

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2020 • том 14 • № 5



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2020 Vol. 14 No 5

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.gynecology.su.
Информацию о репринтах можно получить в редакции: тел. +7 (495) 649-54-95; e-mail: post@grb1.ru.



Роль патологической инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в патогенезе преэклампсии

И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, А.Р. Азаматов

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Для контактов: Липатов Игорь Станиславович, e-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

Резюме

Цель исследования: определить динамику инсулинорезистентности (ИР), гиперинсулинемии (ГИ) и ассоциированных с ними параметров углеводного и липидного обменов, эндотелиальной дисфункции, провоспалительного и протромботического состояний при беременности, осложненной преэклампсией (ПЭ).

Материалы и методы. Проведено проспективное наблюдательное исследование, включающее лабораторный мониторинг 148 беременных, имеющих высокий риск ПЭ, из которых 72 женщины с реализовавшейся ПЭ составили группу I. В группу II вошли 36 здоровых женщин с физиологическим течением беременности. В гестационные сроки 11–14, 18–21 и 30–34 нед у всех женщин проведена оценка уровней глюкозы венозной крови, инсулина, общего холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), лептина, плацентарного лактогена, мочевой кислоты, фактора некроза опухоли- α , С-реактивного белка, циркулирующих эндотелиальных клеток, фибронектина, метаболитов оксида азота, параметров агрегации тромбоцитов; рассчитывали индекс ИР, коэффициент атерогенности и отношение ТГ/ЛПВП, определяли характер накопления и распределения жировой ткани.

Результаты. Физиологические изменения ИР и ГИ, липидных, эндотелиально-гемостазиологических, провоспалительных, плацентарных показателей, направленных в рамках «нормы беременности» на адекватное энергообеспечение плода, патологически нарастают при ПЭ с ранних сроков беременности вследствие срыва гестационных механизмов адаптации и приобретают важное патогенетическое значение в развитии данного осложнения беременности.

Заключение. Целостный взгляд на механизмы формирования при ПЭ атерогенной трансформации липидного профиля, эндотелиальной дисфункции, провоспалительного и протромботического статусов, оксидативного стресса, гиперурикемии, висцерального типа жировотложения брюшной стенки, а также полученные данные корреляционного анализа, свидетельствуют о том, что все указанные изменения связаны с единым патогенетическим звеном – патологическими ИР и ГИ, которые выступают ранними базовыми механизмами развития ПЭ.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, преэклампсия, патогенез, энергообеспечение плода

Для цитирования: Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Азаматов А.Р. Роль патологической инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в патогенезе преэклампсии. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(5):587–599. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.129>.

The importance of pathological insulin resistance and hyperinsulinemia in the pathogenesis of preeclampsia

Igor S. Lipatov, Yuri V. Tezikov, Amir R. Azamatov

Samara State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
89 Chapaevskaya Str., Samara 443099, Russia

Corresponding author: Igor S. Lipatov, e-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

Abstract

Aim: to assess dynamic changes in insulin resistance (IR), hyperinsulinemia (HI) and related parameters of carbohydrate and lipid metabolism, endothelial dysfunction, pro-inflammatory and prothrombotic states in pregnancy complicated with preeclampsia (PE).

Materials and Methods. A prospective observational study was conducted consisting of laboratory monitoring 148 high-PE-risk pregnant women comprising Group I – 72 women with overt PE; 36 healthy women with physiological course of pregnancy were included into Group II. All women were assessed level of venous blood glucose, insulin, total cholesterol, high-density lipoproteins (HDL), triglycerides (TG), leptin, placental lactogen, uric acid, tumor necrosis factor- α , C-reactive protein, circulating endothelial cells, fibronectin, nitric oxide metabolites, platelet aggregation at gestational periods 11–14 weeks, 18–21 weeks and 30–34 weeks. We also calculated insulin resistance index, atherogenic coefficient, and TG/HDL ratio, estimating accumulation and distribution of adipose tissue.

Results. There were found physiological changes in IR and HI, lipid, endothelial-hemostasis axis, pro-inflammatory, placental parameters supposed to provide proper fetal energy supply during normal pregnancy. During PE, these parameters were aberrantly elevated starting from early pregnancy stage due to failure of gestational adaptation mechanisms, which acquire important pathogenetic significance therein.

Conclusion. A holistic view at the mechanisms of forming atherogenic transformation of the lipid profile, endothelial dysfunction, pro-inflammatory and prothrombotic status, oxidative stress, hyperuricemia, visceral type of abdominal wall fat deposition as well as correlation analysis data indicate that all such changes were associated with unified pathogenetic arm consisting of pathological IR and HI serving as early baseline mechanisms in PE development.

Keywords: insulin resistance, hyperinsulinemia, preeclampsia, pathogenesis, fetal energy supply

For citation: Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Azamatov A.R. The importance of pathological insulin resistance and hyperinsulinemia in the pathogenesis of preeclampsia. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(5):587–599. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.129>.

Введение / Introduction

Как известно, эволюционное развитие всех живых организмов имеет в своей основе генетическое закрепление наиболее эффективных приспособительных функций, среди которых одной из самых важных и филогенетически древних является энергообеспечение жизнедеятельности [1]. Согласно теории «бережливого гено типа» (J.V. Neel, 1962), в процессе филогенеза среди первобытных людей выживали те, которые за непродолжительные периоды пищевого изобилия наиболее эффективно накапливали энергию, поддерживающую организм на протяжении длительных периодов вынужденного голодания [2]. Ключевым механизмом в реализации данной функции является инсулинорезистентность (ИР) – адаптационный механизм, сохраняющий энергетический баланс и обеспечивающий нормальное функционирование органов и систем [1, 3, 4]. Данный биологический феномен находит отражение в большинстве физиологических процессов: активной мышечной деятельности, защитных иммунновоспалительных реакциях, цикле сон-бодрствование, периоде пубертатного развития, менструальном цикле и, что особенно важно, в развитии беременности [5, 6].

Широко известным является тот факт, что развитие физиологической беременности сопряжено с формированием ИР, активно нарастающей со II триместра до конца гестации [7, 8]. Как и в модели «бережливого гено типа», физиологическая ИР активирует механизмы перенаправления энергии путем некоторого ограничения поступления питательных веществ в

клетки материнского организма (преимущественно миоциты скелетной мускулатуры). При этом «сэкономленная» энергия обеспечивает рост и развитие плода, что является филогенетической функцией беременности [5]. Основное значение в формировании и регуляции данного механизма принадлежит плаценте, секретирующей значительное число молекул с контринсулярной активностью: плацентарный лактоген, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), плацентарный α_2 -микроглобулин, свободные радикалы, прогестерон, эстрогены, кортизол и др. [8, 9].

Однако, как любой физиологический процесс, ИР может приобретать патологический характер, что обусловлено наличием у современного человека факторов риска: употребление высококалорийной пищи и алкоголя, малоподвижный образ жизни, стресс, курение, воздействие экологии, девиации генных сетей, изменение эпигенетической регуляции [10]. Параллельно с повышением ИР нарастает гиперинсулинемия (ГИ), которая, в отличие от физиологических уровней инсулина, вызывает вазоконстрикцию, симпатическую активацию и повышение артериального давления (АД) [4]. Именно патологическая ИР и сопутствующая ей ГИ выступают основными звеньями в развитии болезней цивилизации – артериальной гипертензии, метаболического синдрома (МС), сахарного диабета 2-го типа (СД-2), ожирения [11].

В настоящее время внимание исследователей привлекает изучение дисметаболических механизмов в развитии акушерской патологии, учитывая тот факт, что беременность представляет собой естественную

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Под инсулинорезистентностью (ИР) понимают снижение биологического ответа тканей на действие инсулина, имеющее, физиологические и патологические эффекты.
- ▶ При физиологической беременности ИР у матери и в плаценте в разы выше, чем у плода, в организме которого усилены процессы ее компенсации, что обеспечивает сверхэффективную утилизацию энергетических и пластических субстратов.
- ▶ Научные данные по патологической ИР и гиперинсулинемии (ГИ) легли в основу дисметаболической теории формирования эссенциальной гипертензии. ИР и ГИ изучены при гестационном сахарном диабете, диабетической фетопатии, определена их роль в антенатальном программировании метаболизма при плацентарной недостаточности и задержке роста плода.

Что нового дает статья?

- ▶ Эволюционно закрепленные в рамках «нормы беременности» метаболические изменения диабетогенного и атерогенного характера, гормональные, провоспалительные сдвиги, эндотелиально-гемостазиологическая активация выступают предпосылками патогенетических механизмов преэклампсии (ПЭ) при нарушении процессов гестационной адаптации.
- ▶ Формирование атерогенной дислипидемии, провоспалительного и протромботического статусов, оксидативного стресса, гиперурикемии, висцерального типа жировоголожения при ПЭ патогенетически обусловлено патологическими ИР и ГИ.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Изучение ИР и ГИ в развитии ПЭ позволит разработать принципиально новые методы прогнозирования, профилактики, ранней диагностики и лечения ПЭ, что улучшит гестационные и перинатальные исходы.

модель МС [7, 12]. Согласно литературным данным, формирование патологической ИР имеет место при акушерской патологии [2, 13], однако ее роль и участие в патогенезе преэклампсии (ПЭ), как одного из самых грозных осложнений гестации, исследованы не в полной мере и требуют уточнения.

Следовательно, комплексное изучение механизмов развития ПЭ, поиск патогенетической связи между хорошо известными звеньями и дисметаболическими процессами формирования ПЭ позволит взглянуть на проблему под иным углом, что даст импульс поиску новых методов предикции, превенции и лечения данного осложнения беременности.

Цель исследования: определить динамику ИР, ГИ и ассоциированных с ними параметров углеводного и липидного обменов, эндотелиальной дисфункции, провоспалительного и протромботического состояний при беременности, осложненной ПЭ.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Insulin resistance (IR) is defined as decreased tissue biological response to the insulin action exerting physiological and pathological effects similar to many vital processes.
- ▶ In physiological pregnancy, maternal and placental IR is higher than that of in the fetus that can actively compensate it, thereby providing extremely efficient utilization of nutrient substrates.
- ▶ Pathological IR, hyperinsulinemia (HI) underlay dismetabolic theory of essential hypertension formation. IR, HI were studied in gestational diabetes, diabetic fetopathy, antenatal metabolic programming in placental insufficiency and fetal growth restriction.

What are the new findings?

- ▶ Diabetic, atherogenic, hormonal and pro-inflammatory changes, endothelial-hemostasis activation evolutionarily fixed within "normal pregnancy" serve as a prerequisite for preeclampsia (PE) pathogenetic mechanisms during disturbed gestational adaptation.
- ▶ Atherogenic dyslipidemia, pro-inflammatory, prothrombotic status, oxidative stress, hyperuricemia, visceral type of fat deposition in PE are pathogenetically caused by pathological IR and HI underlying early baseline mechanisms of developing PE.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ A study of pathological IR and HI in development of PE will allow to develop new methods for predicting, preventing, diagnosing and treating PE to improve pregnancy outcomes.

Материалы и методы / Materials and Methods

На базе Перинатального центра ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина» в течение 2015–2019 гг. проведено проспективное наблюдательное исследование в параллельных группах.

Группы сравнения / Comparison groups

Выполнено динамическое обследование 148 беременных, имевших высокий риск ПЭ (отягощенный ПЭ акушерский анамнез, первобеременные позднего репродуктивного возраста, отягощенный ПЭ семейный анамнез). При этом реализация ПЭ имела место у 72 (48,6 %) женщин, которые, в соответствии с поставленной целью, составили группу I. Для оценки изменений при физиологической беременности сформирована группа II, включавшая 36 здоровых женщин с физиологическим течением гестации. Наблюдение

за беременными осуществляли по схеме, включавшей 3 визита (табл. 1).

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения в группу I: реализация чистой формы ПЭ в группе высокого риска; догестационные значения АД < 130/85 мм рт. ст.; индекс массы тела (ИМТ) – 18,5–24,9 кг/м²; отсутствие метаболических нарушений (гипергликемии, дислипидемии); информированное согласие на участие в исследовании и публикацию данных в научной печати.

Критерии включения в группу II: физиологическое течение беременности; информированное согласие на участие в исследовании и публикацию данных в научной печати.

Критерии исключения: имеющиеся до беременности нарушения углеводного обмена; гестационный сахарный диабет; соматическая, инфекционно-воспалительная, психическая, генетическая патология; аномалии половых органов; беременность после вспомогательных репродуктивных технологий; синдром поликистозных яичников; врожденная патология плода.

Методы обследования / Study methods

Все беременные проходили комплексное лабораторное обследование в гестационные сроки 11–14, 18–21 и 30–34 нед. С целью объективизации ИР оцени-

вали уровни глюкозы венозной крови и инсулина с расчетом индекса ИР – HOMA-IR (англ. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Оценка липидного профиля включала определение уровней общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), расчет коэффициента атерогенности (КА) и отношения ТГ/ЛПВП. ФНО-α и С-реактивный белок (СРБ) использовали в качестве маркеров провоспалительного состояния. Эндотелиальную дисфункцию оценивали по уровням циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), фибронектина (ФН), метаболитов оксида азота (NO). Агрегация тромбоцитов с коллагеном, уровень ФН отражали протромботические сдвиги гемостаза. Также определяли содержание лептина, плацентарного лактогена (ПЛ), мочевой кислоты в сыворотке крови, оценивали характер накопления и распределения жировой ткани. Диагноз ПЭ устанавливали в соответствии с критериями ВОЗ, утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации [14]. В исследовании использованы биохимический анализатор Architect с4000 (Abbott, США), лазерный анализатор агрегации тромбоцитов АЛАТ-2 (ООО НПФ Биола, Россия) ультразвуковой аппарат экспертного уровня Voluson E6 (GE Healthcare, США).

Определение концентрации глюкозы в плазме венозной крови производили гексокиназным методом; содержание метаболитов NO, ОХ, ЛПВП, ТГ – колориметрическим методом; уровни инсулина, СРБ,

Таблица 1. Протокол исследования.

Table 1. Study protocol.

Методы обследования Examination methods	Визит 1 (11–14 нед) Visit 1 (11–14 weeks)	Визит 2 (18–21 нед) Visit 2 (18–21 weeks)	Визит 3 (30–34 нед) Visit 3 (30–34 weeks)
Оценка жалоб, анамнеза пациенток Complaints, patient's history	V	V	V
Физикальное, антропометрическое исследование Physical and anthropometric examination	V	V	V
Оценка критериев включения/исключения Inclusion/exclusion criteria	V		
Оформление информированного согласия Informed consent procedure	V		
Определение в крови глюкозы с расчетом индекса HOMA-IR, гормонов (инсулин, плацентарный лактоген, лептин), липидного профиля, мочевой кислоты, маркеров воспаления (ФНО-α, СРБ) и эндотелиально-гемостазиологической дисфункции (ЦЭК, фибронектин, метаболиты оксида азота, агрегация тромбоцитов) Measurement of fasting glucose, HOMA-IR, hormones (insulin, placental lactogen, leptin), plasma lipid profile, uric acid, TNF-α, CRP, circulating endothelial cells, fibronectin, nitric oxide metabolites, collagen-induced platelet aggregation	V	V	V
Ультразвуковое исследование фетоплацентарного комплекса, характера накопления и распределения жировой ткани передней брюшной стенки Ultrasound examination of fetoplacental complex, accumulation and distribution of anterior abdomen wall adipose tissue	V	V	V

Примечание: HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности; ФНО-α – фактор некроза опухоли-α; СРБ – С-реактивный белок.

Note: HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; TNF-α – tumor necrosis factor-α; CRP – C-reactive protein.

ФНО- α , ПЛ, лептина, мочевой кислоты в сыворотке крови, плазменное содержание ФН измеряли методом иммуноферментного анализа (ИФА, англ. enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA). HOMA-IR рассчитывали по формуле D. Matthews (1985). Подсчет ЦЭК производили по методу Н.Н. Петрищева (2001). Для оценки особенностей накопления жировой ткани по методике К. Тауата (1999) при помощи УЗИ измеряли толщину преперитонеального (тППЖ) и подкожного (тПКЖ) жира с расчетом индекса жира брюшной стенки (ИЖБС = тППЖ/тПКЖ).

Этические аспекты / Ethical aspects

Проведение исследования одобрено Комитетом по биоэтике Научно-образовательного центра доказательной медицины при ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ (протокол № 158 от 19.02.2015). Все женщины заполнили форму информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистический анализ данных выполнен в программе IBM SPSS Statistics 25 HCLIMAGO 5.0, лицензия №5725-A54 (IBM, США). Для сравнения номинальных признаков, принимая во внимание размерность таблицы сопряженности 2×2 , применяли критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Учитывая непараметрическое распределение показателей, вычисляли медиану (Me), первый (Q_1 – 25%) и третий (Q_3 – 75%) квартили. Статистическую значимость различий между независимыми выборками оценивали по U-критерию Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Парный критерий Вилкоксона использовали в случае сравнения зависимых выборок (динамика показателей в течение беременности). Количественную оценку взаимосвязи между показателями осуществляли корреляционным анализом Спирмена. В исследовании был выбран критический уровень значимости, равный 0,05.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Факторы риска развития преэклампсии / Preeclampsia risk factors

Среди женщин группы I распределение факторов высокого риска развития ПЭ имело следующую структуру: 52,8 % (38 из 72) беременных имели отягощенный ПЭ акушерский анамнез, 38,9 % (28 из 72) – отягощенный ПЭ семейный анамнез и 8,3 % (6 из 72) женщин являлись первобеременными позднего репродуктивного возраста. Межгрупповой анализ медико-социальных характеристик (возраст, паритет, семейное положение, тип трудовой деятельности, территория проживания) не показал статистически значимых различий между исследуемыми группами ($p > 0,05$). Наиболее часто встречаемыми осложнениями гестации в группе I являлись: угроза прерывания бере-

менности – 30,5 % (22 из 72) наблюдений, угроза преждевременных родов – 27,8 % (20 из 72), патология околоплодных вод – 22,2 % (16 из 72), хроническая плацентарная недостаточность – 41,7 % (30 из 72) наблюдений. Оценка срока клинической манифестации ПЭ показала, что 36,1 % (26 из 72) женщин группы I имели раннюю ПЭ, 63,9 % (46 из 72) беременных – позднюю ПЭ. Реализация ПЭ в зависимости от степени тяжести имела следующую частоту: умеренная ПЭ – в 66,7 % (48 из 72), тяжелая ПЭ – в 33,3 % (24 из 72) наблюдений. Тяжелая ПЭ преобладала в подгруппе с отягощенным ПЭ акушерским анамнезом – 39,5 % (15 из 38), при этом в подгруппе женщин с отягощенным ПЭ семейным анамнезом тяжелая степень ПЭ составила 28,5 % (8 из 28), у первобеременных позднего репродуктивного возраста – 16,7 % (1 из 6). Средние значения основных критериальных признаков умеренной и тяжелой ПЭ были соответственно равны: АДсист. – 145 [142; 148] мм рт. ст. и 165 [161; 172] мм рт. ст., АДдиаст. – 96 [91; 100] мм рт. ст. и 115 [112; 118] мм рт. ст., АДср. – 107 [104; 112] мм рт. ст. и 123 [120; 129] мм рт. ст.; уровень протеинурии составил в разовой порции мочи – 1,23 [0,58; 1,67] г/л и 3,33 [2,92; 3,76] г/л, в суточном количестве мочи – 0,96 [0,60; 1,38] г/л и 3,82 [2,48; 4,45] г/л при умеренной и тяжелой ПЭ, соответственно.

Инсулинорезистентность и преэклампсия / Insulin resistance and preeclampsia

Оценивая участие ИР в развитии физиологической беременности и формировании ПЭ, необходимо отметить, что у женщин группы II индекс HOMA-IR статистически значимо нарастал к III триместру ($p_{1-3} < 0,001$), что согласуется с общеизвестными данными [6]. При этом уже с 11–14 нед гестации выявлено статистически значимое превышение данного показателя в 1,3 раза у женщин с ПЭ по сравнению с группой II, нараставшее в течение беременности (табл. 2–4): во II триместре индекс HOMA-IR был выше в 1,9 раз, в III триместре – в 2,3 раза ($p_1, p_2, p_3 < 0,001$), что безусловно отражает участие патологической ИР в патогенетических механизмах ПЭ. Неразрывным спутником ИР является компенсаторная ГИ, приобретающая патологический характер при ПЭ. Уровень инсулина был статистически значимо выше у женщин группы I в 1,3, 2,1 и 2,3 раза в I, II и III триместрах соответственно, что через патогенетические механизмы выраженной ГИ (снижение тормозящего влияние вентромедиальных ядер гипоталамуса на стволовые структуры с формированием гиперсимпатикотонии, регуляция трансмембранных ионных потоков – $\uparrow Ca^{2+}$, Na^+ и $\downarrow K^+$ в клетке, приводящая к повышению чувствительности сосудов к прессорным воздействиям, гипертрофия и пролиферация гладкомышечных элементов сосудистой стенки, стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, задержка ионов Na^+ в дистальных

канальцах нефрона) способствовало развитию артериальной гипертензии при ПЭ [14, 15]. Несмотря на формирование патологических ИР и ГИ у женщин группы I, сохраненные функциональные резервы β -клеток поджелудочной железы обеспечивали нормальный уровень глюкозы, статистически не отличавшийся от показателей здоровых беременных на всех сроках обследования ($p_1 = 0,74$; $p_2 = 0,59$; $p_3 = 0,52$).

Существующее мнение о ведущей роли плаценты в развитии ПЭ приобретает новое наполнение при

детальном рассмотрении секреторной контринсулярной активности данного провизорного органа, направленной на развитие ИР, обеспечивающей адекватное энергообеспечение плода. Повышение при беременности секреции ПЛ (наиболее мощного контринсулярного гормона плаценты) и лептина способствует перенаправлению потока энергетических и пластических субстратов (глюкоза, свободные жирные кислоты, аминокислоты) к плоду посредством ИР. При этом дисбаланс механизмов гестационной адап-

Таблица 2. Результаты лабораторного обследования беременных в 11–14 нед гестации (Me [Q₁; Q₃]).

Table 2. Laboratory testing data for pregnant women at 11–14 gestational weeks (Me [Q₁; Q₃]).

Лабораторные показатели Laboratory parameters	Группа I Group I (n = 72)	Группа II Group II (n = 36)	p
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	4,4 [4,0; 4,8]	4,5 [4,1; 4,8]	0,74
Инсулин, пмоль/мл Insulin, pmol/mL	69,3 [59,8; 80,6]	52,6 [40,7; 58,1]	< 0,001
Индекс HOMA-IR HOMA-IR Index	1,82 [1,64; 2,17]	1,40 [1,12; 1,58]	< 0,001
Лептин, нг/мл Leptin, ng/mL	32,7 [25,4; 36,8]	18,9 [13,6; 23,2]	< 0,001
Плацентарный лактоген, мг/л Placental lactogen, mg/L	5,7 [4,2; 7,1]	2,1 [0,9; 3,1]	< 0,001
Общий холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	5,51 [5,37; 5,88]	4,99 [4,58; 5,28]	< 0,001
Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л High-density lipoproteins (HDL), mmol/L	1,23 [1,15; 1,31]	1,35 [1,29; 1,40]	< 0,001
Триглицериды (ТГ), ммоль/л Triglycerides (TG), mmol/L	1,98 [1,88; 2,06]	1,69 [1,45; 1,82]	< 0,001
ТГ/ЛПВП TG/HDL	1,56 [1,48; 1,70]	1,25 [1,06; 1,41]	< 0,001
Коэффициент атерогенности Atherogenic coefficient	3,6 [3,1; 3,9]	2,7 [2,3; 3,0]	< 0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л Uric acid, μ mol/L	197,4 [170,4; 215,3]	184,7 [163,4; 207,9]	0,26
Циркулирующие эндотелиальные клетки, клеток/100 мкл Circulating endothelial cells, cells/100 μ L	18 [14; 21]	16 [13; 20]	0,51
Фактор некроза опухоли- α , пг/мл Tumor necrosis factor- α , pg/mL	10,5 [7,2; 13,3]	4,9 [3,6; 6,1]	< 0,001
C-реактивный белок, мкг/мл C-reactive protein, μ g/mL	8,9 [6,1; 10,7]	3,1 [1,7; 5,3]	< 0,001
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, % Collagen-induced platelet aggregation, %	39,5 [36,2; 43,1]	37,7 [34,6; 40,1]	0,57
Фибронектин, мкг/мл Fibronectin, μ g/mL	225 [206; 248]	219 [197; 242]	0,32
Метаболиты оксида азота, мкмоль/л Nitric oxide metabolites, μ mol/L	17,3 [15,2; 18,7]	18,8 [16,5; 21,2]	0,13

Примечание: расчет статистической значимости по критерию U Манна–Уитни с поправкой Бонферрони.

Note: statistical significance calculated by Mann–Whitney U-test with Bonferroni correction.

Таблица 3. Результаты лабораторного тестирования беременных в 18–21 нед гестации (Me [Q₁; Q₃]).

Table 3. Laboratory testing data for pregnant women at 18–21 weeks (Me [Q₁; Q₃]).

Лабораторные показатели Laboratory parameters	Группа I Group I (n = 72)	Группа II Group II (n = 36)	p
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	4,2 [3,8; 4,7]	4,4 [4,0; 4,7]	0,59
Инсулин, пмоль/мл Insulin, pmol/mL	125,7 [116,5; 134,9]	59,8 [52,3; 68,5]	< 0,001
Индекс HOMA-IR HOMA-IR Index	3,11 [2,82; 3,46]	1,62 [1,18; 1,96]	< 0,001
Лептин, нг/мл Leptin, ng/mL	62,3 [56,7; 69,8]	22,4 [17,1; 28,3]	< 0,001
Плацентарный лактоген, мг/л Placental lactogen, mg/L	9,4 [7,6; 10,3]	4,2 [3,3; 5,6]	< 0,001
Общий холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	6,82 [6,56; 7,09]	5,46 [5,21; 5,78]	< 0,001
Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л High-density lipoproteins (HDL), mmol/L	1,14 [1,09; 1,20]	1,23 [1,18; 1,29]	< 0,001
Триглицериды (ТГ), ммоль/л Triglycerides (TG), mmol/L	2,83 [2,62; 3,05]	2,03 [1,87; 2,20]	< 0,001
ТГ/ЛПВП TG/HDL	2,47 [2,23; 2,65]	1,63 [1,45; 1,83]	< 0,001
Коэффициент атерогенности Atherogenic coefficient	4,9 [4,4; 5,3]	3,4 [3,1; 3,9]	< 0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л Uric acid, μmol/L	292,2 [268,1; 319,7]	217,3 [188,7; 238,5]	< 0,001
Циркулирующие эндотелиальные клетки, клеток/100 мкл Circulating endothelial cells, cells/100 μL	37 [31; 40]	20 [15; 24]	< 0,001
Фактор некроза опухоли-α, пг/мл Tumor necrosis factor-α, pg/mL	16,7 [14,1; 18,6]	9,7 [7,2; 11,2]	< 0,001
С-реактивный белок, мкг/мл C-reactive protein, μg/mL	17,8 [14,5; 20,3]	6,8 [4,5; 8,9]	< 0,001
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, % Collagen-induced platelet aggregation, %	55,9 [53,4; 58,2]	41,7 [37,5; 44,3]	< 0,001
Фибронектин, мкг/мл Fibronectin, μg/mL	379 [338; 402]	288 [264; 307]	< 0,001
Метаболиты оксида азота, мкмоль/л Nitric oxide metabolites, μmol/L	21,7 [19,3; 23,8]	33,7 [31,3; 36,4]	< 0,001

Примечание: расчет статистической значимости по критерию U Манна–Уитни с поправкой Бонферрони.

Note: statistical significance calculated by Mann–Whitney U-test with Bonferroni correction.

тации к росту и развитию плода на фоне действующих факторов риска приводит к избыточному нарастанию ПЛ и гиперлептинемии, и, как следствие, формированию патологических уровней ИР и ГИ. У женщин с ПЭ уже на первом лабораторном тестировании отмечено статистически значимое нарастание ПЛ и лептина, сохранявшееся всю беременность, по сравнению с группой II ($p_{\text{ПЛ}}, p_{\text{л}} < 0,001$ во все сроки обследования).

В ответ на развивающуюся ИР активизируются процессы липолиза и мобилизация свободных жирных

кислот (СЖК) [16], избыток которых приводит к развитию атерогенных изменений липидного профиля крови (\uparrow ОХ, ТГ, КА, ТГ/ЛПВП и \downarrow ЛПВП), что подтверждается результатами динамического мониторинга в обеих группах (табл. 2–4). Физиологическое нарастание липидных фракций обеспечивает энергетические потребности организма матери в условиях некоторого ограничения поступления глюкозы в клетки при ИР. Однако патологический характер атерогенной дислипидемии потенцирует усиление ИР, приводит к повреждению клеток эндотелия и актива-

Таблица 4. Результаты лабораторного тестирования беременных в 30–34 нед гестации (Me [Q₁; Q₃]).**Table 4.** Laboratory testing data for pregnant women at 30–34 weeks (Me [Q₁; Q₃]).

Лабораторные показатели Laboratory parameters	Группа I Group I (n = 72)	Группа II Group II (n = 36)	p
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	4,1 [3,8; 4,5]	4,3 [3,9; 4,7]	0,52
Инсулин, пмоль/мл Insulin, pmol/mL	152,5 [140,9; 162,3]	67,1 [56,1; 79,3]	< 0,001
Индекс HOMA-IR HOMA-IR Index	3,87 [3,45; 4,29]	1,69 [1,32; 2,14]	< 0,001
Лептин, нг/мл Leptin, ng/mL	83,6 [76,4; 88,2]	34,6 [29,2; 40,8]	< 0,001
Плацентарный лактоген, мг/л Placental lactogen, mg/L	12,3 [11,3; 13,8]	7,4 [6,2; 8,7]	< 0,001
Общий холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	7,09 [6,86; 7,25]	5,92 [5,53; 6,42]	< 0,001
Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л High-density lipoproteins (HDL), mmol/L	1,01 [0,96; 1,04]	1,15 [1,09; 1,21]	< 0,001
Триглицериды (ТГ), ммоль/л Triglycerides (TG), mmol/L	3,21 [3,05; 3,37]	2,21 [2,01; 2,47]	< 0,001
ТГ/ЛПВП TG/HDL	3,16 [2,92; 3,43]	1,91 [1,68; 2,25]	< 0,001
Коэффициент атерогенности Atherogenic coefficient	5,9 [5,5; 6,3]	4,1 [3,6; 4,7]	< 0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л Uric acid, μmol/L	375,2 [341,3; 392,9]	245,9 [218,6; 269,3]	< 0,001
Циркулирующие эндотелиальные клетки, клеток/100 мкл Circulating endothelial cells, cells/100 μL	43 [39; 47]	24 [20; 29]	< 0,001
Фактор некроза опухоли-α, пг/мл Tumor necrosis factor-α, pg/mL	22,7 [19,5; 26,1]	13,2 [11,7; 15,8]	< 0,001
С-реактивный белок, мкг/мл C-reactive protein, μg/mL	24,5 [21,3; 27,7]	13,5 [9,1; 15,9]	< 0,001
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, % Collagen-induced platelet aggregation, %	62,4 [59,2; 65,3]	47,4 [44,1; 50,2]	< 0,001
Фибронектин, мкг/мл Fibronectin, μg/mL	443 [420; 461]	349 [323; 376]	< 0,001
Метаболиты оксида азота, мкмоль/л Nitric oxide metabolites, μmol/L	29,3 [26,2; 31,5]	44,6 [40,4; 47,5]	< 0,001

Примечание: расчет статистической значимости по критерию U Манна–Уитни с поправкой Бонферрони.

Note: statistical significance calculated by Mann–Whitney U-test with Bonferroni correction.

ции тромбоцитов, вызывает провоспалительные и оксидативные нарушения, характерные для ПЭ. Согласно результатам динамического обследования, выраженность изменений параметров липидного профиля статистически значимо превалировала у женщин с ПЭ ($p_1, p_2, p_3 < 0,001$ по всем показателям). Учитывая селективность ИР и сохранение адаптивных резервов организма, атерогенные фракции липидов начинают откладываться в подкожной и преперитонеальной жировой клетчатке. Вызывает особый интерес тот факт, что у женщин группы I жировая ткань преи-

мущественно увеличивается за счет наиболее гормонально активного преперитонеального (висцерального) жира, играющего важную роль в поддержании и нарастании ИР и ГИ [17]. Это подтверждается статистически значимым превышением с 18–21 нед гестации у женщин с ПЭ тППЖ и ИЖБС, отражающего тип жировоголожения брюшной стенки (> 1 – висцеральный тип), по сравнению с группой II ($p_{1\text{ППЖ}} = 0,45$; $p_{1\text{ИЖБС}} = 0,81$; $p_{2\text{ППЖ}}, p_{2\text{ИЖБС}}, p_{3\text{ППЖ}}, p_{3\text{ИЖБС}} < 0,001$) (рис. 1, 2). При этом тПЖ в группах I и II составила в 11–14 нед 9,4 [5,1; 13,5] мм и 9,5 [5,7; 13,6] мм ($p = 0,83$), в 18–21

нед – 12,6 [8,3; 15,7] мм и 11,7 [7,3; 15,3] мм ($p = 0,70$), в 30–34 нед – 14,4 [10,3; 18,5] мм и 13,5 [9,6; 17,3] мм ($p = 0,62$).

Мочевая кислота / Uric acid

Внимание исследователей возрастает к патогенетическому влиянию гиперурикемии при ПЭ. Анализ содержания мочевой кислоты в сыворотке крови показал значимо более высокие значения у женщин группы I в 18–21 нед и 30–34 нед гестации ($p < 0,001$). Физиологическое повышение показателя обусловлено увеличением метаболизма АТФ, необходимой для энергообеспечения плода, и выполняет защитную антиоксидантную роль. Важно отметить, что в условиях патологических ИР и ГИ формируется патологическая гиперурикемия, которая обусловлена повышением образования мочевой кислоты из продуктов реакции синтеза жирных кислот при атерогенной трансформации липидного профиля и усилением реабсорбции уратов в почках, что приводит к оксидативному стрессу, функциональной дестабилизации эндотелия, активации тромбоцитов [18].

Фактор некроза опухоли и С-реактивный белок / Tumor necrosis factor and C-reactive protein

Характерный для ПЭ провоспалительный статус подтверждается статистически значимым нарастанием уровней ФНО- α и СРБ в течение беременности у женщин группы I ($p_{1-2}, p_{2-3} < 0,001$ для обоих показателей), причем показатели были существенно выше по сравнению с группой II ($p_1, p_2, p_3 < 0,001$). ФНО- α – один из основных провоспалительных цитокинов, синтез которого при беременности дополнительно активируется и в плаценте, обеспечивая при плацентарной ишемии развитие метаболического воспаления, в том числе внутриклеточного [19]. Широко известна патогенетическая связь между ФНО- α и уровнями ИР, ГИ, СЖК, апоптотической активностью лейкоцитов, системным эндотелиозом при МС, которая имеет место и при ПЭ. При этом патологические

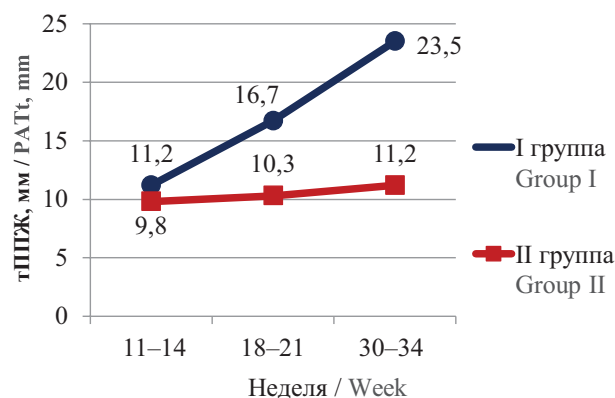


Рисунок 1. Динамика толщины преперитонеального жира (тППЖ) у обследованных беременных.

Figure 1. Dynamic changes in preperitoneal adipose tissue thickness (PATt) in examined pregnant women.

уровни ИР и ГИ по принципу порочного круга приводят к еще большему нарастанию ФНО- α [19–21].

Механизм развития диабетогенных изменений / Mechanism of developing diabetogenic changes

Целостный взгляд на вышеописанные механизмы диабетогенных изменений, атерогенной направленности липидного профиля, гиперурикемии, провоспалительных и оксидативных нарушений при ПЭ позволяет отметить, что все они объединены общим, рано формирующимся патогенетическим звеном – патологическими ИР и ГИ. Важнейшим и в то же время наиболее уязвимым барьером на пути действия альтернативных изменений выступает эндотелий сосудистой стенки. Развитие ИР эндотелиоцитов реализуется через молекулярные механизмы ингибирования плацентарным лактогеном, лептином, СЖК, ТГ, провоспалительными цитокинами, мочевой кислотой, свободными радикалами ферментных систем, участвующих во внутриклеточной трансдукции инсулинового сигнала: субстрат рецептора инсулина (IRS), фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3Ks), протеинкиназа В/серин-треониновая киназа (PKB/Akt) [4, 7, 9]. При этом дисбаланс указанных факторов напрямую и через развитие патологической ИР способствует развитию эндотелиальной дисфункции, заключающейся в нарушении эндотелийзависимой вазорелаксации и вазопротекции, воспалении и повышении проницаемости стенки сосудов, гибели эндотелиоцитов и ведущей, в конечном счете, к формированию артериальной гипертензии, протеинурии, отеков при ПЭ. Резистентность эндотелиоцитов к эффектам повышенных концентраций инсулина вызывает ингибирование синтазы оксида азота (NO) и, как следствие, недостаточной выработке NO (важнейший вазодилататор и вазопротектор, обладающий выраженным антитромбогенным эффектом и препятствующий гипертрофии сосудистой стенки), что подтверждается результатами лабораторного мониторинга (табл. 2–4). У женщин с ПЭ на каждом сроке

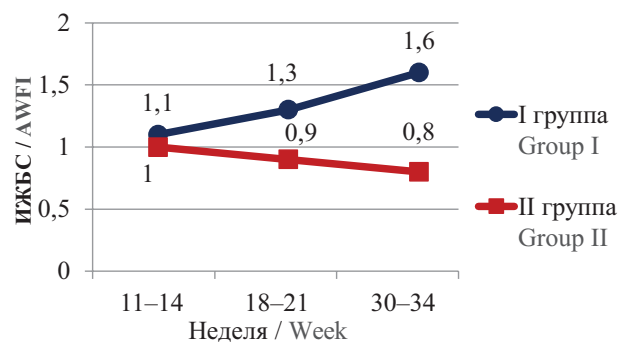


Рисунок 2. Динамика индекса жира брюшной стенки (ИЖБС) у обследованных беременных.

Figure 2. Dynamics of abdominal wall fat index (AWFI) in examined pregnant women.

обследования содержание метаболитов NO было ниже, чем у здоровых беременных, при этом с 18–21 нед гестации различия приобретали статистическую значимость ($p_1 = 0,13$; $p_2, p_3 < 0,001$). Объективным методом оценки дисфункции эндотелия также выступает определение в крови количества ЦЭК, попадающих в кровоток в результате дестабилизации и гибели клеток интимы сосудистой стенки. Содержание ЦЭК у женщин группы I в 1,1, 1,9 и 1,8 раза превышало значения в группе II, соответственно в 11–14 нед, 18–21 нед, 30–34 нед гестации ($p_1 = 0,51$; $p_2, p_3 < 0,001$). В дополнение, при слущивании эндотелиоцитов выделяется значительное количество ФН, повышающего коагуляционный потенциал крови. При этом межгрупповой анализ уровня ФН показал его преобладание в группе женщин с ПЭ ($p_1 = 0,32$; $p_2, p_3 < 0,001$). Повреждение эндотелия при ПЭ тесно связано с повышением функциональной активности тромбоцитов и формированием протромботического статуса [22, 23]. Полученные лабораторные результаты показали, что уровень агрегации тромбоцитов выше у женщин с ПЭ в отличие от физиологической беременности ($p_1 = 0,57$; $p_2, p_3 < 0,001$).

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия в патогенезе преэклампсии / Insulin resistance and hyperinsulinemia in preeclampsia pathogenesis

Важность ИР и ГИ в патогенетических механизмах ПЭ подтверждается результатами проведенного корреляционного анализа. Выявлена сильная положительная связь между уровнями НОМА-IR, инсулина и содержанием ЦЭК, ФНО- α , агрегацией тромбоцитов, тППЖ (r от 0,82 до 0,95 при $p < 0,001$) и сильная отрицательная связь НОМА-IR, ГИ с концентрацией метаболитов NO ($r = 0,81$; $r = 0,86$ при $p < 0,001$), а также положительная связь средней силы между уровнями НОМА-IR, инсулина и мочевой кислоты, ФН (r от 0,67 до 0,72 при $p < 0,05$). Обобщенная схема роли ИР и ГИ в формировании физиологической и осложненной ПЭ беременности представлена на **рисунке 3**.

Заключение / Conclusion

Анализ формирования ИР и ГИ при физиологической беременности отражает их первостепенную направленность на адекватное энергообеспечение плода. Однако патологические уровни ИР и ГИ, возникающие вследствие срыва гестационных механизмов

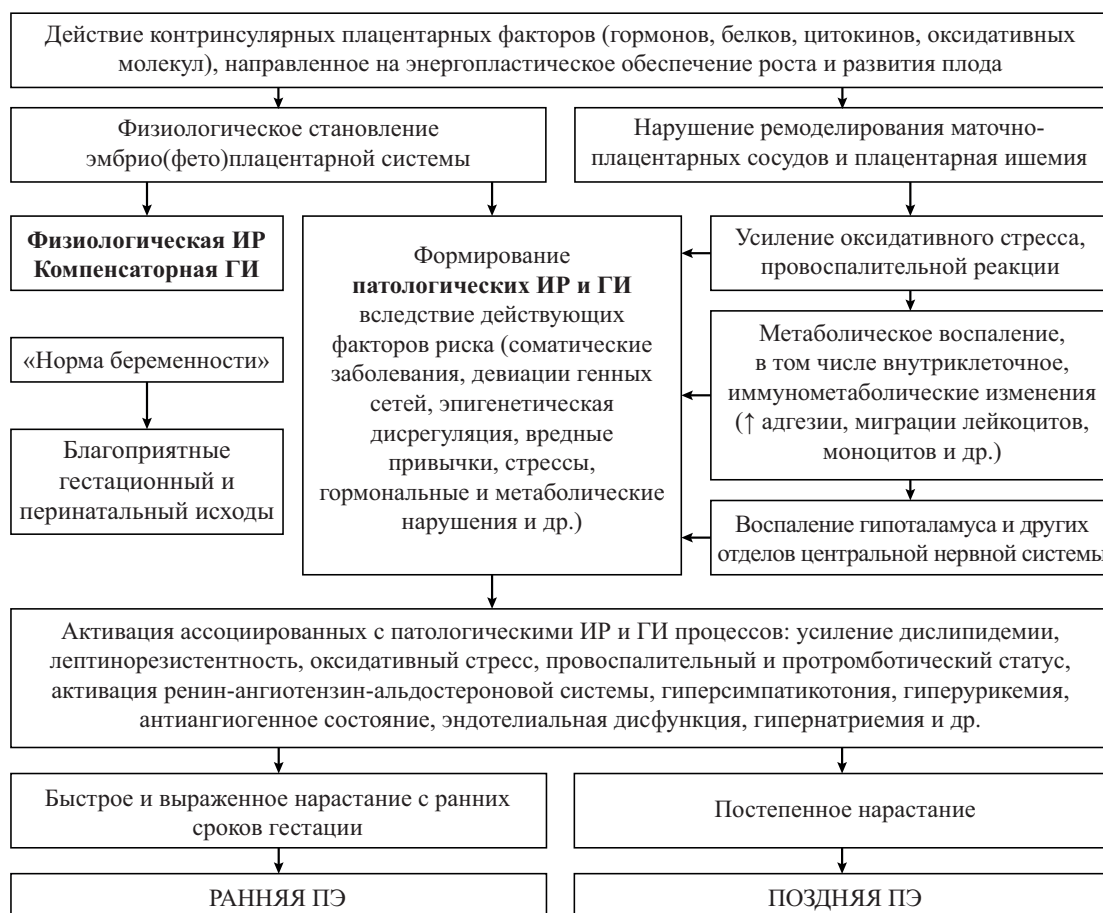


Рисунок 3. Инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия (ГИ) в формировании физиологической и осложненной преэклампсией (ПЭ) беременности.

Figure 3. Importance of insulin resistance and hyperinsulinemia in developing physiological pregnancy and preeclampsia.

адаптации на фоне факторов высокого риска, приобретают важное патогенетическое значение в развитии ПЭ. Физиологические изменения липидных, эндотелиально-гемостазиологических, провоспалительных, плацентарных показателей в рамках «нормы беременности» патологически нарастают при ПЭ, что свидетельствует о наличии уже в самой физиологии беременности предпосылок патогенетических механизмов ПЭ.

Комплексное динамическое обследование с ранних сроков гестации беременных с ПЭ, полученные данные корреляционного анализа указывают на выраженную связь механизмов формирования атерогенной трансформации липидного профиля, эндотелиальной дисфункции, провоспалительного и протромботиче-

ского статусов, оксидативного стресса, гиперурикемии, висцерального типа ожирения брюшной стенки с единым патогенетическим звеном – патологическими ИР и ГИ, которые выступают ранними базовыми механизмами развития ПЭ.

Повышение внимания акушеров-гинекологов к роли дисметаболических нарушений в развитии как соматической патологии, так и ПЭ позволяет с принципиально новых позиций взглянуть на патогенез столь грозного осложнения беременности и предопределяет пути поиска новых высокоинформативных методов прогнозирования, эффективных методов профилактики, ранней диагностики и лечения с целью снижения материнской и перинатальной смертности и заболеваемости.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 16.03.2020. В доработанном виде: 24.06.2020.	Received: 16.03.2020. Revision received: 24.06.2020.
Принята к печати: 26.08.2020. Опубликована: 30.10.2020.	Accepted: 26.08.2020. Published: 30.10.2020.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.	The authors declare no conflict of interests with respect to this manuscript.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Проведение исследования одобрено Комитетом по биоэтике Научно-образовательного центра доказательной медицины при ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ, протокол № 158 от 19.02.2015.	The study was approved by the Committee on Bioethics of Scientific and Educational Center for Evidence-Based Medicine at Samara State Medical University, protocol № 158 dated February 19, 2015.
Политика раскрытия данных клинических исследований	Clinical trials data disclosure policy
План статистического анализа, принципы анализа и данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы, рисунки) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик i.lipatoff2012@yandex.ru . Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	Statistical analysis plan, analytic code and individual participant data that underlie the results reported in this article, after deidentification (text, tables, figures) will be available with researchers who provide a methodologically sound proposal for individual participant data meta-analysis beginning 3 month and ending 5 years following article publication. Proposals should be directed to i.lipatoff2012@yandex.ru . To gain access, data requestor will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Макишева Р.Т. Адаптивный смысл инсулинорезистентности. *Вестник новых медицинских технологий*. 2016;(1):60–7. <https://doi.org/10.12737/18557>.
- Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Андреева М.Д., Макацария А.Д. Патогенетические механизмы развития преэклампсии у женщин с метаболическим синдромом. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2015;9(3):54–65. <https://doi.org/10.17749/2070-4968.2015.9.3.054-065>.
- Шагалова Н.Я. Инсулинорезистентность – польза или вред? *Современные проблемы науки и образования*. 2016;(2):89.
- Nolan C.J., Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(2):118–27. <https://doi.org/10.1177/1479164119827611>.
- Connor T., Martin S.D., Howlett K.F., McGee S.L. Metabolic remodelling in obesity and type 2 diabetes: pathological or protective mechanisms in response to nutrient excess? *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015;42(1):123–8. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12315>.
- Dahlmans D., Houzelle A., Jörgensen J.A. et al. Evaluation of muscle microRNA expression in relation to human peripheral insulin sensitivity:

- a cross-sectional study in metabolically distinct subject groups. *Front Physiol.* 2017;7:3–11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00711>.
- Гордюнина С.В. Инсулинорезистентность при беременности (обзор литературы). *Проблемы эндокринологии.* 2013;59(5):61–6.
 - Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Ибрагимова С.М. и др. Новые возможности дифференциального прогнозирования ранней и поздней преэклампсии. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2018;12(2):55–61. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.2.055-061>.
 - Napso T., Yong H.E.J., Lopez-Tello J., Sferruzzi-Perri A.N. The role of placental hormones in mediating maternal adaptations to support pregnancy and lactation. *Front Physiol.* 2018;9:1091. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01091>.
 - Rochlani Y., Pothineni N.V., Kovelamudi S., Mehta J.L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(8):215–25. <https://doi.org/10.1177/1753944717711379>.
 - Хромылев А.В., Макацария А.Д. Ожирение, метаболический синдром и тромбофилия. *Акушерство и гинекология.* 2017;(10):27–33. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.10.27-33>.
 - Серов В.Н. Метаболический синдром: гинекологические проблемы. *Акушерство и гинекология.* 2006;(приложение):9–10.
 - Jyoti B., Steve H., Argyro S. Association between insulin resistance and preeclampsia in obese non-diabetic women receiving metformin. *Obstetric Medicine.* 2017;10(4):170–3. <https://doi.org/10.1177/1753495X17725465>.
 - Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (Протокол лечения). М., 2016. 51 с. Режим доступа: <https://rd1.medgis.ru/uploads/userfiles/shared/StandartMed/Protokol-acusher/2.pdf>. [Дата доступа: 15.03.2020].
 - Williams K.J., Wu X. Imbalanced insulin action in chronic over nutrition: Clinical harm, molecular mechanisms, and a way forward. *Atherosclerosis.* 2016;247:225–82. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.004>.
 - Erion K.A., Corkey B.E. Hyperinsulinemia: a cause of obesity? *Curr Obes Rep.* 2017;6(2):178–86. <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0261-z>.
 - Chen X., Stein T.P., Steer R.A., Scholl T.O. Individual free fatty acids have unique associations with inflammatory biomarkers, insulin resistance and insulin secretion in healthy and gestational diabetic pregnant women. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019;7(1):e000632. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2018-000632>.
 - De Mutsert R., Gast K., Widya R. et al. Associations of abdominal subcutaneous and visceral fat with insulin resistance and secretion differ between men and women: the netherlands epidemiology of obesity study. *Metab Syndr Relat Disord.* 2018;16(1):54–63. <https://doi.org/10.1089/met.2017.0128>.
 - Moreno Santillan A.A., Briones Garduño J.C., Diaz de Leon Ponce M.A. Uric acid in pregnancy: new concepts. *Contrib Nephrol.* 2018;192:110–5. <https://doi.org/10.1159/000484285>.
 - Bränn E., Edvinsson A., Rostedt Punga A. et al. Inflammatory and anti-inflammatory markers in plasma: from late pregnancy to early postpartum. *Sci Rep.* 2019;9(1):1863. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38304-w>.
 - Серов В.Н. Метаболический синдром (нейрообменно-эндокринный синдром). *Medica mente. Лечим с умом.* 2015;(1):16–9.
 - Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм.* 2019;16(4):3–17. <https://doi.org/10.14341/omet12218>.
 - Хромылев А.В., Макацария А.Д. Структура генетических полиморфизмов у родильниц с метаболическим синдромом и осложненным течением беременности в анамнезе. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2016;10(3):35–40. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.2.035-040>.
 - Фролова Н.А. Обоснование патогенетической связи эмбрио(фето)плацентарной недостаточности с ранней и поздней преэклампсией. *Аспирантский вестник Поволжья.* 2015;(1–2):44–53.

References:

- Makisheva R.T. The adaptive meaning of insulin resistance. [Adaptivnyy smysl insulinorezistentnosti]. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij.* 2016;(1):60–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.12737/18557>.
- Perederyaeva E.B., Pshenichnikova T.B., Andreeva M.D., Makatsariya A.D. The pathogenetic mechanisms of development of preeclampsia in women with metabolic syndrome. [Patogeneticheskie mekhanizmy razvitiya preeklampsii u zhenshchin s metabolicheskim sindromom]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcia.* 2015;9(3):54–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4968.2015.9.3.054-065>.
- Shagalova N.Ya. Insulin resistance – advantage or harm? [Insulinorezistentnost' – pol'za ili vred?]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2016;(2):89. (In Russ.).
- Nolan C.J., Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diab Vasc Dis Res.* 2019;16(2):118–27. <https://doi.org/10.1177/1479164119827611>.
- Connor T., Martin S.D., Howlett K.F., McGee S.L. Metabolic remodelling in obesity and type 2 diabetes: pathological or protective mechanisms in response to nutrient excess? *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015;42(1):123–8. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12315>.
- Dahlmans D., Houzelle A., Jörgensen J.A. et al. Evaluation of muscle microRNA expression in relation to human peripheral insulin sensitivity: a cross-sectional study in metabolically distinct subject groups. *Front Physiol.* 2017;7:3–11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00711>.
- Gordyunina S.V. Insulin resistance during pregnancy (a literature review). [Insulinorezistentnost' pri beremennosti (obzor literatury)]. *Problemy endokrinologii.* 2013;59(5):61–6. (In Russ.).
- Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Ibragimova S.M. et al. A novel approach to the differential prognosis of early and late preeclampsia. [Novye vozmozhnosti differentsial'nogo prognozirovaniya rannej i pozdnej preeklampsii]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcia.* 2018;12(2):55–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.2.055-061>.
- Napso T., Yong H.E.J., Lopez-Tello J., Sferruzzi-Perri A.N. The role of placental hormones in mediating maternal adaptations to support pregnancy and lactation. *Front Physiol.* 2018;9:1091. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01091>.
- Rochlani Y., Pothineni N.V., Kovelamudi S., Mehta J.L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(8):215–25. <https://doi.org/10.1177/1753944717711379>.
- Khromylev A.V., Makatsariya A.D. Obesity, metabolic syndrome and thrombophilia. [Ozhirenie, metabolicheskij sindrom i trombofilija]. *Akusherstvo i ginekologiya. (In Russ.).* 2017;(10):27–33. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.10.27-33>.
- Serov V.N. Metabolic syndrome: gynecological problems. [Metabolicheskij sindrom: ginekologicheskie problem]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2006;(appendix):9–11. (In Russ.).
- Jyoti B., Steve H., Argyro S. Association between insulin resistance and preeclampsia in obese non-diabetic women receiving metformin. *Obstetric Medicine.* 2017;10(4):170–3. <https://doi.org/10.1177/1753495X17725465>.
- Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Preeclampsia Eclampsia. Clinical recommendations (treatment protocol). [Gipertenzivnye rasstrojstva vo vremya beremennosti, v rodah i poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya. Klinicheskie rekomendacii (Protokol lecheniya)]. *Moskva,* 2016. 51 s. (In Russ.). Available at: <https://rd1.medgis.ru/uploads/userfiles/shared/StandartMed/Protokol-acusher/2.pdf>. [Accessed: 15.03.2020].
- Williams K.J., Wu X. Imbalanced insulin action in chronic over nutrition: Clinical harm, molecular mechanisms, and a way forward. *Atherosclerosis.* 2016;247:225–82. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.004>.
- Erion K.A., Corkey B.E. Hyperinsulinemia: a cause of obesity? *Curr Obes Rep.* 2017;6(2):178–86. <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0261-z>.
- Chen X., Stein T.P., Steer R.A., Scholl T.O. Individual free fatty acids have unique associations with inflammatory biomarkers, insulin resistance and insulin secretion in healthy and gestational diabetic

- pregnant women. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000632. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2018-000632>.
18. De Mutsert R., Gast K., Widya R. et al. Associations of abdominal subcutaneous and visceral fat with insulin resistance and secretion differ between men and women: the netherlands epidemiology of obesity study. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018;16(1):54–63. <https://doi.org/10.1089/met.2017.0128>.
 19. Moreno Santillan A.A., Briones Garduño J.C., Diaz de Leon Ponce M.A. Uric acid in pregnancy: new concepts. *Contrib Nephrol*. 2018;192:110–5. <https://doi.org/10.1159/000484285>.
 20. Bränn E., Edvinsson A., Rostedt Punga A. et al. Inflammatory and anti-inflammatory markers in plasma: from late pregnancy to early postpartum. *Sci Rep*. 2019;9(1):1863. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38304-w>.
 21. Serov V.N. Metabolic syndrome (neuro-endocrine syndrome). [Metabolicheskij sindrom (nejroobmenno-endokrinnij sindrom)]. *Medica mente. Lechim s umom*. 2015;(1):16–9. (In Russ.).
 22. Romantsova T.I., Sych Yu.P. Immunometabolism and metainflammation in obesity. [Immunometabolizm i metavospalenie pri ozhirenii]. *Ozhirenie i metabolizm*. 2019;16(4):3–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/omet12218>.
 23. Khromylev A.V., Makatsariya A.D. The structure of the genetic polymorphisms in patients with metabolic syndrome and a complicated pregnancy in history. [Struktura geneticheskikh polimorfizmov u rodil'nic s metabolicheskim sindromom i oslozhnennym techeniem beremennosti v anamneze]. *Akusherstvo, Ginekologija i Reprodukcija*. 2016;10(3):35–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.2.035-040>.
 24. Frolova N.A. The evidence of pathogenetic link between embryo(feto)placental insufficiency with early and late preeclampsia. [Obosnovanie patogeneticheskoy svyazi embrio(feto)placentalnoj nedostatochnosti s rannej i pozdnej preeklampsiej]. *Aspirantskij vestnik Povolzh'ya*. 2015;(1–2):44–53. (In Russ.).

Сведения об авторах:

Липатов Игорь Станиславович – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7277-7431>.

Тезиков Юрий Владимирович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8946-501X>.

Азаматов Амир Русланович – аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0372-6889>.

About the authors:

Igor S. Lipatov – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7277-7431>.

Yuri V. Tezikov – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Samara State Medical University, Samara, Russia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8946-501X>.

Amir R. Azamatov – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Samara State Medical University, Samara, Russia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0372-6889>.