в крови и развитием преэклампсии, дистоции плечиков плода в родах с повреждением плечевого сплетения, преждевременными родами, интенсивным ведением неонатального периода и гипербилирубинемией новорожденного [50, 71].

Риск развития сахарного диабета 2 типа у женщин с ГСД в течение 5 лет после беременности составляет 18–50% [32, 73]. Диабет является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому женщины с ГСД в анамнезе, входят в группу повышенного риска по заболевания сердца и сосудов в течение дальнейшей жизни [12, 29].

В патогенезе акушерских осложнений при гестационном сахарном диабете играют роль различные метаболиты: гормоны, факторы роста и целый ряд цитокинов.

Роль гормонов

Рост плода регулируется под взаимодействием многих факторов: генетических, метаболических, гормональных и экологических [48]. При ГСД в условиях повышенного уровня гликемии у матери, происходит более активный перенос глюкозы через плацентарный барьер к плоду. Повышенная концентра-

ция глюкозы способствует усиленному синтезу инсулина в поджелудочной железе плода, что приводит к его гиперинсулинемии [31]. Высокий уровень инсулина стимулирует анаболические механизмы в инсулинрецепторных тканях плода (мышечной, жировой, соединительной) и определяет его ускоренный рост [42].

Плацента имеет большее количество инсулиновых рецепторов по сравнению с другими тканями организма. С увеличением срока беременности их локализация меняется. На раннем этапе инсулиновые рецепторы находятся в оболочках синцитотрофобласта, а с увеличением срока гестации, они больше экспрессируются на эндотелии [47, 55]. По данным исследователей, у беременных с ГСД на диете количество рецепторов к инсулину в трофобласте меньше, чем у женщин с диабетом, компенсированным инсулинотерапией [21]. Учитывая это, можно предположить, что гиперинсулинемия плода на ранних сроках беременности влияет на рецепторный аппарат клеток синцитотрофобласта и эндотелиоцитов сосудов плаценты.

Лептин является гормоном, регулирующим энергетический обмен, и в основном синтезируется адипоцитами жировой ткани. Он подавляет аппетит, взаимодействуя через рецепторы в гипоталамусе с нейропептидами Y, MSH и меланокортином [93]. В различных исследованиях, учитывающих индекс массы тела беременных женщин с ГСД, уровни инсулина и гликемии в исследуемых группах, показатель концентрации лептина был различным: повышенным [45], неизмененным [84] или пониженным [77]. В то же время в недавнем исследовании [26] было показано, что концентрация лептина при ГСД повышается.

Установлена прямая корреляционная связь между повышенным уровнем лептина и развитием макросомии плода [80]. Кроме того, высокие уровни лептина могут вызывать окислительный стресс, который обусловливает высвобождение медиаторов воспаления [13], и запускать проангиогенные процессы, усиливая активность сосудисто-эндотелиального фактора роста [54].

Адипонектин — полипептидный гормон, синтезирующийся жировой тканью и обладающий инсулинсенсибилизирующими, антиатерогенными и противовоспалительными свойствами [24, 90]. Несмотря на потенциальную важность этого гормона в качестве предполагаемого медиатора нарушения обмена веществ, мало что известно об его значении у беременных женщин с ГСД. Снижение уровня адипонектина может быть причастно к потере чувствительности к инсулину, как при нормальной беременности, так и при беременности, осложненной сахарным диабетом [4].

Последние исследования показали, что уровень адипонектина и противовоспалительных цитокинов снижаются у женщин с ГСД [64]. Установлена обратная корреляционная связь между уровнем адипонектина в плазме беременных с гестационным сахарным диабетом и рождением крупных детей [17, 60]. Интересными являются данные показывающие, что концентрация адипонектина снижается при беременности, осложненной ГСД, в отличие от беременности уже с сопутствующим сахарным диабетом [17].

Таким образом, можно сказать, что адипонектин противодействует механизмам действия лептина и провоспалительных цитокинов и предупреждает развитие инсулинорезистентности. Действительно, было показано, что адипонектин и фактор некроза опухоли — α (TNF-α) оказывают противоположное влияние на инсулин: TNF-α ингибирует [92], а адипонектин активирует [69] фосфорилирование рецепторов инсулина.

TNF-α и интерлейкин-6 (IL-6) также могут быть ответственными за снижение синтеза адипонектина при ГСД [74]. Низкие концентрации адипонектина обусловливают возможную резистентность к снижению уровня гликемии у беременных женщин с гестационным сахарным диабетом.

Роль факторов роста

Помимо гормонов в регуляции роста плода во время беременности важная роль принадлежит различным межклеточным факторам, среди которых ведущее место занимают инсулиноподобные факторы роста (IGFs) [22]. Инсулиноподобные факторы роста 1 и 2 (IGF-1, IGF-2), представляют собой класс соматотропин-зависимых сывороточных белков, которые структурно связаны с проинсулином [41]. Оба IGF циркулируют в крови в совокупности с конкретными IGF-связывающими транспортерами, образуя IGF-BP комплекс. Имеется шесть различных классов IGF-BP (IGFBP-1 — IGFBP-6). Все они связываются с IGF-1 и IGF-2 и различаются с точки зрения функции и распределения в тканях [81]. Инсулиноподобный фактор роста 1, или соматомедин С — один из важнейших представителей семейства, осуществляет эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма.

Roth и соавт. зафиксировали повышенный уровень IGF-1 в пуповинной крови детей, рожденных от матерей с ГСД [49]. В то же время Lindsay и соавт. отметили, что имеется прямая корреляционная связь между более высокими уровнями IGF-1, IGF-2 и крупным весом новорожденных детей от матерей с гестационным сахарным диабетом

[52]. Помимо основного соматотропного влияния IGF-1 может влиять на транспорт глюкозы и аминокислот через плаценту и, таким образом, определять ускоренный рост плода во время беременности, осложненной ГСД [46]. Кроме того, повышенная экспрессия мРНК рецепторов IGF-1 в плаценте при диабете также может способствовать усилению действия данного фактора роста в патогенезе макросомии плода [37].

Другими субстратами, определяющими ускоренный рост плода во время беременности, осложненной ГСД, могут являться эпидермальный фактор роста (EGF) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF).

Было показано, что EGF может имитировать эффекты инсулина и участвовать в регуляции функций фетоплацентарного комплекса [36]. Loukovaara и соавт. показали увеличение сывороточных концентраций EGF при гестационном сахарном диабете [23]. А по данным Masuyama и соавт., эпидермальный фактор роста способствовал более активному переносу аминокислот через плаценту, и также макросомии плода [57].

Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и его рецепторы (PDGFR) являются важными регуляторами процессов миграции, пролиферации и апоптоза клеток во время эмбрионального развития млекопитающих [40]. Тромбоцитарный фактор роста состоит из трех лигандов (PDGF-A, -B, -C) и обладает высоким сродством с рецепторами PDGFR-α. На сегодняшний день исследования показывают, что PDGF-A связывается с PDGFR-α, который требуется для эмбриогенеза, в то время как PDGF-B и PDGF-C в основном связываются с рецептором PDGFR-β, который участвует в органогенезе [40]. PDGF-B и PDGFR-β также имеют важное значение для развития нормальной структуры и функции канала сосудов и капилляров [70]. В плаценте матерей с ГСД наблюдается значительный рост экспрессии мРНК PDGF-B и PDGFR-β по сравнению с здоровыми родильницами, что может быть одним из факторов ускоренного роста плода.

Сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF) — является основным ангиогенным фактором, оказывающим влияние на эндотелиоциты. Под его действием происходит рост и созревание новых сосудов в тканях организма [30]. При нормальной беременности концентрация VEGF в плазме крови наибольшая в первом триместре и снижается к моменту родов, но остается достоверно выше чем у небеременных женщин [15]. Недостаточная оксигенация тканей индуцирует транскрипцию гена *VEGF*, который запускает механизмы ускоренного формирования новых сосудов [75]. VEGF вызывает синтез газа NO плацентарными клетками эндотелия что, в свою очередь, стимулирует дальнейшее производство данного фактора роста при помощи положительной обратной связи. Под действием NO-индуцированной вазодилатации происходит насыщение тканей кислородом, что приводит к снижению синтеза VEGF в конце неосложненной беременности [79].

При гестационном сахарном диабете под действием гипергликемии происходит ангиопатия сосудов плаценты, что приводит к увеличению процессов гипоксии в тканях и компенсаторному повышению синтеза VEGF [15]. Однако этот вопрос требует дальнейшеиших исследований.

Роль цитокинов

Цитокины вырабатываются клетками иммунной системы, основными из которых являются: регуляторные лимфоциты — Т-хелперы (Th), цитотоксические лимфоциты (NK-клетки) и макрофаги [1]. Жировая ткань представляет собой дополнительный источник цитокинов, что делает возможным функциональное сотрудничество между иммунной системой и обменом веществ [28, 76]. Плацента обладает свойствами синтеза различных цитокинов, каждый из которых поразному влияет на организм беременной женщины. Во время беременности, осложненной ГСД, происходит нарушение регуляции цитокинового профиля, приводящего к метаболическим, сосудистым и воспалительным реакциям [18, 58]. Исследования показали, что при диабетической беременности жировая ткань и плацента являются одновременным местом синтеза цитокинов, при этом также происходит избыточная экспрессия генов воспаления [59].

В плаценте цитокины производятся тремя типами клеток: клетки Кащенко–Гофбауера, трофобласта, а также эндотелия сосудов. Например, TNF-α вырабатывают клетки Кащенко–Гофбауера [39], тогда как синцитиотрофобласт и эндотелиальные клетки являются основным местом синтеза различных интерлейкинов [25, 66, 68]. Вырабатываемые цитокины могут проникать через плацентарный комплекс от матери к плоду [89].

На основе продукции цитокинов, Th-клетки могут быть разделены на две основные популяции, Th 1-го и 2-го типа [2]. Th1-клетки обуславливают клеточный иммунитет и способствуют воспалению, цитотоксичности, и гиперчувствительности замедленного типа, тогда как Th2-клетки поддерживают гуморальный иммунитет и подавляют воспалительные действия Th1-лимфоцитов [78]. Th1-клетки секретируют IL-2, интерферон гамма (IFN-γ) и фактор некроза опухоли β (TNF-β), тогда как Th2-клетки секретируют IL-4, IL-5, IL-10

и IL-13. Th1-продуцируемые цитокины, главным образом IFN-γ, определяют цитотоксическую роль, тогда как Th2-цитокины IL-4 и IL-10 проявляют противовоспалительные и регулирующие свойства, являясь медиаторами защиты при сахарном диабете [43, 95].

Установлено, что плазменные уровни нескольких маркеров воспаления: С-реактивного белка, липополисахаридов, IL-1, -6, -8, TNF-α повышаются у лиц с ожирением и сахарным диабетом [59]. При этом лептин и IL-6 попадают в материнский и плодовый кровоток, оказывая эндокринное и системное действие. В отличие от лептина, TNF-α обладает больше локальным, паракринным эффектом в плацентарной ткани [19 , 72, 88].

Помимо метаболического контроля жировой ткани, лептин также принимает участие в воспалительных, иммунологических и вазоактивных реакциях организма [14, 53]. TNF-α , IL-1, IL-6 и лептин активируют белки p38MAPK, SAPK/JNK и NF-kB, которые принадлежат к семейству стресс-киназ и являются важными факторами возникновения резистентности к инсулину при ожирении и диабете [3, 91]. По-видимому, лептин, IL-6 и TNF-α являются не менее сильными предикторами ассоциированной с беременностью резистентности к инсулину, чем ранее известные гормоны [51, 72, 88]. Стресс-киназы усиливают синтез матричных металлопротеиназ (MMP), которые способствуют перестройке сосудистой сети плаценты и выделению факторов роста из внеклеточного матрикса [63]. Помимо этого, повышенная экспрессия фибронектина, ламинина β-1 и MMP из внеклеточного матрикса может вызывать фиброзную реакцию и нарушать структурную целостность эндотелиальных клеток плаценты [81].

Было высказано предположение, что увеличение TNF-α и IL-6 при гестационном сахарном диабете может быть обусловлено окислительным стрессом и воспалительными изменениями, вызванными гипергликемией [85]. Mohanty и соавт. [34] в своих исследованиях показали, что употребление глюкозы у здоровых людей вызывает падение концентрации α-токоферола, снижение цитозольного фактора нейтрофилов 1 (P47 phox) в периферических мононуклеарных клетках и увеличение реактивных форм кислорода более чем в 200% от базовых уровней. Таким образом, повышение концентрации TNF-α и IL-6 может не только снизить чувствительность клеточных рецепторов к инсулину, но и уменьшить противовоспалительное действие инсулина [20]. Кроме того, помимо развития окислительного стресса, провоспалительные цитокины также могут играть роль и в патогенезе возникновения макросомии плода [33].

Интересно, что при ГСД в крови матери уровень цитокинов IL-2, IFN-γ и IL-4 снижается, а концентрация IL-10 увеличивается. Показано, что повышение уровня IL-10 играет роль в поддержании гестации при ГСД, что положительно влияет на исход беременности у женщин с данной патологией. Снижение циркулирующих IL-4 может быть ответственно за индукцию сахарного диабета. Это подтверждается в экспериментальных исследованиях, когда уменьшение концентрации IL-4 способствовало наступлению диабетической беременности у крыс [65].

Плацентарная недостаточность

Рост и развитие плаценты зависит от множества факторов, которые преимущественно связаны с успешной нидацией трофобласта в спиральные артерии в первой половине беременности и состоянием эндотелиоцитов плацентарного комплекса во второй. Неблагоприятные факторы, влияющие на ранних сроках беременности, могут изменить структуру плаценты в критически важный период ее развития, что влечет за собой долгосрочные последствия. Диабетические нарушения на поздних стадиях беременности, например при ГСД, влияют в основном на плацентарную функцию, и в меньшей мере на ее структуру.

Метаболизм глюкозы у плода стимулируется инсулином и требует адекватной оксигенации. В условиях гиперинсулинемии имеется недостаток кислорода из-за уменьшения его доставки к межворсинчатому пространству. Это связано с большим сродством кислорода с гликированным гемоглобином, а также утолщением базальной мембраны плаценты при гипергликемии [6, 7]. В условиях ГСД происходит нарушение маточно-плацентарного кровотока [67, 82], в результате чего развивается фетальная гипоксемия [9].

Гестоз

Гипергликемия и дислипидемия связаны с эндотелиальной дисфункцией, окислительным стрессом и гиперэкспрессией воспалительных реакций, которые способствуют развитию сосудистых заболеваний.

Bryson и соавт. [11] обнаружили связь между ГСД и последующим развитием гестационной гипертензии и преэклампсии. Эти данные позволяют предположить, что резистентность к инсулину является одним из факторов для эндотелиальной дисфункции при беременности и развитием гестоза. Кроме того, имеется непосредственная связь между уровнем постпрандиальной гликемии матери при беременности с коэффициентом риска развития последующей преэклампсии. Ретроспективное исследование случай–контроль [35], включающее

97 женщин с впервые выявленной гипертензией на поздних сроках беременности и 77 нормотензивных беременных (контроль), показало, что после корректировки индекса массы тела и базовых показателей систолического и диастолического артериального давления, уровень гликемии у беременных исследуемой группы после 50-г перорального теста на толерантность глюкозе (ПТГ) был достоверно выше, чем у женщин в контрольной группе. В многоцентровом исследовании [87] изучалась связь между толерантностью к глюкозе и риском развития последующего гестоза или преэклампсии у 3381 первобеременных. В результате была получена сильная корреляционная связь ($p<0,0001$) между уровнем гликемии после ПТГ (50 г) и частотой развития последующего гестоза при наступившей беременности.

Таким образом, гестационный сахарный диабет определяет не только метаболические нарушения в организме беременной женщины, но и нарушает весь каскад молекулярных механизмов, необходимых для вынашивания и рождения здорового ребенка. Повышенный уровень гликемии и гиперинсулинемия способствуют активации многих факторов роста и развитию макросомии плода. Увеличение концентрации провоспалительных цитокинов и лептина приводит к развитию окислительного стресса, который оказывает альтернирующее действие на эндотелий сосудов и вызывает развитие гестоза и плацентарную недостаточность. Кроме того, высокие уровни концентраций TNF-α и IL-6, принимающие участие в патогенезе инсулинорезистентности, в дальнейшем определяют развитие сахарного диабета 2-го типа, липидных нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, имеющих гестационный сахарный диабет в анамнезе.

Литература

1. *Сельков С. А., Павлов О. В.* Плацентарные макрофаги. — М.: КМК, 2007. — 186 с.
2. *Сельков С. А., Павлов О. В., Соколов Д. И.* Механизмы иммунорегуляции развития плаценты // Журнал акушерства и женских болезней. — 2011. — Т. LX, №3. — С. 136–140.
3. A central role for JNK in obesity and insulin resistance / Hirosumi J. [et al.] // Nature. — 2002. — N. 420. — P. 333–336.
4. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism / Catalano P. M. [et al.] // Diabetologia. — 2006. — Vol. 49. — P. 1677–1685.
5. Adiponectin is reduced in gestational diabetes mellitus in normal weight women / Ranheim T. [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. — 2004. — Vol. 83. — P. 341–347.
6. *Al-Okail M. S, al-Attas O. S.* Histological changes in placental syncytiotrophoblasts of poorly controlled gestational diabetic patients // Endocr. J. — 1994. — Vol. 41. — P. 355–360.
7. Altered perlecan expression in placental development and gestational diabetes mellitus / Yang W. C. [et al.] // Placenta. — 2005. — Vol. 26. — P. 780–788.
8. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus (Position Statement) // Diabetes Care. — 2009. — Vol. 32, suppl. 1. — P. 62–67.
9. Amniotic fluid erythropoietin correlates with umbilical plasma erythropoietin in normal and abnormal pregnancy / Teramo K. A. [et al.] // Obstet. Gynecol. — 1987. — Vol. 69. — P. 710–716.
10. An increase in the incidence of gestational diabetes mellitus: Northern California / Ferrara A. [et al.] // Obstet. Gynecol. — 2004. — Vol. 103, N 3. — P. 526–533.
11. Association between gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension / Bryson C. L. [et al.] // Am. J. Epidemiol. — 2003. — Vol. 158. — P. 1148–1153.
12. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk / Khaw K. T. [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2004. — Vol. 141. — P. 413–420.
13. Balancing susceptibility to infection and autoimmunity: a role for leptin / Matarese G. [et al.] // Trends Immunol. — 2002. — Vol. 23. — P. 182–187.
14. Biological action of leptin as an angiogenic factor / Sierra-Honigmann M. R. [et al.] // Science. — 1998. — Vol. 11. — P. 1683–1686.
15. Changes in maternal plasma levels of VEGF, BFGF, TGF-,1, ET-1 and Skl during uncomplicated pregnancy, hypertensive pregnancy and gestational diabetes / Lygnos M. C. [et al.] // In vivo. — 2006. — Vol. 20, N. 1. — P. 157–163.
16. Changes in placental adipocytokine gene expression associated with gestational diabetes mellitus / Meller M. [et al.] // Physiol. Res. — 2006. — Vol. 55, N 5. — P. 501–512
17. *Coppack S. W.* Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue // Proc. Nutr. Soc. — 2001. — Vol. 60. — P. 349–356.
18. C-reactive protein and gestational diabetes: the central role of maternal obesity / Retnakaran R. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 3507–3512.
19. Cytokine abundance in placental tissues: evidence of inflammatory activation in gestational membranes with term and preterm parturition / Keelan J. A. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1999. — Vol. 181. — P. 1530–1536.
20. *Dandona P., Aljada A., Bandyopadhyay A.* Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes // Trends Immunol. — 2004. — Vol. 25. — P. 4–7.
21. *Desoye G., Hofmann H. H., Weiss P. A.* Insulin binding to trophoblast plasma membranes and placental glycogen content in well-controlled gestational diabetic women treated with diet or insulin, in well-controlled overt diabetic patients and in healthy control subjects // Diabetologia. —1992. — Vol. 35. — P. 45–55.
22. Developmental regulation of placental insulin-like growth factor (IGF)-II and IGF-binding protein-I and -2 messenger RNA expression during primate pregnancy / Zollers W. G. [et al.] // Biol. Reprod. — 2001. — Vol. 4. — P. 1208–1214.
23. Diabetic Pregnancy Associated With Increased Epidermal Growth Factor in Cord Serum at Term / Loukovaara M. [et al.] // Obstet. Gynecol. — 2004. — Nol. 103. — P. 240–243.

24. *Diez J. J., Iglesias P.* The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human and possible biological roles // Eur. J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 148. — P. 293–300.
25. Differential mRNA expression and production of interleukin-6 in placental trophoblast and villous core compartments / Kauma S. W. [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. — 1993. — Vol. 30. — P. 131–135.
26. Do adiponectin, TNFα, leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy / McLachlan K. A. [et al.] // Diabetes Metab. Res. Rev. — 2006. — Vol. 22. — P. 131–138.
27. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes / Crowther C. [et al.] // N. Engl. J Med. — 2005. — Vol. 352, N 24. — P. 2477–2486.
28. Effects of hypoxia on the expression of proangiogenic factors in differentiated 3T3-F442A adipocytes / Lolmede K. [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Meta. Disord. — 2003. — Vol. 27. — P. 1187–1195.
29. Favorable cardiovascular risk profile in young women and long-term risk of cardiovascular and all-cause mortality / Daviglus M. L. [et al.] // JAMA. — 2004. — Vol. 292. — P. 1588–1592.
30. *Ferrara N., Gerber H. P., LeCouter J.* The biology of VEGF and its receptors // Nature Med. — 2003. — Vol. 9. — P. 669–676.
31. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus / Catalano P. M. [et al.] // J. Nutr. — 2003. — Vol. 133. — P. 1674–1683.
32. Gestational diabetes diagnostic criteria: long-term maternal follow-up / Kaufmann R. C. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 172. — P. 621–625.
33. *Giordano C.* Immunobiology of normal and diabetic pregnancy // Immunol. Today. — 1990. — Vol. 11. — P. 301–303.
34. Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leuco-cytes / Mohanty P. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 2970–2973.
35. Glucose intolerance as a predictor of hypertension in pregnancy / Solomon C. G. [et al.] // Hypertension. — 1994. — Vol. 23. — P. 717–721.
36. *Gogg S., Smith U.* Epidermal growth factor and transforming growth factor mimic the effects of insulin in human fat cells and augment downstream signaling in insulin resistance // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 3. — P. 126–132.
37. Growth factor concentrations and their placental mRNA expression are modulated in gestational diabetes mellitus: possible interactions with macrosomia / Oussama Grissa. [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. — 2010. — Vol. 10. — P. 7.
38. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358, N 19. — P. 1991–2002.
39. *Hauguel de-Mouzon S., Guerre-Millo M.* The placenta cytokine network and inflammatory signals // Placenta. — 2005. — Vol. 27. — P. 794–798.
40. *Hoch R. V., Soriano P.* Roles of PDGF in animal development // Development. — 2003. — Vol. 130. — P. 4769–4784.
41. *Humbel R.* Insulin-like growth factors I and II // Eur. J. Biochem. — 1990. — Vol. 190. — P. 445–462.
42. Hyperinsulinemia in cord blood in mothers with type 2 diabetes and gestational diabetes mellitus in New Zealand / Westgate J. A. [et al.] // Diadetes Care. — 2006. — Vol. 29, N 6. — P. 1345–1350.
43. Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF-α or its receptors / Muller S. [et al.] // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45. — P. 805–812.
44. Increased expression of TNF-α, IL-6, and IL-8 in HALS: implications for reduced adiponectin expression and plasma levels / Lihn A. S. [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 285. — P. 1072–1080.
45. Increased plasma leptin in gestational diabetes / Kautzky-Willer A. [et al.] // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44. — P. 164–172.
46. Insulin like growth factors. Their regulation of glucose and amino acid transport in placental trophoblasts isolated from first trimester chorionic villi / Kniss D. A. [et al.] // J. Reprod. Med. — 1994. — Vol. 39. — P. 249–256.
47. Insulin receptors in syncytiotrophoblast and fetal endothelium of human placenta: immunohistochemical evidence for developmental changes in distribution pattern / Desoye G. [et al.] // Histochemistry. — 1994. —Vol. 101. — P. 277–285.
48. Insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-1, growth hormone, and feeding in the newborn / Ogilvy-Stuart A. L. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 3550–3557.
49. Insulin-like growth factor I and II peptide and messenger RNA levels in macrosomic infants of diabetic pregnancies / Roth S. [et al.] // J. Soc. Gynecol. Invest. — 1996. — Vol. 3. — P. 78–84.
50. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy / Metzger B. E. [et al.] // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33, N. 3. — P. 676–682.
51. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships / Dabelea D. [et al.] // Diabetes . — 2000. — Vol. 49. — P. 2208–2211.
52. Inverse changes in fetal insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF binding protein-1 in association with higher birth weight in maternal diabetes / Lindsay R. S. [et al.] // Clin. Endocrinol. — 2007. — Vol. 66, N 3. — P. 322–328.
53. Leptin induces angiopoietin-2 expression in adipose tissues / Cohen B. [et al.] // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 76. — P. 7697–7700.
54. Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis / Bouloumie A. [et al.] // Circ Res. — 1998. — Vol. 83. — P. 1059–1066.
55. Location of insulin receptors in the placenta and its progenitor tissues / Desoye G. [et al.] // Microsc. Res. Tech. — 1997. — Vol. 38. — P. 63–75.
56. *Malek A., Sager R., Schneider H.* Effect of hypoxia, oxidative stress and lipopoly-saccharides on the release of prostaglandins and cytokines from human term placental explants // Placenta. — 2001. — Vol. 22, suppl. A. — P. 45–50.
57. *Masuyama H., Hiramatsu Y., Kudo T.* Effect of epidermal growth factor on placental amino acid transport and regulation of

epidermal growth factor receptor expression of hepatocyte in rat // J. Perinat. Med. — 1996. — Vol. 24. — P. 213–220.
58. Maternal interleukin-6, a marker of fetal growth and adiposity / Radaelli T. [et al.] // J. Soc. Gynecol. Invest. — 2005. — Vol. 13. — P. 53–57.
59. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways / Ramsay J. E. [et al.] // J. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 4231–4237.
60. Maternal plasma adiponectin concentrations at 24 to 31 weeks of gestation: negative association with gestational diabetes mellitus / Tsai P. J. [et al.] // Nutr. — 2005. — Vol. 21. — P. 1095–1099.
61. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes / Rowan J. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358, N 19. — P. 2003–2015.
62. *Metzger B., Buchanan T., Coustan D.* Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30, N 2. — P. 251–260.
63. Models for gain-of-function and loss-of-function of MMPs: transgenic and gene targeted mice / Coussens L. M. [et al.] // Methods Mol. Biol. — 2001. — Vol. 151. — P. 149–179.
64. Modulation of Adipokines and Cytokines in Gestational Diabetes and Macrosomia / Atègbo J.-M. [et al.] // J. Clinical Endocrinology Metabolism. — 2006. — Vol. 91, N. 10. — P. 4137–4143.
65. N-3 fatty acids modulate Th1 and Th2 dichotomy in diabetic pregnancy and macrosomia / Khan N. A. [et al.] // J. Autoimmun. — 2006. — Vol. 26. — P. 268–277.
66. *Phillips T. A., Ni J., Hunt J. S.* Death-inducing tumour necrosis factor (TNF) super-family ligands and receptors are transcribed in human placentae, cytotrophoblasts, placental macrophages and placental cell lines // Placenta. — 2001. — Vol. 22. — P. 663–672.
67. Placental and fetal pulsatility indices in gestational diabetes mellitus / Fadda G. M. [et al.] // J. Reprod. Med. — 2001. — Vol. 46. — P. 365–370.
68. Placental leptin receptor isoforms in normal and pathological pregnancies / Challier J. [et al.] // Placenta. — 2003. — Vol. 24. — P. 92–99.
69. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans / Stefan N. [et al.] // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 1884–1888.
70. Platelet-derived growth factor B retention is essential for development of normal structure and function of conduit vessels and capillaries / Nyström H. C. [et al.] // Cardiovasc. Res. — 2006. — Vol. 71. — P. 557–565.
71. Pregnancy plasma glucose levels exceeding the American Diabetes Association thresholds, but below the National Diabetes Data Group thresholds for gestational diabetes mellitus, are related to the risk of neonatal macrosomia, hypoglycaemia and hyperbilirubinaemia / Ferarra A. [et al.] // Diabetologia. — 2007. — Vol. 50. — P. 298–306.
72. Prenatal leptin production: evidence that fetal adipose tissue produces leptin / Lepercq J. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. —Vol. 86. — P. 2409–2413.
73. Pre-pregnancy weight and antepartum insulin secretion predict glucose tolerance five years after gestational diabetes mellitus / Metzger B. E. [et al.] // Diabetes Care. — 1993. — Vol. 16. — P. 1598–1605.
74. Profiling gene transcription *in vivo* reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-α: implications for insulin resistance / Ruan H. [et al.] // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 3176–3188.
75. *Pugh C. W., Ratcliffe P. J.* Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system // Nature Med. — 2003. — Vol. 9. — P. 677–684.
76. *Rajala M. W., Scherer P. E.* Minireview: the adipocyte: at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis // Endocrinology. — 2003. — Vol. 144. — P. 3765–3773.
77. Relative hypoleptinaemia in women with mild gestational diabetes mellitus / Festa A. [et al.] // Diabet Med. — 1999. — Vol. 16. — P. 656–662.
78. *Rengarajan J., Szabo S. J., Glimcher L. H.* Transcriptional regulation of Th1/Th2 polarization // Immunol. Today. — 2000. — Vol. 21. — P. 479–483.
79. *Reynolds L. P., Redmer D. A.* Angiogenesis in the placenta // Biol. Reproduct. — 2001. — Vol. 64. — P. 1033–1040.
80. Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition / Yura S. [et al.] // Cell Metab. — 2005. — Vol. 1. — P. 371–375.
81. *Ruan H., Lodish H. F.* Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-α // Cytokine Growth Factor Rev. — 2003. — Vol. 14. — P. 447–455.
82. *Saldeen P., Olofsson P., Laurini R. N.* Structural, functional and circulatory placental changes associated with impaired glucose metabolism // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2002. — Vol. 105. — P. 136–142.
83. *Shimasaki S., Ling N.* Identification and molecular characterization of insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP-1, -2, -3, -4, -5 and -6) // Progress in Growth Factor Res. — 1991. — Vol. 3. — P. 243–266.
84. *Simmons D., Breier B. H.* Fetal overnutrition in Polynesian pregnancies and in gestational diabetes may lead to dysregulation of the adipoinsular axis in offspring // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 1539–1544.
85. *Sternberg E. M.* The stress response and the regulation of inflammatory disease. // Ann. Intern. Med. — 1992. — Vol. 117. — P. 854–866.
86. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus / Metzger B. [et al.] // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30, N 2. — P. 251–260.
87. The relationship between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous women: Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) study group / Joffe G. M. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 179. — P. 1032–1037.
88. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy / Kirwan J. P. [et al.] // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 2207–2213.

89. Transfer of proinflammatory cytokines across term placenta / Aaltonen R. [et al.] // Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 106. — P. 802–807.
90. *Trayhurn P., Wood S. I.* Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue // Brit. J. Nutr. — 2004. — Vol. 92. — P. 347–355.
91. Tumor necrosis factor signaling to stress-activated protein kinase (SAPK)/Jun NH2-terminal kinase (JNK) and p38: germinal center kinase couples TRAF2 to mitogen-activated protein kinase/ERK kinase kinase 1 and SAPK while receptor interacting protein associates with a mitogen-activated protein kinase kinase kinase upstream of MKK6 and p38 / Yuasa T. [et al.] // J. Biol. Chem. — 1998. — Vol. 273. — P. 22681–22692.
92. Tumor necrosis factor α inhibits signalling from the insulin receptor / Hotamisligil G. S. [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1994. — Vol. 91. — P. 4854–4858.
93. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene / Halaas J. L. [et al.] // Science. — 1995. — Vol. 269. — P. 543–546.
94. Women with impaired glucose tolerance during pregnancy have significantly poor pregnancy outcomes / Yang X. [et al.] // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 1619–1624.
95. *Wood S. C., Rao T. D., Frey A. B.* Multidose streptozotocin induction of diabetes in BALB/cBy mice induces a T cell proliferation defect in thymocytes which is reversible by interleukin-4 // Cell Immunol. — 1999. — Vol. 192. — P. 1–12.

Статья представлена Э. К. Айламазяном,
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

PATHOGENETIC MECHANISMS OF DEVELOPMENT OBSTETRIC COMPLICATIONS AT THE GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Arjanova O. N., Kapustin R. V., Komarov E. K., Kvetnoy I. M., Polyakova V. O.

■ **Summary:** In the literature review provides information about the role of hormones, growth factors and cytokines in the pathogenesis ofobstetric complications in pregnant women with gestational diabetes mellitus. It is shown that gestational diabetes not only determines the metabolic abnormalities in pregnant women, but also violatesthe whole cascade of molecular mechanisms required for gestationand birth of a healthy child.

■ **Key words:** gestational diabetes mellitus; growth factors; cytokines; placenta.

■ **Адреса авторов для переписки**

Аржанова Ольга Николаевна — д. м. н., профессор, руководитель отделения патологии беременности.
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: arjanova_olga@mail.ru.

Капустин Роман Викторович — аспирант отделения патологии беременности.
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: Kapustin.Roman@gmail.com

Комаров Евгений Константинович — д. м. н., с. н. с. отделения патологии беременности.
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: iagmail@ott.ru.

Кветной Игорь Моисеевич — з. д. н. РФ, д. м. н., профессор, руководитель отделения патоморфологии.
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: kvetnoy48@mail.ru.

Полякова Виктория Олеговна — д. б. н., зав. лабораторией клеточной биологии отделения патоморфологии.
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: vopol@yandex.ru.

Arzhanova Olga Nikolaevna — Ph. D., professor, head of the department of pathology of pregnancy.
D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.
199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.
E-mail: arjanova_olga@mail.ru.

Kapustin Roman Viktorovich — graduate student, department of pathology of pregnancy.
D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.
199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.
E-mail: Kapustin.Roman@gmail.com.

Komarov Evgeny Konstantinovich — Ph. D, senior staff scientist.
Department of Pathology of pregnancy.
D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.
199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.
E-mail: iagmail@ott.ru.

Kvetnoy Igor Moiseevich — Ph. D, professor, head of the pathomorphology.
D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.
199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.
E-mail: kvetnoy48@mail.ru.

Polyakova Victoria Olegovna — Ph. D, head Laboratory of Cell Biology, Department of Pathomorphology.
D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.
199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.
E-mail: vopol@yandex.ru.