



**Проф. Л.В. Журавльова, доц. Н.В. Сокольнікова,  
ас. Т.А. Рогачова**

Харківський національний медичний університет  
Кафедра внутрішньої медицини № 3 та ендокринології

## Молекулярні механізми інсулінорезистентності при нормальній вагітності та гестаційному діабеті

Захворюваність на гестаційний цукровий діабет (ГЦД) збільшилася майже в 2 рази за останні 10 років та складає 4—7% серед усіх вагітностей, що завершилися пологами [1]. Встановлено, що ГЦД підвищує ризик ускладнень вагітності до 86% навіть при досягненні компенсації вуглеводного обміну з моменту його діагностики. Хоча більшість пацієнтів, яким діагностовано ГЦД, незабаром після пологів демонструють нормальний рівень глюкози натщесерце, при поглибленому дослідженні виявляється, що у багатьох з них зберігається порушена толерантність до глюкози (ПТГ) після їди, і в перше десятиліття після пологів розвивається цукровий діабет 2 типу (ЦД-2) [2]. Метою даної оглядової статті є аналіз сучасної інформації про молекулярні механізми розвитку ГЦД і перспективи їх використання в подальшій розробці нових ефективних методів лікування цієї поширеної патології.

### Інсулінорезистентність

Перш за все треба зазначити, що навіть нормальна фізіологічна вагітність супроводжується розвитком інсулінорезистентності (ІР). ІР — це стан, при якому відбувається зниження дії інсуліну на тканини тіла при нормальній концентрації інсуліну в плазмі. ІР може бути наслідком низки факторів, таких як дефект молекулярної структури інсуліну, дефект функціонування рецепторів або дефект шляху передачі сигналу. У набутому стані дефект полягає або в спорідненості рецепторів до інсуліну, або в результаті деякого переривання сигнального шляху інсуліну вниз за рецептором [3]. Для компенсації цього при ІР збільшується вироблення інсуліну бета-клітинами острівців Лангергансу, що призводить до гіперінсулінемії. Потужність бета-клітин підшлункової залози, що виробляє інсулін, не є безкінечною. По-

ступово функціонування бета-клітин також знижується, що призводить до зменшення вироблення інсуліну, і стан прогресує до порушення толерантності до глюкози, а згодом — до цукрового діабету [3].

### Зміни чутливості до інсуліну при фізіологічній вагітності

Вагітність здорових жінок пов'язана із інсулінорезистентністю (ІР) — стійкістю до дії інсуліну на засвоєння та використання глюкози [2]. ІР визначається як знижена здатність тканин-мішеней, таких як печінка, жирова тканина та м'язи, реагувати на нормальну концентрацію циркулюючого інсуліну [3]. В багатьох дослідженнях середні рівні індексу інсулінорезистентності НОМА-ІР були значно вищими у 2 та 3 триместрах вагітності порівняно зі здоровими невагітними пацієнтками з групи контролю. Рівень інсуліну в сироватці крові був значно вищим у 3 триместрі порівняно з 2 триместром, а рівень у 2 триместрі був значно вищим у порівнянні з 1 триместром ( $p < 0,05$ ). Отже, ці висновки дозволяють припустити, що по мірі збільшення строку гестації поступово зростає секреція інсуліну, що відображає збільшення ІР із настанням вагітності [4]. Вчені виявили збільшення концентрації базального інсуліну та С-пептиду на 65% у пацієнток під час вагітності [5]. Також було виявлено, що середній рівень інсуліну натще на 61% був вищим у 3 триместрі та 29% вищим у 2 триместрі вагітності порівняно з невагітними пацієнтками. Середні концентрації глюкози у плазмі крові у всіх досліджуваних групах суттєво не відрізнялися, але спостерігалось значне підвищення рівня індексу інсулінорезистентності НОМА-ІР у 3 триместрі порівняно з контролем. Це свідчить про збільшення потреби в інсуліні для підтримання нормоглікемії [6]. У дослідженні, проведеному Buchanan

T et al., виявили, що під час вагітності спостерігається поступове зниження чутливості до інсуліну. Отже, кількість інсуліну, що виробляється у відповідь на концентрацію глюкози, також поступово зростає [5]. При нормальній вагітності приблизно на 50% зменшується утилізація глюкози, опосередкована інсуліном, і збільшення секреції інсуліну на 200—250% для підтримки еуглікемії у матері [1].

#### **Надмірна інсулінорезистентність — фактор ризику ускладнень вагітності**

Жінки з надмірною ІР більше схильні до розвитку гестозу та гестаційного діабету. Прееклампсія пов'язана з підвищеною експресією TNF- $\alpha$  та інших маркерів запалення, що спричиняють ІР [6]. Збільшення ІР призводить до дисліпідемії [1], що може підсилити ішемію плаценти, призвести до розвитку вадного кола ішемія-запалення-ІР-дисліпідемія-ішемія. У проспективних дослідженнях доведено, що більшість жінок, у яких розвивається ГЦД, мають надмірну ІР, спричинену порушенням сигнального шляху інсуліну, аномальною субклітинною локалізацією транспортерів GLUT4, підвищеною експресією мембранного глікопротеїну PC-1 та зниженим інсулін-опосередкованим транспортом глюкози [2]. ІР під час вагітності призводить до більшого використання жирів, ніж вуглеводів, для енергетичних потреб материнського організму, а також до зниженого засвоєння та використання глюкози тканинами матері з перерозподіленням її використання на користь плода. Таким чином, розвиток ІР служить фізіологічною адаптацією матері для забезпечення адекватного надходження вуглеводів для швидко зростаючого плоду [4].

Багато дослідників відзначають, що вік є одним із факторів, що впливають на чутливість до інсуліну, і що зі збільшенням віку спостерігається поступове збільшення ІР. У дослідженнях не було значної різниці у віці матерів у всіх групах ( $p > 0,05$ ) [3].

#### **Гестаційний цукровий діабет**

Гестаційний цукровий діабет (ГЦД) є особливою формою діабету у жінок дітородного віку і є поширеним ендокринним захворюванням вагітних [1]. Такий діагноз виставляють, якщо пацієнтка не страждала на діабет до вагітності, має рівень глюкози в крові натще  $\geq 7$  ммоль / л і/або  $\geq 11$  ммоль / л через 2 години після прийому їжі, і цей стан спостерігається у другому та третьому триместрі. Надмірна вага та ожиріння збільшують ризик захворювання [7]. ГЦД є фактором ризику розвитку ЦД-2 в подальшому житті пацієнтки [1]. Крім того, жінки з ГЦД стикаються з більшим ризиком ускладнень вагітності, таких як макросомія, передчасні пологи, потреба у кесаревому розтині, прееклампсія та еклампсія, які є результатом хронічної гіперглікемії у матері [6]. Більше того, жінки з ГЦД також мають більш високий ризик виникнення серцево-судинних захворювань після пологів [7]. Тому ГЦД серйозно загрожує здоров'ю вагітних жінок та немовлят, і, ймовірно, відіграватиме важливу роль у глобальній епідемії діабету [1]. ІР у жінок з ГЦД зазвичай існує

ще до вагітності і погіршується під час гестації. Якщо секреція інсуліну недостатня для компенсації ІР, це призводить до гіперглікемії і до ГЦД, що виявляється при звичайному скринінгу вуглеводного обміну під час вагітності. Отже, хронічна патологічна ІР є центральним компонентом патофізіології ГЦД [2]. В даний час ГЦД в основному лікується втручанням у спосіб життя, пероральними гіпоглікемічними засобами та ін'єкціями інсуліну, але на даний час зберігається значна поширеність ускладнень цього захворювання, що потребує більш поглибленого вивчення механізмів його розвитку [1].

#### **Механізми зменшення транспорту глюкози у скелетні м'язи у здорових вагітних та при ГЦД**

Ефект інсуліну на підвищення утилізації глюкози перш за все реалізується завдяки контролю транспорту глюкози через клітинні мембрани, за рахунок полегшеної дифузії через транспортери глюкози GLUT4 [2]. В різних роботах досліджували вплив вагітності та ГЦД на здатність інсуліну стимулювати транспорт глюкози у скелетні м'язові волокна людини *in vitro*. Свіжоізольовані скелетні м'язові волокна прямого м'язу живота були отримані у жінок із ожирінням та ГЦД під час кесаревого розтину та порівняні з м'язовими волокнами вагітних із ожирінням із нормальною толерантністю до глюкози і відповідним ІМТ, віком та етнічною приналежністю [36]. В якості групи контролю отримали зразки прямого м'язу живота від невагітних пацієнток з ожирінням. Було безпосередньо продемонстровано на волокнах скелетних м'язів, що вагітність була пов'язана зі 40% зменшенням стимульованого інсуліном транспорту глюкози, і це порушення дії інсуліну було більш вираженим у пацієнток із ГЦД порівняно з вагітними із ожирінням без порушень вуглеводного обміну [36]. Зменшення транспорту глюкози відбувається за відсутності будь-яких помітних змін загальної кількості GLUT4 у скелетних м'язах у вагітних або у пацієнток з ГЦД [37]. Garvey W.T. та Birnbaum M.J. вимірювали транспорт глюкози в ізольованих адипоцитах і виявили більш серйозне зниження транспорту глюкози у пацієнток із ожирінням та ГЦД, в порівнянні з вагітними пацієнтками з ожирінням без порушень метаболізму глюкози [38].

#### **Механізми інсулінорезистентності при ГЦД**

Інсулінорезистентність (ІР) — це відсутність реакції на нормальну концентрацію інсуліну в крові, є загальним станом, пов'язаним із ожирінням, старінням та малорухливим способом життя. Переконливі докази свідчать, що TNF- $\alpha$  є причиною та зв'язком між ожирінням та ІР. Фосфорилування серину і, таким чином, інгібування субстрату-1 рецептора інсуліну (IRS-1) є найважливішим механізмом індукованої TNF- $\alpha$  резистентності до інсуліну [39]. Після зв'язування з рецептором інсуліну (PI) інсулін стимулює фосфорилування тирозину і, таким чином, активацію IRS-1 [40]. Початковий етап у передачі сигналів PI є дефектним у пацієнток із ГЦД, у яких значно зменшена максимальна активація PI

у порівнянні з жінками з нормальною толерантністю до глюкози під час вагітності, без змін у процесі зв'язування інсуліну з рецептором або у кількості рецепторів [41]. IRS-1 є основним протеїном, що забезпечує внутрішньоклітинну передачу сигналу інсуліну в скелетних м'язах людини. Після того, як IRS-1 активується завдяки фосфорилуванню тирозину, він запускає дію ензимів фосфоінозитид-3-кіназ (PI 3-kinase), що є вирішальною подією, необхідною для стимулювання транспорту глюкози [39].

В дослідженнях отримали PI скелетних м'язів жінок у пізніх термінах вагітності та досліджували їх активність після дії інсуліну. Вона виявилася зменшеною під час фізіологічної вагітності та ще значніше зменшеною у пацієток із ГЦД [4]. Однак, при попередній обробці ці рецептори лужною фосфатазою для видалення фосфорилуючих серинкіназ та тирозинкіназ, здатність інсуліну активувати PI була відновлена до норми у рецепторах від вагітних жінок і частково відновлена у матеріалі від пацієток з ГЦД [39]. Отримані дані свідчать про те, що при фізіологічній вагітності виникає посттрансляційна модифікація PI, яка може значно послабити передачу сигналів інсуліну і більш значно виражена при ГЦД [41].

В інтактних клітинах зниження активності PI може бути пов'язаним з тривалим лікуванням інсуліном [4]. Крім того, було показано, що цитокін TNF- $\alpha$  пригнічує фосфорилування тирозину, а тому і активність PI і IRS-1 [42]. Як зазначалось вище, рівень циркулюючого TNF- $\alpha$  зростає під час вагітності та корелює із ступенем резистентності до інсуліну [8].

#### IRS-1 при фізіологічній вагітності та при ГЦД

Крім активності PI, рівень протеїну IRS-1 є критичним для регуляції споживання глюкози в чутливих до інсуліну тканинах [2]. IRS-1 відіграє ключову роль у передачі сигналів від рецепторів інсуліну та інсуліноподібного фактору росту-1 (IGF-1) до внутрішньоклітинних шляхів, в цьому приймає участь багато специфічних протеїнів, що є молекулярними ділянками передачі інсулінового сигналу в середині клітини [5]. Прогестерон пригнічує опосередкований фосфоінозитол-3-кіназою шлях, зменшуючи експресію IRS-1. Поступове збільшення концентрації прогестерону із прогресуванням нормальної вагітності пов'язане із посиленням гальмуванням індукованої інсуліном транслокації GLUT4 та поглинанням глюкози [4]. Концентрація естрогену також висока при вагітності. 17 $\beta$ -естрадіол зменшує чутливість до інсуліну у високих концентраціях [3]. Дослідження показують, що рівень IRS-1 знижується на 30-50% в скелетних м'язах у вагітних із ожирінням та у пацієток з ГЦД порівняно з невагітними жінками з ожирінням, що складають групу контролю [41]. У біоптатах жирової тканини з черевної стінки тих самих пацієток на пізніх термінах вагітності було підтверджено, що IRS-1 в жировій тканині знижується лише у жінок із ГЦД і це призводить до порушення інсулінзалежного пригнічення продукції вільних жирних кислот (ВЖК) у цих суб'єктів [42]. У подальших дослідженнях було проведено біопсію м'язів че-

ревної стінки перед пологами та після пологів. Рівні білка IRS-1 перед пологами були знижені на 52% у жінок із ГЦД порівняно з пацієтками з ожирінням [40]. Що важливо, рівень IRS-1 в скелетних м'язах повертається до норми у термін до 6 тижнів післяпологового періоду [41]. Таким чином, хоча зменшення рівня білка IRS-1 у скелетних м'язах є більш вираженим у жінок із ГЦД, воно, як видається, є оборотним після вагітності.

#### Підвищене пригнічення IRS-1 за рахунок серинового фосфорилування — додатковий фактор, що знижує сигнальну активність інсуліну при ГЦД.

Одним із механізмів IP при ГЦД, є пригнічення активності IRS-1 за рахунок фосфорилування серину, що супроводжується порушенням засвоєння глюкози [40]. В нещодавньому дослідженні провели біопсію м'язів vastus lateralis у термін вагітності 30—34 тижні і виявили підвищений базальний рівень фосфорилування серину IRS-1 щодо загальної кількості IRS-1 у скелетних м'язах у жінок із ГЦД порівняно з вагітними із ожирінням і з нормальною толерантністю до глюкози [41]. Базальне серинове фосфорилування IRS-1 до загального IRS-1 було збільшено на 62% у жінок із ГЦД порівняно зі здоровими вагітними з групи контролю. Крім того, після стимуляції інсуліном утилізація глюкози за допомогою активації IRS-1 була знижена у жінок із ГЦД [42].

Підвищене серинове фосфорилування зменшує асоціацію IRS-1 з PI, тим самим інгібуючи передачу сигналів інсуліну за рахунок транслокації GLUT4 [2]. В жировій тканині хворих на ГЦД спостерігається значне порушення роботи протеїну GLUT4, що переносить глюкозу через клітинну мембрану, в порівнянні з вагітними з ожирінням, але без порушень вуглеводного обміну і зі здоровими вагітними [4]. Декілька сигнальних каскадів беруть участь у сериновому фосфорилуванні IRS-1 у станах IP, включаючи JNK1, NF- $\kappa$ B, протеїнкіназу C, mTOR та p70 S6K1 [4]. З цих кіназ JNK та NF- $\kappa$ B активуються медіаторами запалення, такими як TNF- $\alpha$ , тоді як інші інгібуючі кінази (mTOR, p70 S6K1 та протеїнкіназа C) збільшуються при інсулінорезистентних станах в умовах надлишку амінокислот та глюкози [42]. У дослідженні на людях виявили, що у пацієток із ГЦД спостерігалось значне підвищення рівня активності інгібуючої кінази p70 S6K1 на пізніх термінах вагітності порівняно з жінками з нормальною толерантністю до глюкози, але цей показник повертався до нормального рівня після пологів [40]. Таким чином, збільшення серинового фосфорилування серину IRS-1, значно знижує активність IRS-1 у пацієток з ГЦД [41].

#### Підвищений p85 мономер PI 3-кінази та його роль в розвитку фізіологічної інсулінорезистентності при нормальній вагітності.

IRS-1 взаємодіє з важливим інсуліносигнальним протеїном p85 $\alpha$ , що є критичним етапом у відповіді клітини на інсулін і транспорту глюкози [2]. Рівні p85 $\alpha$  були несподівано вищими у скелетних м'язах та жировій тканині, отриманих від вагітних та пацієток із ГЦД, порівняно з невагітними жінками з ожирінням [4, 5].

У дослідженнях на людях рівні р85а у прямому м'язі живота та жировій тканині були підвищені у 1,5—2,0 рази у вагітних із ожирінням і у 2,5 разів у пацієток з ГЦД у порівнянні з невагітними пацієнтками, з таким самим ступенем ожиріння і без порушень вуглеводного обміну [40]. Рівні р85а нормалізувалися у пацієток із ГЦД через 1 місяць після пологів, а також у жінок із ожирінням без ГЦД, які нормалізували свою масу тіла через 1 рік після вагітності [2-5, 42].

### **Інсулінова резистентність в жировій тканині**

Молекулярні зміни жирової тканини під час вагітності включають зменшення рівня фактора транскрипції — рецептору, що активується пероксисомним проліфератором (PPAR- $\gamma$ ) [4]. PPAR- $\gamma$  зазвичай сильно експресується в жировій тканині і відіграє важливу роль у диференціації жирових клітин, чутливості до інсуліну, регуляції ліпогенезу [3]. Крім того, пацієнти з домінантно-негативними мутаціями гена PPAR- $\gamma$  не мають ожиріння, але мають важку ІР та діабет 2 типу [4]. Гени-мішені, індуковані PPAR- $\gamma$ , включають серед інших адипонектин, ліпопротеїнліпазу, внутрішньоклітинний протеїн зв'язуючий жирні кислоти (аP2) та роз'єднуючий протеїн мітохондрій (UCP2) [2].

Вчені виявили зниження вмісту мРНК PPAR- $\gamma$  та саме цього фактору на 40-50% в жировій тканині черевної порожнини вагітних із ожирінням і вагітних із ожирінням та ГЦД, порівняно з невагітними пацієнтками з ожирінням [43]. Одним із факторів, який може пригнічувати PPAR- $\gamma$  під час вагітності, є прозапальний цитокін TNF- $\alpha$  [8]. TNF- $\alpha$  знижує експресію PPAR- $\gamma$  у клітинах і може інгібувати диференціювання адипоцитів [10]. Також було показано, що плацентарний гормон росту також пригнічує мРНК PPAR- $\gamma$  in vitro та in vivo [11].

### **Роль цитокінів та адипокінів в патогенезі ГЦД**

На початку 2000-х років вчені з'ясували, що серед жінок із порушенням толерантності до глюкози (ПТГ) та ГЦД TNF- $\alpha$  є важливим предиктором патологічної ІР під час вагітності [8]. Разом із додатковим внеском лептину та адипонектину TNF- $\alpha$  чинить значний вплив на опосередковану інсуліном утилізацію глюкози, тоді як внесок плацентарних та репродуктивних гормонів — хоріонічного соматотропіну (HPL), хоріонічного гонадотропіну (hCG), естрадіолу, прогестерону та пролактину в ІР виявився незначним. Це спостереження дозволило висвітлити принципіальну різницю у механізмах розвитку ІР при фізіологічній вагітності, яка зумовлена продукцією плацентарних і репродуктивних гормонів, і ІР при ГЦД, яка зумовлена синтезом прозапальних цитокінів і дефіцитом захисних адипокінів [2].

Фізіологічна вагітність людини характеризується метаболічними змінами, що викликають збільшення кількості підшкірної жирової тканини у 1 триместрі, а у 2 та 3 триместрі розвиток інсулінорезистент-

ності та підвищеного ліполізу з утворенням великої кількості вільних жирних кислот (ВЖК). У нормі ці зміни є оборотними після пологів [9]. На ранніх термінах вагітності секреція інсуліну збільшується, тоді як чутливість до інсуліну незмінна, знижується або може навіть зростати [1,2]. У міру настання вагітності до третього триместру чутливість до інсуліну може поступово знижуватися до 50% від нормального очікуваного значення [5]. У другій половині вагітності ліполіз жирової тканини матері підсилюється, рівень ВЖК в крові після їжі зростає, а інсулінзалежна утилізація глюкози погіршується на 40—60% відносно рівнів до настання вагітності [2]. Здатність інсуліну пригнічувати ліполіз у периферичних тканинах також знижується на пізніх термінах вагітності [3], але цей ефект є патологічно надмірним в пацієток з ГЦД [4]. Це сприяє патологічному збільшенню рівня ВЖК у плазмі крові після їжі з розвитком важкої резистентності до інсуліну, а також дисліпідемії, яка викликає ендотеліальну дисфункцію як у материнських тканинах, так і у плаценті [2]. Інсулінорезистентність сприяє збільшенню вироблення глюкози в печінці та розвитку гіперглікемії [2,5—7].

Різні плацентарні гормони змінюють метаболізм матері для задоволення потреб плода, але клітинні механізми цього складного процесу потребують подальшого вивчення [8]. Молекулярні механізми, пов'язані зі збільшенням рівня ВЖК у крові у жінок із ожирінням протягом усієї вагітності, які лежать в основі резистентності до інсуліну скелетних м'язів та збільшення постачання поживними речовинами плоду ще до кінця не відомі [1].

### **Плацентарні гормони та адипокіни в патогенезі інсулінорезистентності під час вагітності**

Скелетні м'язи є головним місцем утилізації глюкози у всьому тілі, і разом із жировою тканиною у них розвивається виражена інсулінорезистентність в другій половині вагітності. Нормальна вагітність характеризується 50% зменшенням інсулінзалежної утилізації глюкози та збільшенням секреції інсуліну на 200—250% для підтримання нормоглікемії у матері [2,9]. Репродуктивні гормони є головним фактором перепрограмування метаболізму матері при фізіологічній вагітності. Але при розвитку ГЦД основну патогенетичну роль в розвитку надмірної ІР грають підвищення фактору некрозу пухлини (TNF) — $\alpha$  і лептину, а також зниження адипонектину, в той час як зміни репродуктивних гормонів мають недостатній вплив на чутливість до інсуліну, щоб викликати патологічні зміни вуглеводного обміну [10].

Мета-аналіз досліджень хворих на ГЦД показав підвищений рівень TNF- $\alpha$  та лептину та зниження рівня адипонектину, припускаючи, що збільшення прозапальних цитокінів та зменшення протизапальних факторів можуть сприяти порушенню гомеостазу глюкози при ГЦД та вказав на те, що ці цитокіни можуть мати прогностичне значення при діагностиці ГЦД [10]. Крім того, було продемонстровано, що підвищений рівень TNF- $\alpha$  є найважливішим предиктором індукованої вагітністю резистентності до

інсуліну та має більший рівень синтезу та вивільнення з плаценти порівняно з іншими прозапальними цитокінами, наприклад, IL-6 або IL-8 [11]. Отже, TNF- $\alpha$ , швидше за все, має вирішальний вплив на резистентність до інсуліну під час вагітності. Адипокіни, такі як лептин, адипонектин та резистин, також беруть участь у патогенезі інсулінорезистентності при вагітності. Вважається, що адипонектин, протизапальний фактор, має сприятливий вплив на чутливість до інсуліну.

Доведено, що TNF- $\alpha$ , лептин та адипонектин виробляються в плаценті [16]. При цьому більша частина плацентарного TNF- $\alpha$  та лептину потрапляє у материнський кровообіг, що сприяє підвищенню концентрації TNF- $\alpha$  та лептину у матері під час вагітності; навпаки в кровообіг плода потрапляє дуже мала кількість плацентарного TNF- $\alpha$  та лептину [14]. Надмірне вивільнення TNF- $\alpha$  та лептину з плаценти під час вагітності посилює резистентність до інсуліну і вважається діабетогенним фактором. Повідомляється, що рівень TNF- $\alpha$  зростає з прогресуванням гестації та сильно пов'язаний із гіперглікемією [4]. Коли плаценти, отримані від пацієнток із ГЦД, культивують в умовах високого вмісту глюкози, накопичення TNF- $\alpha$  у середовищах значно більше порівняно з плацентами, інкубованими в нормальних концентраціях глюкози [16].

Хоча лептин виробляється переважно адипоцитами, є вагомі докази того, що плацента, а не жирові тканини матері, сприяє підвищенню концентрації лептину у матері під час вагітності [12]. Вагітність вважається лептинорезистентним станом: циркулюючий рівень лептину в 2-3 рази вищий у порівнянні із станом до вагітності. Виявлено сильну лінійну кореляцію між збільшенням лептину у плазмі крові матері та підвищенням ризиком розвитку ГЦД [13]. Результати досліджень вагітних жінок з ГЦД демонструють наявність гіперфагії, ожиріння та резистентності до інсуліну при порушенні чутливості до лептину, а лікування, яке відновлює обмін лептину, покращує показники чутливості до інсуліну та метаболізму глюкози [17].

Продемонстровано, що низький рівень адипонектину в сироватці крові пов'язаний із ГЦД та резистентністю до інсуліну [14]. Більше того, Lain et al. вказують, що у жінок з низьким рівнем адипонектину у першому триместрі частіше виникає ГЦД порівняно з жінками з більш високим рівнем адипонектину [15]. Вважається, що адипонектин сприятливо впливає на чутливість до інсуліну та протизапальну активність. Дослідження повідомляють, що знижені концентрації адипонектину на ранніх термінах вагітності або під час пологів, були виявлені у жінок із ГЦД порівняно із здоровими вагітними, в яких рівень адипонектину був нормальним [18].

З огляду на вищенаведені дані, патологічні рівні TNF- $\alpha$ , лептину та адипонектину можуть бути причиною порушення метаболізму глюкози при ГЦД і є перспективними мішенями для нових наукових досліджень і розробки більш ефективних методів лікування ГЦД [15].

### ГЦД та низькоінтенсивне системне запалення

ГЦД характеризується патологічним посиленням низькоінтенсивного системного запалення, яке в нормі існує при фізіологічній вагітності [19]. Дані, представлені в дослідженнях пацієнток з ГЦД, демонструють, що підвищений рівень TNF- $\alpha$  та лептину мають прозапальну активність; а протизапальний адипонектин пригнічений при цій патології. Підвищена концентрація циркулюючого TNF- $\alpha$  посилює вироблення лептину. І навпаки, лептин збільшує продукцію TNF- $\alpha$  та IL-6 моноцитами [20]. Таким чином, розвивається замкнене коло, що призводить до загострення запальної ситуації, що погіршує метаболічну дисфункцію при ГЦД. Крім того, TNF- $\alpha$  та інші прозапальні медіатори пригнічують вироблення адипонектину адипоцитами [21]. Низький рівень адипонектину — гормону, який збільшує чутливість тканин до інсуліну, може ще більше погіршити IP при ГЦД [22]. Підсумовуючи, ГЦД може частково виникнути внаслідок посилення запальної ситуації. Саме підвищення активності сигнальних шляхів прозапальних медіаторів, тобто TNF- $\alpha$  та лептину, та зниження активності протизапальних молекул, тобто адипонектину, призводять до розвитку хронічного запального стану та сприяють гіперінсулінемії при ГЦД [1]. Додаткові дослідження потрібні для розробки ефективних терапевтичних стратегій лікування вищевказаних порушень.

### ГЦД та ожиріння

Загальновідомо, що ожиріння має прямий сильний кореляційний зв'язок із запаленням, яке сприяє резистентності до інсуліну [23]. Багато досліджень, включених у мета-аналіз, виявили, що у пацієнтів із ГЦД були значно вищі концентрації TNF- $\alpha$  та лептину та нижчі концентрації адипонектину, ніж у жінок у контролі [10]. Різниця залишалася статистично значущою в багатьох дослідженнях навіть після коригування за ІМТ. З іншого боку, ряд досліджень виявили значну позитивну кореляцію між значеннями ІМТ та рівнями TNF- $\alpha$  та лептину, а також зворотну кореляцію між ІМТ та рівнями адипонектину при ГЦД [24]. Аналіз підгруп з урахуванням впливу значень ІМТ на рівень цитокінів у матері був проведений у мета-аналізі. Вчені виявили, що концентрація TNF- $\alpha$  та лептину у плазмі крові залишалася суттєво підвищеною у пацієнток з ГЦД порівняно з пацієнтками з групи контролю з таким самим ІМТ, а концентрація адипонектину залишалася суттєво зниженою. Ці дані свідчать про те, що вага матері при ГЦД, схоже, відіграє менш важливу роль у змінах рівня цитокінів [25].

При дослідженні прозапальних цитокінів у пацієнток з ГЦД, рівні IL-6 та IL-1 $\beta$  виявлялися підвищеними, тоді як рівні вісфатину та IL-10 не мали статистично значущого підвищення [26]. Однак були отримані дані про сильну позитивну кореляцію рівня TNF- $\alpha$  з рівнем малонового деальдегіду (MDA) та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) [4]. Треба відзначити, що MDA є важливим маркером ризику діабетичних судинних ускладнень і відображає активність процесу

глікерування ендотелію судин життєво важливих органів [21]. Підвищення MDA є предиктором високого ризику системного атеросклерозу, ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарду в подальшому житті пацієнтки. MDA відіграє важливу роль в ініціації та прогресуванні атеросклерозу. Такі пацієнтки мають особливо високий ризик виникнення серцево-судинних катастроф в період пре- та пери менопаузи. Отримані дані свідчать про те, що посилення окисного стресу та гіперглікемії можуть призвести до посилення синтезу TNF- $\alpha$  або навпаки [22].

### Вплив гіперглікемії на синтез прозапальних цитокінів

Відомо, що високі концентрації глюкози викликають спонтанну секрецію TNF- $\alpha$  периферичними моноцитами людини [27]. Високі концентрації глюкози в крові можуть виникати у вагітних жінок після їди у разі надмірного споживання простих вуглеводів і можуть діагностуватися завдяки тесту толерантності до глюкози або тривалого моніторингу глюкози крові [22]. Відомо, що як гостра, так і хронічна гіперглікемія індукує хронічне системне запалення і активацію перекисного окислення ліпідів, що стає причиною пошкодження клітинних мембран, перш за все ендотелію мікросудин життєво важливих органів. До того ж, TNF- $\alpha$  знижує синтез інсуліну в  $\beta$ -клітинах підшлункової залози, сприяючи розвитку діабету [4].

Нові дослідження показали, що гостра гіперглікемія навіть у здорових вагітних і ще значніше у пацієнток з IP призводить до гострого збільшення рівнів IL-6 та TNF- $\alpha$  у крові [28]. Гіперглікемія у вагітних частіше за все проявляється підвищенням глюкози в плазмі через 1-2 години після їди, і цей негативний ефект посилюється при наявності порушення толерантності до глюкози (ПТГ) [2]. Цікаво, що антиоксидант глутатіон повністю запобігає підвищенню плазматичних цитокінів, викликаних гіперглікемією [4]. Гіперглікемічні епізоди із значними коливаннями рівнів глюкози підвищують концентрацію цитокінів значніше, ніж безперервна стабільна гіперглікемія, особливо в короткостроковій перспективі [26]. Це може призвести до гострого виникнення судинних ускладнень у вагітних жінок, в тому числі пре-еклампсії, передчасних пологів. В наукових роботах повідомляється про посилений синтез TNF- $\alpha$  під час 24-годинної інкубації в середовищі з високим вмістом глюкози як у культурах клітин матки щурів, так і в експлантатах тканини плаценти жінок із ГЦД [28].

Також була виявлена пряма кореляція рівнів IL-6 з HbA<sub>1c</sub>, з прогресуванням діабетичної нефропатії та погіршенням глікемічного контролю при відсутності лікування [29]. Нарешті, підвищений рівень IL-6 є предиктором розвитку ЦД-2 у подальшому житті у пацієнток з ГЦД [4].

TNF- $\alpha$  та IL-6, що знаходяться в плазмі, виробляються різними тканинами, включаючи активовані лейкоцити, адипоцити та ендотеліальні клітини. Адипоцити секретують  $\approx 25\%$  системної концентрації IL-6 *in vivo*. Також відомо, що високий рівень глю-

кози збільшує секрецію IL-1 із культивованих ендотеліальних клітин аорти людини [28].

Епідеміологічні дослідження, опубліковані останніми роками, дозволяють припустити, що підвищений рівень глюкози в крові після їди може бути незалежним фактором ризику ускладнень у вагітних, а у хворих на ГЦД — більш потужним маркером ризику серцево-судинних захворювань в подальшому житті, ніж гіперглікемія натще [30]. У дослідженнях було показано, що на рівень цитокінів більше впливають гіперглікемічні епізоди із значними коливаннями рівня глюкози, ніж тривала стабільна гіперглікемія, і що стан ПТГ посилює вироблення цитокінів під час коливань глюкози крові [26].

Стабільна гіперглікемія зазвичай призводить до адаптаційних змін, при яких знижується активність GLUT4 — переносників глюкози через мембрани клітин [31]. Цей захисний механізм перешкоджує накопиченню токсичних концентрацій глюкози у клітинах і міжклітинному просторі життєво важливих органів, і, таким чином, запобігає апоптозу клітин і фіброзу міжклітинної речовини. Але епізодична гіперглікемія з наявністю щоденних виражених коливань рівнів глюкози може зменшити прояви захисної адаптаційної реакції, що викликає більш виражену глюкозотоксичність, ніж при стабільній гіперглікемії [26]. У відповідності до вищевказаних даних, *in vitro* в культурі клітин ендотелію пуповинної вени апоптоз посилюється у відповідь саме на епізодичні, а не постійні високі концентрації глюкози [28]. Посилення секреції цитокінів в результаті виражених коливань рівнів гіперглікемії має клінічне значення, оскільки проспективні епідеміологічні дослідження виявили кореляцію із збільшенням судинного ризику і підвищенням рівнем цитокінів, таких як IL-6 та TNF- $\alpha$  [29—31].

Ще одним важливим висновком вчених було те, що глутатіон — потужний антиоксидант, повністю запобігав збільшенню рівня цитокінів на фоні коливань гіперглікемії у здорових людей [4]. Індукований гіперглікемією окислювальний стрес, разом з розчинними кінцевими продуктами гликирування (AGEs) та продуктами перекисного окислення ліпідів, призводить до запуску активності прозапальних сигнальних шляхів на рівні підвищення активності генів, що експресують прозапальні фактори [26]. У культивованих *in vitro* моноцитарних клітинах, інкубованих з високим вмістом глюкози (15 ммоль / л протягом 18 годин), як повідомляється, різке збільшення вивільнення TNF- $\alpha$  опосередковується реактивними формами кисню шляхом активації факторів транскрипції ядерного фактора  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) [27]. Згідно з сучасними дослідженнями, саме TNF- $\alpha$  асоціюється більш тісно, ніж інші цитокіни, з поганим контролем глікемії та параметрами окисного стресу [17]. Цікаво, що пригнічення NF- $\kappa$ B захищає від розвитку інсулінорезистентності в мишей навіть на фоні високожирової дієти [25].

Ще наприкінці 90-х років вчені виявили пригнічення сигнальної активності PI на 50% вже через 5-10 хвилин від початку дії високих концентрацій

глюкози та TNF- $\alpha$ , обидва ці фактори індукують системну інсулінорезистентність [32]. Але високі концентрації глюкози та TNF- $\alpha$  мають різні механізми впливу на активність PI. Гіперглікемія викликає важкі порушення внутрішньоклітинної дії інсуліну, а TNF- $\alpha$  в основному пригнічує тільки дію мембранного інсулінового рецептору. Також високі концентрації глюкози та TNF- $\alpha$  мають негативний вплив на формування кісткової тканини, що в вагітних жінок проявляється перш за все втратами кісткової тканини зубів, і маркером цього процесу є підвищений рівень склеростину [33].

Збільшення ожиріння корелює із підсиленням секреції прозапальних цитокінів із жирової тканини, припускаючи, що їх вивільнення може відігравати важливу роль у забезпеченні поживними речовинами під час вагітності [34]. Сигнали, що підсилюють секрецію цих молекул, включають механічний стрес, викликаний розширенням адипоцитів, збільшення потоку глюкози та стрес ендоплазматичного ретикулуму [35].

### Роль адипонектину в розвитку ІР при ГЦД

З адипокінів, що виділяються жировою тканиною, найбільше вивчений адипонектин. У людей низькі концентрації адипонектину в плазмі сильно корелюють із резистентністю до інсуліну при ожирінні, цукровому діабеті 2 типу та ГЦД [30–32]. Недавні результати досліджень показують, що секреція адипонектину та рівень мРНК адипонектину в білій жировій тканині знижуються з настанням гестації навіть у худорлявих жінок [33]. TNF- $\alpha$  та інші прозапальні медіатори пригнічують транскрипцію адипонектину в адипоцитах, що може пояснити нижчі рівні адипонектину в сироватці крові у осіб з ГЦД [22]. Встановлено, що рівні циркулюючого адипонектину корелюють із чутливістю до інсуліну у всьому тілі, мабуть, працюючи через рецептори адипонектину у скелетних м'язах та печінці [34].

Адипонектин стимулює поглинання глюкози в скелетних м'язах і зменшує вироблення глюкози в печінці завдяки своєму впливу на АМФ-активовану протеїнкіназу [4]. Таким чином, адипонектин можна розглядати як ендогенний підсилювач чутливості до інсуліну. Кілька досліджень продемонстрували, що рівень адипонектину знижується при ГЦД, подібно до пацієнтів із ожирінням та хворих на цукровий діабет 2-го типу і є значно нижчим у жінок із ГЦД в порівнянні з вагітними пацієнтками контрольної групи, що відповідають за ІМТ, але не мають порушень вуглеводного обміну [18].

### Висновки:

1. ІР під час нормальної вагітності має багатофакторний механізм, в якому приймають участь знижена здатність інсуліну зв'язуватися зі своїм рецептором, знижена експресія IRS-1, зменшена транслокація GLUT-4 та підвищений рівень субоддиниці p85a PI-3-кінази.

2. Спостерігається більш значне порушення цих показників у більшості пацієток з ГЦД порівняно з вагітними із ожирінням без порушень вуглеводного обміну у відповідний термін вагітності.

3. У пацієток з ГЦД патологічна ІР викликана підвищенням рівня прозапальних факторів: TNF- $\alpha$ , ІЛ-6, лептину та зниженням інсулінсенсibiliзуючих факторів: адипонектину та PPAR- $\gamma$ .

4. Таким чином, взаємодія таких факторів як субклінічне запалення, плацентарні гормони, порушена секреція цитокінів та адипокінів спричиняє серйозну резистентність до інсуліну у печінці, м'язах та жировій тканині у жінок із ГЦД.

5. Порушення підсилюються за рахунок надмірних коливань рівнів глюкози, надлишку поживних речовин, особливо глюкози і амінокислот та збільшення ожиріння під час вагітності.

6. Терапевтичні заходи, спрямовані на нормалізацію секреції цитокінів та адипокінів, знижують ризик ГЦД та його ускладнень і потребують подальшої розробки.

### Список використаної літератури

1. American Diabetes Association Management of Diabetes in Pregnancy. Standards of Medical Care in Diabetes—2020 // *Diabetes Care*. — 2020. — Vol. 43 (1). — P. 183-192.
2. Sonagra A., Biradar S., K Dattatreya K., Murthy J. Normal pregnancy-a state of insulin resistance // *Journal of clinical and diagnostic research*. — 2014. — Vol. 8 (11). — P. 1–3.
3. Petersen M., Shulman G. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance // *Physiol Rev*. — 2018. — Vol. 98 (4). — P. 2133–2223.
4. Barbour L., McCurdy C., Hernandez T. Cellular Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes // *Diabetes Care*. 2007. — Vol. 30 (2). — P. 112-119.
5. Angueira A., Ludvik A., Reddy T. New Insights Into Gestational Glucose Metabolism: Lessons Learned From 21st Century Approaches // *Diabetes*. 2015. — Vol. 64 (2). — P. 327–334.
6. Abhari F., Andarieh M., Farokhfah A. Estimating Rate of Insulin Resistance in Patients with Preeclampsia Using HOMA-IR Index and Comparison with Nonpreeclampsia Pregnant Women // *Biomed Res Int*. 2014.
7. Zhang M., Zhou Y., Zhong J. Current guidelines on the management of gestational diabetes mellitus: a content analysis and appraisal // *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019. — Vol. 19 (200).
8. Kirwan J., Mouzon S., Lepercq J. TNF- $\alpha$  Is a Predictor of Insulin Resistance in Human Pregnancy // *Diabetes*. 2002. — Vol. 51 (7). — P. 2207-2213.
9. Cunningham F., Lenevo K., Bloom S et al. *Williams Obstetrics*. 22nd ed. Maternal physiology; 2005. — P. 107–131.
10. Xu J., Zhao Y., Chen Y. Maternal Circulating Concentrations of Tumor Necrosis Factor-Alpha, Leptin, and Adiponectin in Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Scientific World Journal*. 2014.
11. El-Bassyouni H., Raouf S., Farag M. Dysregulation of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 as predictors of gestational



- disorders // *Middle East Journal of Medical Genetics*. — 2018. — Vol. 7 (2). — P. 112
12. Lepercq J, Cauzac M., Lahlou N., et al. Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy: a critical role for insulin // *Diabetes*. — 1998. — Vol. 47 (5). — P. 847–850
  13. Cseh K., Baranyi É., Melczer Z., et al. The pathophysiological influence of leptin and the tumor necrosis factor system on maternal insulin resistance: negative correlation with anthropometric parameters of neonates in gestational diabetes // *Gynecological Endocrinology*. — 2002. — Vol. 16 (6). — P. 453–460
  14. Altinova A., Toruner F., Bozkurt N., et al. Circulating concentrations of adiponectin and tumor necrosis factor- $\alpha$  in gestational diabetes mellitus // *Gynecological Endocrinology*. — 2007. — Vol. 23 (3). — P. 161–165
  15. Gao X., Yang H., Zhao Y. Variations of tumor necrosis factor- $\alpha$ , leptin and adiponectin in mid-trimester of gestational diabetes mellitus // *Chinese Medical Journal*. — 2008. — Vol. 121 (8). — P. 701–705.
  16. Bozkurt L., Gobl C., Baumgartner-Parzer S. Adiponectin and Leptin at Early Pregnancy: Association to Actual Glucose Disposal and Risk for GDM--A Prospective Cohort Study // *International Journal of Endocrinology*. — 2018. — Vol. 1 (8). — P. 1-8
  17. McLachlan K., O'Neal D., Jenkins A. et al. Do adiponectin, TNF $\alpha$ , leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with or without gestational diabetes, during and after pregnancy // *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. — 2006. Vol. 22 (2). — P. 131–138.
  18. Bhograj A., Suryanarayana K., Nayak A. Serum adiponectin levels in gestational diabetes mellitus // *Indian J Endocrinol Metab*. — 2016. — Vol. 20 (6). — P. 752–755.
  19. Plows J., Stanley J., Baker P. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus // *Int J Mol Sci*. — 2018. — Vol. 19 (11). — P. 33-42.
  20. Gomes C., Torloni M., Gueuvoghlian-Silva B. Cytokine levels in gestational diabetes mellitus: a systematic review of the literature // *Am J Reprod Immunol*. — 2013. — Vol. 69 (6). — P. 545-557.
  21. Abell S., Courten B., Boyle J. Inflammatory and Other Biomarkers: Role in Pathophysiology and Prediction of Gestational Diabetes Mellitus // *Int J Mol*. — 2015. — Vol. 16 (6). — P. 42–73.
  22. Greenhill C. The role of adiponectin in gestational diabetes mellitus // *Nature Reviews Endocrinology*. — 2017. — Vol. 13. — P. 128
  23. Noakes T. So What Comes First: The Obesity or the Insulin Resistance? And Which Is More Important? // *Clinical Chemistry*. — 2018. — Vol. 64 (1). — P. 7–9
  24. Vernini J., Moreli J., Costa R. Maternal adipokines and insulin as biomarkers of pregnancies complicated by overweight and obesity // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. — 2016. — Vol. 8 (68)
  25. Emre C., Baris B., Hatice A. et al. Adipocytokines in Particular Pregnancy Disorders // *Ann Clin Lab Res*. — 2015. — Vol. 3 (4).
  26. Genc S., Kusku-Kiraz Z., Dervisoglu E. The Relation Of Oxidative Stress Biomarkers With Proinflammatory Cytokines In Gestational Diabetes // *Clinical Investigation*. — 2017. — Vol. 7 (2).
  27. Gonzalez Y., Herrera T., Soldevila G. High glucose concentrations induce TNF- $\alpha$  production through the down-regulation of CD33 in primary human monocytes // *BMC Immunol*. — 2012. — Vol. 13 (19).
  28. Esposito K., Nappo F., Marfella R. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106 (16). — P. 67-72.
  29. Amirian A., Mahani M., Abdi F. Role of interleukin-6 (IL-6) in predicting gestational diabetes mellitus // *Obstet Gynecol Sci*. — 2020. — Vol. 63 (4). — P. 407–416.
  30. Kramer C., Campbell S., Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis // *Diabetologia*. — 2019. — Vol. 62 (6). — P. 905-914.
  31. Olson A. Regulation of GLUT4 and Insulin-Dependent Glucose Flux // *Mol Biol*. — 2012.
  32. Kroder G., Bossenmaier B., Kellerer M. Tumor necrosis factor-alpha- and hyperglycemia-induced insulin resistance. Evidence for different mechanisms and different effects on insulin signaling // *J Clin Invest*. — 1996. — Vol. 97 (6). — P. 1471–1477.
  33. Kang J., Boonantanasarn K., Baek K. Hyperglycemia increases the expression levels of sclerostin in a reactive oxygen species- and tumor necrosis factor-alpha-dependent manner // *J Periodontal Implant Sci*. — 2015. — Vol. 45 (3). — P. 101–110.
  34. Fuster J., Ouchi N., Gokce N. Obesity-induced Changes in Adipose Tissue Microenvironment and Their Impact on Cardiovascular Disease // *Circ Res*. — 2016. — Vol. 118 (11). — P. 1786–1807.
  35. Wei W., Zhang X. Expression of ADP and TNF- $\alpha$  in patients with gestational diabetes mellitus and its relationship with pregnancy outcomes // *Exp Ther Med*. — 2020. — Vol. 20 (3). — P. 2184–2190.
  36. Vesentini G., Barbosa A., Damasceno D. Alterations in the structural characteristics of rectus abdominis muscles caused by diabetes and pregnancy: A comparative study of the rat model and women // *PLoS One*. — 2020. — Vol. 15 (4).
  37. Colomiere M., Permezel M., Lappas M. Diabetes and obesity during pregnancy alter insulin signalling and glucose transporter expression in maternal skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue // *J Mol Endocrinol*. — 2010. — Vol. 44 (4). — P. 213-223.
  38. Tumurbaatar B., Poole A., Olson G. Adipose Tissue Insulin Resistance in Gestational Diabetes // *Metab Syndr Relat Disord*. — 2017. — Vol. 15(2). P. 86-92.
  39. Sykiotis G., Papavassiliou A. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1: a novel target for the reversal of insulin resistance // *Mol Endocrinol*. — 2001. — Vol. 15 (11). — P. 1864-1969.
  40. Sevillano J, Castro J, Bocos C. Role of insulin receptor substrate-1 serine 307 phosphorylation and adiponectin in adipose tissue insulin resistance in late pregnancy // *Endocrinology*. — 2007. — Vol. 148 (12). — P. 5933-5942.
  41. Draznin B. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: Serine Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate-1 and Increased Expression of p85 $\alpha$  // *Diabetes*. — 2006. — Vol. 55 (8). — P. 2392-2397.
  42. Catalano P. Trying to understand gestational diabetes // *Diabet Med*. — 2014. — Vol. 31 (3). — P. 273–281.
  43. Gao Y., She R., Sha W. Gestational diabetes mellitus is associated with decreased adipose and placenta peroxisome proliferator-activator receptor  $\gamma$  expression // *Oncotarget*. — 2017. — Vol. 8 (69). — P. 113928–113937.



## Молекулярные механизмы инсулинорезистентности при нормальной беременности и гестационном диабете

Проф. Л.В. Журавлёва, доц. Н.В. Сокольникова, ас. Т.А. Рогачёва

Харьковский национальный медицинский университет

Целью данной обзорной статьи является анализ современной информации о молекулярных механизмах развития гестационного сахарного диабета и перспективы их использования в дальнейшей разработке новых эффективных методов лечения этой распространенной патологии. В развитии инсулинорезистентности при беременности принимают участие снижение способности инсулина связываться со своим рецептором, снижение экспрессии IRS-1 и транслокации GLUT-4, повышение уровня субъединицы p85 $\alpha$ -PI-3-киназы. При гестационном сахарном диабете наблюдаются не только более значительные нарушения вышеуказанных показателей, но и повышение уровней провоспалительных факторов: TNF- $\alpha$ , ИЛ-6, лептина и снижение инсулинсенсibiliзирующих факторов: адипонектина и PPAR- $\gamma$ . Терапевтические мероприятия, направленные на нормализацию секреции цитокинов и адипокинов, снижают риск развития гестационного сахарного диабета и его осложнений и требуют дальнейшей разработки

**Ключевые слова:** гестационный сахарный диабет, инсулинорезистентность, провоспалительные цитокины.

## Molecular mechanisms of insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes

Prof. L.V. Zhuravlyova, PHD N.V. Sokolnikova, PHD T.A. Rogachova

Kharkiv National Medical University

The purpose of this review article is to analyze current information on the molecular mechanisms of gestational diabetes and the prospects for their use in the further development of new effective treatments for this common pathology. Decreased ability of insulin to bind to its receptor, decreased IRS-1 expression and GLUT-4 translocation, and increased levels of p85 $\alpha$ -PI-3 kinase subunits are involved in the development of insulin resistance during pregnancy. In gestational diabetes, there are not only more significant changes of the above mentioned indicators, but also increased levels of pro-inflammatory factors: TNF- $\alpha$ , IL-6, leptin and decreased insulin-sensitizing factors: adiponectin and PPAR- $\gamma$ . Therapeutic measures aimed at normalizing the secretion of cytokines and adipokines reduce the risk of gestational diabetes mellitus and its complications and require further development

**Key Words:** gestational diabetes mellitus, insulin resistance, proinflammatory cytokines.

Контактна інформація: Журавльова Лариса Володимирівна —  
зав. кафедрою внутрішньої медицини №3 та ендокринології ХНМУ, доктор медичних наук, професор.  
Харків, проспект Незалежності 4, телефон +38(050)400-21-95,  
e-mail: prof.zhuravlyova@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 25.11.2020 р.