Метаболические нарушения при адипоцитокиновом дисбалансе и гестационные осложнения

Чабанова Н.Б.^{1*}, Матаев С.И.², Василькова Т.Н.¹, Трошина И.А.¹

¹ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия

²ООО Многопрофильный медицинский центр «Лимфомед», Тюмень, Россия

Жировая ткань, являясь эндокринным органом, синтезирует большое количество биологически активных веществ, адипоцитокинов, которые обладают как местным, так и системным действием, оказывая влияние на сосудистую стенку, чувствительность тканей к инсулину, метаболизм глюкозы, системное воспаление. Данные клинических и экспериментальных исследований доказывают тесную связь между дисбалансом адипоцитокинов и такими осложнениями беременности, как инсулинорезистентность, гестационный сахарный диабет, преэклампсия. В связи с этим пристальное внимание акушеров-гинекологов и эндокринологов направлено на этиопатогенетические аспекты формирования гестационных осложнений при метаболических нарушениях, вызванных дисбалансом адипоцитокинов при материнском ожирении, и поиск маркеров этих нарушений. В обзоре представлены современные данные литературы о гормонах жировой ткани и их влиянии на течение гестационного процесса.

Ключевые слова: беременность, ожирение, адипоцитокины, адипонектин, лептин, резистин, гестационный сахарный диабет, инсулинорезистентность, преэклампсия.

Metabolic disorders in adipocytokine imbalance and gestational complications

Chabanova N.B.^{1*}, Mataev S.I.², Vasilkova T.N.¹, Troshina I.A.¹

¹Tyumen State Medical University; Tyumen, Russia

²Multiprofile medical center «Limfomed»; Tyumen, Russia

Adipose tissue as an endocrine organ synthesizes a large number of biologically active substances, adipocytokines, which have both local and systemic effects influencing the vascular wall, tissue sensitivity to insulin, glucose metabolism, and systemic inflammation. The data obtained from clinical and experimental studies demonstrate the close relationship between the imbalance of adipocytokines and pregnancy complications such as insulin resistance, gestational diabetes, and preeclampsia. In this connection, close attention of obstetrician-gynecologists and endocrinologists is focused on etiopathogenic aspects of the formation of gestational complications with metabolic disorders caused by an imbalance of adipocytokines with maternal obesity and to the search for markers of these disorders. The review presents the current literature data on adipose tissue hormones and their influence on the course of a gestational process.

Keywords: pregnancy, obesity, adipocytokines, adiponectin, leptin, resistin, gestational diabetes, insulin resistance, preeclampsia.

*Автор для переписки/Correspondence author — natalya.chabanova@gmail.com

DOI: 10.14341/OMET201719-16

Введение

Жировая ткань — это эндокринный орган, влияющий на метаболизм глюкозы, иммунитет, продукцию стероидных гормонов, гемостаз и репродуктивную функцию [1]. В связи с широким распространением ожирения среди беременных, в настоящее время внимание акушеров-гинекологов, терапевтов, эндокринологов обращено к проблеме метаболических нарушений, вызванных действием адипоцитокинов и связанных с ними гестационных осложнений у данной категории женщин.

Материнское ожирение считается значимым и независимым фактором риска преэклампсии, гестационного диабета, эклампсии [2], увеличивает вероятность

рождения крупного плода [3], внутриутробной гибели плода и младенческой смертности [4].

Жировая ткань, особенно висцеральная, способна интенсивно экспрессировать гены, кодирующие синтез биологически активных веществ, таких как цитокины, ростовые факторы и компоненты комплемента, тем самым способствуя развитию различных метаболических и циркуляторных расстройств. Адипоцитокины участвуют в процессах регуляции энергетического обмена и чувствительности тканей к инсулину. Нарушение регуляции адипоцитокинов отражается в таких метаболических и эндокринных изменениях, как увеличение массы тела и количества жировой ткани, резистентность к инсулину. В настоящее время выделено два типа адипоцитокинов: специфичные для жировой ткани,

или истинные адипоцитокينات, к которым относятся лептин, адипонектин, ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1) и фактор некроза опухоли α (ФНО- α), и в большом количестве секретируемые жировой тканью неспецифические. Некоторые адипокины, например, лептин, попадая в системный кровоток, оказывают системные эффекты, в то время как другие, такие как ФНО- α , интерлейкин-6 (ИЛ-6) и PAI-1, локализуются в жировой ткани и функционируют как паракринные или аутокринные регуляторы. Особую роль в осуществлении регуляции репродуктивной функции играют лептин, адипонектин, резистин и ФНО- α [5].

Во время беременности в организме матери происходят эндокринные и метаболические изменения, отражающие физиологическую адаптацию, необходимую для обеспечения потребностей внутриутробного плода в энергии и подготовки к предстоящей лактации. При этом активные изменения происходят и в жировой ткани [6]. В последнее время активно исследуется роль адипоцитокитов в регуляции репродуктивной функции и патогенезе акушерских осложнений.

Роль лептина в течении гестационного процесса

Лептин (с греческого «leptos» – «тонкий») – пептидный гормон, регулирующий энергетический обмен, был идентифицирован в 1994 г. Продукция лептина кодируется геном ожирения (ob gene). Ген, кодирующий лептиновый рецептор, называется геном диабета (db gene). Взаимодействие лептина со специфическими рецепторами, расположенными в гипоталамической области, активирует выработку нервных импульсов, направленных в участки головного мозга, ответственные за регуляцию аппетита. Считается, что он действует на гипоталамус, блокируя синтез и высвобождение нейропептида Y, вызывающего чувство голода. Во время беременности плацента является дополнительным источником лептина и рецепторов лептина. По своим биологическим свойствам и структуре плацентарный лептин идентичен лептину жировой ткани [7].

Показана положительная корреляция уровня сыровоточного лептина с индексом массы тела (ИМТ) как в отсутствие беременности, так и у беременных женщин. При беременности важная роль лептина состоит в регуляции материнского энергетического метаболизма. Плацента продуцирует большое количество мРНК лептина в течение всего периода гестации [8]. У беременных с ожирением повышенный уровень лептина может приводить к метаболическим нарушениям, вызванным дисфункцией адипоцитов в жировой ткани. Концентрация лептина в сыровотке беременных пропорциональна увеличению веса с самого начала беременности. Показано значительное увеличение концентрации лептина в ранние сроки беременности и снижение до прегестационного уровня в раннем послеродовом периоде. Повышение концентрации лептина одновременно с ростом срока беременности, как у женщин с наличием ожирения, так и с нормальным ИМТ, выражено в большей степени, чем его увеличение соответственно нарастанию массы тела.

В то же время при наличии у беременной избыточной массы тела и ожирения концентрация сыровоточного лептина достоверно выше, чем при нормальном весе. Предполагается, что такие изменения способствуют мобилизации материнских жировых депо для обеспечения доступности субстратов, необходимых для роста плода. Резкое снижение уровня лептина после родов может отражать энергетические затраты лактационного процесса.

Рецепторы лептина обнаружены в покровном и в железистом эпителии эндометрия, их взаимодействие с лептином активирует пролиферацию клеток стромы и эпителия эндометрия, что обеспечивает успешную имплантацию яйцеклетки [9].

Во время беременности дополнительным источником продукции лептина являются плодные оболочки и ткани матки, что способствует снижению сократительной активности гладкой мускулатуры матки и свидетельствует об участии лептина в регуляции процесса имплантации [10]. Подтверждением этого служат исследования, показывающие, что продукция лептина в плаценте регулируется 17β -эстрадиолом, который, в свою очередь, играет ключевую роль в процессе имплантации бластоцисты, в дифференцировке и инвазии трофобласта, в регуляции роста сосудистой сети матки и в активации протеинкиназных сигнальных путей. В культуре лютеинизированных клеток гранулезы, полученных от женщин – участниц программы ЭКО, избыточная концентрация лептина подавляла экспрессию эстрадиола этими клетками. Показано, что при нарушении циклического колебания уровня лептина вследствие дисфункции яичников снижается секреция эстрадиола в гранулезных клетках [11].

Гиперлептинемия и гестационные осложнения

При ожирении и аномальной концентрации лептина в сыровотке, как правило, наблюдаются патологические изменения эндометрия, дефекты имплантации оплодотворенной яйцеклетки в матку и раннего эмбриогенеза, а также привычное невынашивание беременности [12].

Высокие уровни лептина ассоциированы с развитием окислительного стресса, сопровождающегося высвобождением провоспалительных цитокинов, и запуском проангиогенных процессов, усиливающих активность сосудисто-эндотелиального фактора роста. В исследованиях *in vitro* лептин способствует инвазии трофобласта путем модуляции различных факторов роста трофобласта, в том числе ИЛ-1 и 17β -эстрадиола. При изучении влияния лептина на ангиогенез показана его роль в процессе формирования новых плацентарных сосудов. Рецепторы лептина обнаружены в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов ворсин хориона в первом триместре беременности [13], это указывает на защитную роль лептина в отношении развития и компенсации гестационных осложнений.

Лептин совместно с ФНО- α и ИЛ-6 активируют белки p38MAPK, SAPK/JNK и NF- κ B, принадлежащие к семейству стресс-киназ, которые усиливают синтез матричных металлопротеиназ (ММР), способствующих

перестройке плацентарной сосудистой сети и выделению факторов роста из внеклеточного матрикса [14], включая фактор роста эндотелия сосудов, основной фактор роста фибробластов и тромбоцитарный фактор роста В. Учитывая, что одной из основных теорий этиопатогенеза гестоза считается сосудистая теория, связанная с развитием эндотелиальной дисфункции и нарушением плацентарного кровотока, стимулирующее влияние лептина на ангиогенез в этом случае может способствовать компенсации фетоплацентарной недостаточности и гипоксии плода [15].

Активированные лептином стресс-киназы (p38MAPK, SAPK/JNK и NF- κ B) являются важными факторами возникновения резистентности к инсулину при ожирении и диабете [16]. Предполагается, что лептин, IL-6 и ФНО- α являются не менее сильными предикторами ассоциированной с беременностью резистентности к инсулину, чем ранее известные гормоны [17].

Экспрессия лептина в плаценте существенно возрастает при преэклампсии (ПЭ). Возможно, что в этой ситуации дисфункция плаценты и вызванная ей фетоплацентарная гипоксия способствуют повышению экспрессии плацентарного лептина. При этом на фоне несостоятельности маточных спиральных артерий матки лептин может проявлять свои проангиогенные свойства. В своем исследовании Шаповалов А.В. и соавт. продемонстрировали, с одной стороны, отсутствие положительной корреляции концентрации лептина с массой тела и ИМТ на фоне гестоза, и в то же время показано увеличение уровня лептина в крови беременных с нарастанием степени тяжести гестоза. В то же время увеличение концентрации лептина в крови матери в 2 раза сопровождается таким же его снижением в пуповинной крови и уменьшением массы новорожденных при гестозе, по сравнению со здоровыми беременными группы контроля [15]. Принимая во внимание факт того, что при гестозе часто выявляется внутриутробная задержка роста плода, связанная с состоянием хронической гипоксии и нарушением трансплацентарного переноса нутриентов [18], авторы исследования полагают, что это приводит к уменьшению запасов фетальной жировой ткани, и, как следствие, снижается и концентрация секретируемых адипоцитами гормонов, в том числе и лептина.

Из вышесказанного можно заключить, что определение повышенной концентрации лептина, с одной стороны, может быть расценено как патогенетический механизм формирования синдрома преэклампсии. В то же время повышение уровня этого адипокина может служить компенсаторным механизмом, направленным на профилактику фетоплацентарных нарушений.

Имеются данные, демонстрирующие повышение концентрации сывороточного лептина еще до клинических проявлений преэклампсии [19]. В своем исследовании Ning и соавт. показали, что плазменный уровень лептина в конце первого триместра беременности достоверно повышен у женщин, вторая половина беременности у которых осложнилась ПЭ [20]. Результаты эксперимента на крысах свидетельствуют,

что увеличение концентрации лептина на каждые 10 нг/мл на 30% увеличивает риск развития ПЭ [21].

Высокий уровень лептина может способствовать повышению артериального давления посредством активации симпатического отдела нервной системы. У беременных с ожирением абсолютная и относительная гиперлептинемия, помимо инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, может являться одним из факторов развития артериальной гипертензии [22].

Лептин оказывает влияние на цитокиновый баланс, активируя функцию Th-1 лимфоцитов, доминирующее действие которых одновременно с ростом уровня провоспалительных цитокинов характеризует синдром ПЭ [23]. Также лептин, индуцируя синтез макрофагами и моноцитами провоспалительных цитокинов, способствует активации системного воспаления. В настоящее время получено большое количество доказательств роли системного воспаления в патогенезе ПЭ. Ведущей теорией формирования гестоза является сосудистая, основанная на процессах нарушения формирования спиральных артерий с развитием эндотелиальной дисфункции и синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), которые приводят к полиорганной и полисистемной недостаточности [24, 25].

В противоположность описанным выше повреждающим эффектам имеются данные, свидетельствующие о защитной или компенсаторной роли лептина в отношении развития ПЭ. Подавляя апоптоз трофобластических клеток, происходящий при ПЭ, и синергически взаимодействуя с факторами роста, такими как основной фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста В и фактор роста эндотелия сосудов, лептин способствует плацентарному ангиогенезу [26]. При этом увеличение концентрации плацентарного лептина может способствовать усилению притока крови к плаценте посредством неоваскуляризации. К тому же, в экспериментальных исследованиях на клетках синцитиотрофобласта человека показана роль лептина в регуляции транспорта нутриентов. На основании этих данных был сделан вывод, что повышение уровня лептина при ПЭ является проявлением компенсаторной реакции, направленной на увеличение доставки нутриентов к плаценте [27].

Установлено, что повышение концентрации плацентарного и вырабатываемого жировой тканью плода лептина в крови матери и в пуповинной крови прямо пропорционально коррелирует с развитием макросомии плода [28]. Он снижен при курении матери, недоношенности плода, низких антропометрических показателях у детей, родившихся в срок, и повышен у слишком крупных новорожденных [7].

В различных исследованиях, учитывающих ИМТ беременных с гестационным сахарным диабетом (ГСД), получены противоречивые значения уровня сывороточного лептина: повышенные [29], неизмененные [30] или пониженные [31]. В то же время большинство исследований свидетельствует об увеличении концентрации лептина у беременных с ГСД. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о прогностической значимости гиперлептинемии в развитии ГСД в поздние сроки беременности вне зависимости от на-

личия или отсутствия избыточной массы тела/ожирения у матери [32].

У беременных с ГСД и ПЭ повышены уровни циркулирующих провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-6). Было высказано мнение, что при ГСД гипергликемия способствует развитию метаболических нарушений, проявляющихся формированием провоспалительного статуса и окислительного стресса, что выражается в увеличении концентрации ФНО- α и ИЛ-6. В своих исследованиях Mohanty и соавт. [33] показали, что у здоровых людей употребление глюкозы приводит к выраженному повышению реактивных форм кислорода более чем на 200% от базовых уровней с одновременным снижением уровня α -токоферола, цитозольного фактора нейтрофилов 1 (P47 phox) в периферических мононуклеарных клетках. Таким образом, повышение концентрации ФНО- α и ИЛ-6 может не только снизить чувствительность клеточных рецепторов к инсулину, но и уменьшить противовоспалительное действие инсулина. В условиях хронического воспаления активная стимуляция апоптоза бета-клеток поджелудочной железы способствует уменьшению их массы, приводя к гипосекреции инсулина [34]. Таким образом, формируется порочный круг, замыкающийся на уровне воспалительного процесса.

Роль адипонектина во время беременности

Адипонектин – это выделенный из адипоцитов коллагеноподобный белок, обладающий инсулинсенситизирующими, антиатерогенными и противовоспалительными свойствами и участвующий в патогенезе ожирения. Экспрессия мРНК адипонектина встречается исключительно в жировой ткани. Концентрация адипонектина в плазме снижена при ожирении, что особенно выражено у лиц с висцеральным типом жирового отложения. Секретция мРНК адипонектина в белой жировой ткани постепенно снижается с ростом срока беременности [35]. Концентрация мРНК адипонектина отрицательно коррелирует с массой жировой ткани. В сыворотке крови матери концентрация адипонектина ниже, чем в пупочной вене. Вместе с тем имеются данные об увеличении плазменной концентрации адипонектина параллельно росту гестационного срока и значительном увеличении его уровня к концу второго триместра беременности [36]. Эти данные свидетельствуют, что плацента является источником адипонектина. Chen и соавт. показали, что во время беременности адипонектин секретируется в плаценте человека, а именно в клетках синцитиотрофобласта. В исследованиях *in vitro* уровень лептина, ФНО, ИФ- γ , ИЛ-6 регулируют экспрессию адипонектина и его рецепторов в плаценте [37].

В первом триместре беременности адипонектин влияет на функцию хориона через рецепторы AdipoR1 и AdipoR2, экспрессируемые клетками трофобласта [38]. Адипонектин модулирует процесс плацентации, способствуя миграции и дифференцировке трофобласта. Вероятно, таким образом адипонектин предохраняет клетки трофобласта иммунной системы матери [39]. В своем исследовании Ouchi и соавт. продемонстрировали способность адипонектина усиливать

дифференциацию эндотелиальных клеток пупочной вены человека и способствовать ангиогенезу [40]. Другие исследования показали противоположное, «антиэндотелиальное действие» адипонектина, где последний увеличивал каспазоопосредованный апоптоз в клетках эндотелия [41].

Влияние адипонектина на инсулинорезистентность и развитие синдрома преэклампсии

При материнском ожирении нарушения секреторной активности жировой ткани проявляются снижением уровня адипонектина с одновременным повышением уровня ИЛ-6 и ФНО- α и могут способствовать развитию эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности, активации провоспалительного статуса [42, 43].

Снижение уровня адипонектина может стать причиной потери чувствительности к инсулину при физиологической беременности и особенно при беременности, осложненной сахарным диабетом [35]. Имеются данные, показывающие, что при ГСД концентрация адипонектина в крови снижается, в отличие от уровня этого адипонектина у беременных с сопутствующим сахарным диабетом [44]. Показано наличие обратной корреляции между уровнем адипонектина в плазме беременных с ГСД и развитием макросомии плода [45].

Таким образом, адипонектин обладает противоположным лептину и провоспалительным цитокинам механизмом действия и предупреждает развитие инсулинорезистентности. Показано, что адипонектин активирует фосфорилирование рецепторов инсулина. Снижение концентрации адипонектина обуславливает возможную резистентность к снижению уровня гликемии у беременных женщин с ГСД.

Получены противоречивые данные о роли адипонектина в развитии синдрома преэклампсии. В исследовании Nanda и соавт. [46] повышенный уровень циркулирующего адипонектина в первом триместре зарегистрирован у женщин, вторая половина беременности у которых осложнилась ПЭ. Противоположные данные получили D'Anna и соавт. [47], показав, что у пациенток с гестационной гипертензией и ПЭ, развивающейся в поздние сроки беременности, в первом триместре регистрируются значительно более низкие концентрации адипонектина по сравнению со здоровыми беременными из группы контроля. В других исследованиях не выявлено значимых различий в концентрациях адипонектина в ранние и поздние сроки гестации при развитии ПЭ и физиологической беременности [48]. Этиология таких противоречивых результатов остается до конца не выясненной. Было сделано предположение, что увеличение концентрации адипонектина при ПЭ является физиологическим механизмом повышения чувствительности к инсулину и сосудистой функции при ПЭ. Адипонектин способствует ограничению активности воспалительной реакции эндотелиальной дисфункции при ПЭ, повышая продукцию оксида азота, ингибируя ядерный фактор «каппа-би» (NF- κ B), снижая уровень С-реактивного белка [49]. Эти эффекты адипонектина могут способствовать повышению чувствительности тканей

к инсулину и поддержанию нормального уровня артериального давления.

Роль резистина в развитии инсулинорезистентности и преэклампсии

Резистин — пептидный гормон, также известный как адипоцитспецифичный секреторный фактор. Секретируется преимущественно адипоцитами абдоминальной жировой ткани, моноцитами, макрофагами. В эксперименте на грызунах, как в пробирке, так и в естественных условиях, резистин снижает толерантность к глюкозе, вызывая инсулинорезистентность. Во время беременности резистин секретируется в плаценте человека, преимущественно в клетках трофобласта. Экспрессия гена резистина в ткани плаценты более выражена по сравнению с тканью хориона в первом триместре беременности. Концентрация резистина в плазме беременных значительно превышает его уровень в отсутствие беременности, и циркулирующие концентрации этого адипоцитокина нарастают с увеличением гестационного срока [50].

РНК резистина обнаружена в плацентарных ворсинках, что подтверждает его роль в процессе ангиогенеза. *In vitro* резистин стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток коронарной артерии к капиллярной трубке [51].

Получены неоднозначные данные о роли резистина при ПЭ, демонстрирующие повышенный уровень циркулирующего резистина у беременных с ПЭ по сравнению со здоровыми пациентками и отсутствие корреляция экспрессии мРНК резистина в подкожной жировой ткани брюшной стенки и плаценте с уровнем этого адипонектина в плазме. Плазменная концентрация резистина зависит от клубочковой фильтрации и увеличивается при прогрессирующей почечной недостаточности. Таким образом, нарушение функции почек при ПЭ приводит к увеличению уровня резистина в плазме крови. В противоположность этому имеются результаты исследований, демонстрирующих снижение концентрации циркулирующего резистина при ПЭ в сравнении со здоровыми беременными в том же сроке [52]. Авторы полагают, что причиной снижения концентрации резистина является дисфункция плаценты, часто сопутствующая развитию ПЭ, проявляющаяся уменьшением размеров плаценты и приводящая к сокращению плацентарной продукции резистина.

Все вышеописанные наблюдения убедительно показывают важную роль адипоцитокинов, в частности лептина, адипонектина и резистина, в течении периплантационного периода. В этом сроке беременности адипоцитокины способствуют инвазии и пролиферации трофобласта, участвуя в процессе ангиогенеза, тем самым профилируют развитие эндотелиальной дисфункции и первичной плацентарной недостаточности, лежащих в основе развития гестоза.

Влияние адипоцитокинов (РАI-1, ФНО-α и ИЛ-6) на течение беременности

При материнском ожирении увеличена концентрация в плазме РАI-1 и ИЛ-6. РАI-1 является основным

ингибитором активаторов плазминогена. Известно, что с повышением концентрации РАI-1 в плазме крови связано снижение фибринолитической активности. РАI-1 синтезируется клетками эндотелия, моноцитами, макрофагами, гладкомышечными клетками, а также адипоцитами висцеральной жировой ткани. Повышение уровня РАI-1 при ожирении многие исследователи связывают с гиперинсулинемией, ИР и гипертриглицеридемией. Тот факт, что РАI-1 экспрессируется в адипоцитах висцеральной жировой ткани, может объяснить повышение РАI-1 при ожирении [53, 54].

Показана важная роль РАI-1 в процессе имплантации. При повышении уровня РАI-1 резко угнетается фибринолиз, происходит недостаточное разрушение экстрацеллюлярного матрикса и внедрение бластоцисты в эндометрий, что приводит к нарушению формирования системы мать — плацента — плод. С одной стороны, это является причиной бесплодия и ранних преэмбрионических и эмбрионических потерь, а с другой — приводит к плацентарной дисфункции и является патогенетическим механизмом гестационных осложнений. Вероятно, высокая частота как ранних, так и поздних самопроизвольных выкидышей, антенатальная гибель плода, бесплодие у пациенток с ожирением подтверждает вышеизложенное суждение. Кроме того, повышенный уровень РАI-1 является независимым фактором тромбофилии, повышает риск ранних и поздних выкидышей, развития тяжелых форм гестозов, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП). Кроме того, повышенный уровень РАI-1 существенно повышает риск тромботических осложнений, который присутствует в течение всего гестационного процесса [55].

Известно, что при ожирении увеличивается концентрация ФНО-α, что особенно выражено в адипоцитах висцеральной жировой ткани. ФНО-α обладает противоположным адипонектину действием на инсулин, ингибируя фосфорилирование рецепторов инсулина и задерживая таким образом действие внутриклеточных переносчиков глюкозы в мышечной и жировой ткани. ФНО-α ингибирует активность липопротеинлипазы, стимулирует оксидативный стресс и синтез протеинов острой фазы. В свою очередь, ИЛ-6 ингибирует действие инсулина и активирует эндотелиальные клетки, таким образом формируя системный воспалительный ответ. Лептин и ИЛ-6, попадая в материнский и плодовый кровоток, оказывают эндокринный и системный эффекты, а ФНО-α в большей степени оказывает локальный, паракринный эффект в плацентарной ткани [42, 43].

Системная воспалительная реакция, вызванная дисбалансом адипоцитокинов, в свою очередь, играет важную роль в формировании инсулинорезистентности (ИР). Выделяют следующие пути развития ИР: нарушение секреции адипокинов, метаболические сдвиги, индуцированные воспалением жировой ткани (главным образом, повышение концентрации насыщенных жирных кислот), и собственно воспалительная реакция жировой ткани. Висцеральная жировая ткань, секретируя адипоцитокины, является одним из ведущих факторов, инициирующих развитие и прогрессирование

ИР. Адипоцитокينات, секретируемые жировой тканью, усиливают периферическую ИР [56]. У беременных с ожирением ИР и компенсаторная гиперинсулинемия ассоциируется с развитием системного воспаления, о чем свидетельствует повышение в сыворотке крови уровня цитокинов – интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) и ФНО- α [57].

Инсулинорезистентность может обуславливать развитие эндотелиальной дисфункции, угнетая синтез и высвобождение оксида азота и простаглицлина в эндотелии, а также путем повышения синтеза и биодоступности эндотелина-1. Нарушение синтеза оксида азота (NO) играет центральную роль в патогенезе сосудистой дисфункции, так как помимо вазодилаторной активности, NO ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, снижает проницаемость сосудистой стенки и ингибирует пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток. Глюкозотоксичность, липотоксичность, хронический провоспалительный статус также играют роль в развитии эндотелиальной дисфункции – основного патогенетического механизма развития гестоза, вероятно, посредством активации ядерного фактора каппа- β и других факторов транскрипции, усиливая ИР и способствуя развитию дальнейших метаболических нарушений [43].

Не вызывает сомнения, что такие метаболические нарушения, как повышенная провоспалительная активность, ИР, гиперлипидемия, сосудистая дисфункция на фоне адипоцитокинового дисбаланса при материнском ожирении способны негативно воздействовать на формирующийся фетоплацентарный комплекс. Было выявлено, что наличие ожирения у женщин во время беременности ассоциировано с повышением уровня провоспалительных медиаторов и развитием оксидативного стресса в тканях пла-

центы и, как следствие, развитием ее дисфункции. Тот факт, что плацента представляет собой главный регулятор поступления нутриентов от матери к плоду, ее состояние является определяющим фактором в развитии акушерских осложнений [58, 59]. Имеются данные, указывающие на стимулирующее влияние ИЛ-6 и ФНО- α на транспорт аминокислот в цитотрофобласте и угнетающее действие ИЛ-1 β [60].

Заключение

Таким образом, имеющиеся данные литературы свидетельствуют о том, что адипоцитокينات участвуют во многих физиологических и патологических процессах и играют существенную роль в течении как нормальной, так и осложненной беременности. В последние несколько лет роль лептина и адипонектина в развитии ГСД и ПЭ была выяснена более подробно. Однако физиологическое значение адипоцитокinov при нормальной и осложненной беременности все еще остается далеко не ясным. Предстоящие исследования должны внести определенность в решение вопроса о роли адипоцитокinov и вызванных ими метаболических нарушений в патофизиологии ГСД и ПЭ, а также о возможности использования уровня адипоцитокinov в качестве маркеров этих осложнений, что позволит выявлять группу риска, проводить своевременную профилактику и терапию гестационных осложнений.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

- Budak E, Fernandezsanchez M, Bellver J, et al. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. *Fertility and Sterility*. 2006;85(6):1563-1581. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.09.065.
- Bodnar LM, Ness RB, Markovic N, Roberts JM. The Risk of Preeclampsia Rises with Increasing Prepregnancy Body Mass Index. *Annals of Epidemiology*. 2005;15(7):475-482. doi: 10.1016/j.annepidem.2004.12.008.
- Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS, McLeod NL. Maternal Outcomes in Pregnancies Complicated by Obesity. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;106(6):1357-1364. doi: 10.1097/01.aog.0000188387.88032.41.
- Kristensen J, Vestergaard M, Wisborg K, et al. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2005;112(4):403-408. doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00437.x.
- Michalakis K, Mintziori G, Kaprara A, et al. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: A narrative review. *Metabolism*. 2013;62(4):457-478. doi: 10.1016/j.metabol.2012.08.012.
- Петунина Н. А., Кузина И. А. Роль гормонов жировой ткани в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением. // *Ожирение и метаболизм*. – 2013. – Т.10. – № 1 – С. 3-8. [Petunina NA, Kuzina IA. The role of hormones of adipose tissue in the development pregnancy complications in obese women. *Obesity and metabolism*. 2013;10(1):3-8. (In Russ.)] doi: 10.14341/2071-8713-2013-1.
- Henson MC, Castracane VD. Leptin in Pregnancy. *Biology of Reproduction*. 2000;63(5):1219-1228. doi: 10.1095/biolreprod63.5.1219.
- Miehle K, Stepan H, Fasshauer M. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. *Clinical Endocrinology*. 2012;76(1):2-11. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04234.x.
- Hassan MAM, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertility and Sterility*. 2004;81(2):384-392. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.06.027.
- Cervero A, Dominguez F, Horcajadas JA, et al. The role of the leptin in reproduction. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2006;18(3):297-303. doi: 10.1097/01.gco.0000193004.35287.89.
- Moynihan AT, Hehir MP, Glavey SV, et al. Inhibitory effect of leptin on human uterine contractility in vitro. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006;195(2):504-509. doi: 10.1016/j.ajog.2006.01.106.
- Gambino YP, Maymó JL, Pérez Pérez A, et al. Elsevier Trophoblast Research Award Lecture: Molecular mechanisms underlying estrogen functions in trophoblastic cells – Focus on leptin expression. *Placenta*. 2012;33:S63-S70. doi: 10.1016/j.placenta.2011.12.001.
- Challier J, Galtier M, Bintein T, et al. Placental Leptin Receptor Isoforms in Normal and Pathological Pregnancies. *Placenta*. 2003;24(1):92-99. doi: 10.1053/plac.2002.0805.
- Coussens LM, Shapiro SD, Soloway PD, Werb Z. Models for Gain-of-Function and Loss-of-Function of MMPs: Transgenic and Gene Targeted Mice. 2000;151:149-179. doi: 10.1385/1-59259-046-2:149.
- Шестопалов А.В., Шульга А.С., Александрова А.А., и др. Адипокينات и показатели углеводного обмена при беременности, осложненной гестозом. // *Современные проблемы науки и образования*. – 2012. – № 1 – С. 30. [Shestopalov AV, Shul'ga AS, Aleksandrova AA, et al. Adipokiny i pokazateli uglevodnogo obmena pri beremennosti oslozhnennoy gestozom. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012;(1):30 (In Russ.)]
- Yuasa T, Ohno S, Kehrl JH, Kyriakis JM. Tumor necrosis factor signaling to stress-activated protein kinase (SAPK)/Jun NH2-terminal kinase (JNK) and p38: germinal center kinase couples TRAF2 to mitogen-activated protein kinase/ERK kinase kinase 1 and SAPK while receptor interacting protein associates with a mitogen-activated protein kinase kinase kinase upstream of MKK6 and p38. *Journal of Biological Chemistry*. 1998;273(35):22681-22692. doi: 10.1074/jbc.273.35.22681.

17. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, et al. TNF- Is a Predictor of Insulin Resistance in Human Pregnancy. *Diabetes*. 2002;51(7):2207-2213. doi: 10.2337/diabetes.51.7.2207.
18. Harvey N, Weiler J, Tong S, Palmer KR. Is Fetal Growth Restriction Associated with a More Severe Maternal Phenotype in the Setting of Early Onset Pre-Eclampsia? A Retrospective Study. *PLoS ONE*. 2011;6(10):e26937. doi: 10.1371/journal.pone.0026937.
19. Samolis S, Papastefanou I, Panagopoulos P, et al. Relation between first trimester maternal serum leptin levels and body mass index in normotensive and pre-eclamptic pregnancies – Role of leptin as a marker of pre-eclampsia: A prospective case-control study. *Gynecological Endocrinology*. 2010;26(5):338-343. doi: 10.3109/09513590903511463.
20. Ning Y, Williams MA, Mui-Rivera M, et al. Relationship of maternal plasma leptin and risk of pre-eclampsia: a prospective study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2009;15(3):186-192. doi: 10.1080/14767050410001668293.
21. Moore LE, Wallace KL, Alexander BT, et al. Reduced Placental Perfusion Causes an Increase in Maternal Serum Leptin. *Placenta*. 2003;24(8-9):877-881. doi: 10.1016/s0143-4004(03)00139-5.
22. Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H, et al. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *Journal of Clinical Investigation*. 2000;105(9):1243-1252. doi: 10.1172/jci8341.
23. Saito S, Umekage H, Sakamoto Y, et al. Increased T-Helper-1-Type Immunity and Decreased T-Helper-2-Type Immunity in Patients with Preeclampsia. *American Journal of Reproductive Immunology*. 1999;41(5):297-306. doi: 10.1111/j.1600-0897.1999.tb00442.x.
24. Долгушина В.Ф., Чулков В.С., Вереина Н.К., Ситыцын С.П. Оценка взаимосвязи клинико-генетических факторов с осложнениями и исходами беременности у женщин с преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии. // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014. – Т.14. – №6 – С. 4-8. [Dolgushina VF, Chulkov VS, Vereina NK, Sinityn SP. Assessing the relationship of clinical and genetic factors to pregnancy complications and outcomes in women with preeclampsia in the presence of chronic hypertension. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2014;14 (6): 4-8. (In Russ).]
25. Медведев Б.И., Сюндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. Клинико-биохимические предикторы развития преэклампсии. // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – №5 – С. 30-35. [Medvedev BI, Syundyukova EG, Sashenkov SL. Kliniko-biokhimicheskie prediktory razvitiya preeklampsii. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013;(5):30-35. (In Russ).]
26. Bajoria R, Sooranna SR, Ward BS, Chatterjee R. Prospective Function of Placental Leptin at Maternal-Fetal Interface. *Placenta*. 2002;23(2-3):103-115. doi: 10.1053/plac.2001.0769.
27. Hauguel-de Mouzon S, Lepercq J, Catalano P. The known and unknown of leptin in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006;194(6):1537-1545. doi: 10.1016/j.ajog.2005.06.064.
28. Yura S, Itoh H, Sagawa N, et al. Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition. *Cell Metabolism*. 2005;1(6):371-378. doi: 10.1016/j.cmet.2005.05.005.
29. Kautzky-Willer A, Pacini G, Tura A, et al. Increased plasma leptin in gestational diabetes. *Diabetologia*. 2001;44(2):164-172. doi: 10.1007/s001250051595.
30. McLachlan KA, O'Neal D, Jenkins A, Alford FP. Do adiponectin, TNFα, leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2006;22(2):131-138. doi: 10.1002/dmrr.591.
31. Festa A, Shnawa N, Krugluger W, et al. Relative hypoleptinaemia in women with mild gestational diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 1999;16(8):656-662. doi: 10.1046/j.1464-5491.1999.00122.x.
32. D'Anna R, Baviera G, Cannata ML, et al. Midtrimester Amniotic Fluid Leptin and Insulin Levels and Subsequent Gestational Diabetes. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2007;64(2):65-68. doi: 10.1159/000099149.
33. Mohanty P. Glucose Challenge Stimulates Reactive Oxygen Species (ROS) Generation by Leucocytes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(8):2970-2973. doi: 10.1210/jc.85.8.2970.
34. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2011;121(6):2111-2117. doi: 10.1172/jci57132.
35. Catalano PM, Hoegh M, Minium J, et al. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia*. 2006;49(7):1677-1685. doi: 10.1007/s00125-006-0264-x.
36. Kajantie E, Hytianti T, Hovi P, Andersson S. Cord Plasma Adiponectin: A 20-Fold Rise between 24 Weeks Gestation and Term. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(8):4031-4036. doi: 10.1210/jc.2004-0018.
37. Chen J, Tan B, Karteris E, et al. Secretion of adiponectin by human placenta: differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines. *Diabetologia*. 2006;49(6):1292-1302. doi: 10.1007/s00125-006-0194-7.
38. Tie W, Yu H, Chen J, et al. Expressions of Adiponectin Receptors in Placenta and Their Correlation With Preeclampsia. *Reproductive Sciences*. 2009;16(7):676-684. doi: 10.1177/1933719109334258.
39. McDonald EA, Wolfe MW. The Pro-Inflammatory Role of Adiponectin at the Maternal-Fetal Interface. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2011;66(2):128-136. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00971.x.
40. Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, et al. Adiponectin Stimulates Angiogenesis by Promoting Cross-talk between AMP-activated Protein Kinase and Akt Signaling in Endothelial Cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;279(2):1304-1309. doi: 10.1074/jbc.M310389200.
41. Jarvenpää J, Vuorio JT, Santaniemi M, et al. Adiponectin induced placental cell apoptosis could be mediated via the ADIPOR1-receptor in pre-eclampsia with IUGR. *Journal of Perinatal Medicine*. 2009;37(3). doi: 10.1515/jpm.2009.046.
42. Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, et al. Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008;28(6):1039-1049. doi: 10.1161/atvbaha.107.159228.
43. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal Relationships Between Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction: Molecular and Pathophysiological Mechanisms. *Circulation*. 2006;113(15):1888-1904. doi: 10.1161/circulationaha.105.563213.
44. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2007;60(03):349-356. doi: 10.1079/pns2001110.
45. Tsai P-J, Yu C-H, Hsu S-P, et al. Maternal plasma adiponectin concentrations at 24 to 31 weeks of gestation: negative association with gestational diabetes mellitus. *Nutrition*. 2005;21(11-12):1095-1099. doi: 10.1016/j.nut.2005.03.008.
46. Nanda S, Yu KKH, Giurcaneanu L, et al. Maternal Serum Adiponectin at 11–13 Weeks of Gestation in Preeclampsia. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2011;29(3):208-215. doi: 10.1159/000322402.
47. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, et al. Plasma Adiponectin Concentration in Early Pregnancy and Subsequent Risk of Hypertensive Disorders. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;106(2):340-344. doi: 10.1097/01.aog.0000168441.79050.03.
48. Odden N, Mørkrid L. High molecular weight adiponectin dominates in cord blood of newborns but is unaffected by pre-eclamptic pregnancies. *Clinical Endocrinology*. 2007;67(6):891-896. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02981.x.
49. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the Metabolic Complications of Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(11_supplement_1):s64-s73. doi: 10.1210/jc.2008-1613.
50. Nien JK, Mazaki-Tovi S, Romero R, et al. Resistin: a hormone which induces insulin resistance is increased in normal pregnancy. *Journal of Perinatal Medicine*. 2007;35(6). doi: 10.1515/jpm.2007.122.
51. Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *British Journal of Pharmacology*. 2012;165(3):622-632. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01369.x.
52. Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni S, et al. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clinical Endocrinology*. 2007;66(3):447-453. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02761.x.
53. Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *International Journal of Obesity*. 2004;28(11):1357-1364. doi: 10.1038/sj.ijo.0802778.
54. Хромых А.В., Макацария А.Д. Патогенетические механизмы тромбозомболических осложнений метаболического синдрома у беременных. // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2014. – № 1 – С. 68-73. [Khromykh AV, Makatsariya AD. Pathogenetic mechanisms of thromboembolic complications of the metabolic syndrome in pregnancy. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2014;(1):68-73. (In Russ).]
55. Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Макацария А.Д. Роль тромбофилии в патогенезе осложнений беременности у женщин с метаболическим синдромом. // *Практическая медицина*. – 2013. – Т. 7. – № 76. – С. 32-41. [Perederyaeva EB, Pshenichnikova TB, Makatsariya AD. The role of thrombophilia in the pathogenesis of pregnancy complications in women with metabolic syndrome. *Prakticheskaya meditsina*. 2013;7(76): 32-41. (In Russ).]
56. Edalat B, Sharif F, Badamchizadeh Z, et al. Association of metabolic syndrome with inflammatory mediators in women with previous gestational diabetes mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2013;12(1):8. doi: 10.1186/2251-6581-12-8.
57. Тарасенко К.В., Мамонтова Т.В., Веснина Л.Э. Взаимосвязи инсулинорезистентности и гиперинсулинемии с маркерами системного воспаления у беременных женщин с ожирением различной степени. // *Охрана материнства и детства*. – 2014. – Т. 24. – №2 – С. 48-51. [Tarasenko KV, Mamontova TV, Vesnina LE. Vzaimosvyazi insulinorezistentnosti i giperinsulinemii s markerami sistemnogo vospaleniya u beremennykh zhenshchin s ozhireniem razlichnoy stepeni. *Okhрана materinstva i detstva*. 2014;24(2):48-51 (In Russ).]
58. Horvath B, Bodecs T, Boncz I, Bodis J. Metabolic Syndrome in Normal and Complicated Pregnancies. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2013;11(3):185-188. doi: 10.1089/met.2012.0086.

59. Roberts VHJ, Smith J, McLea SA, et al. Effect of Increasing Maternal Body Mass Index on Oxidative and Nitritive Stress in The Human Placenta. *Placenta*. 2009;30(2):169-175. doi: 10.1016/j.placenta.2008.11.019.
60. Jones HN, Jansson T, Powell TL. IL-6 stimulates system A amino acid transporter activity in trophoblast cells through STAT3 and increased expression of SNAT2. *AJP: Cell Physiology*. 2009;297(5):C1228-C1235. doi: 10.1152/ajpcell.00195.2009.

Информация об авторах [Authors Info]

Чабанова Наталья Борисовна, к.м.н. [Natalya B. Chabanova, Ph.D.] Адрес: 625007, Тюменская обл, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54 [Address: 54, Odesskaya street, Tyumen, 625007, Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3173-021X>; eLibrary SPIN: 6627-6605; Email: natalya.chabanova@gmail.com

Матаев Сергей Иванович, д.м.н., проф. [Sergey I. Mataev, Sc.D., prof.]. Василькова Татьяна Николаевна, д.м.н., проф. [Tatiana N. Vasilkova, Sc.D., prof.]; eLibrary SPIN:3410-4460. Трошина Ирина Александровна, д.м.н., проф. [Irina A. Troshina, Sc.D., prof.]

Цитировать:

Чабанова Н.Б., Матаев С.И., Василькова Т.Н., Трошина И.А. Метаболические нарушения при адипоцитокиновом дисбалансе и гестационные осложнения. // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т.14. — №. 1 — С.9-16. doi: 10.14341/OMET201719-16

To cite this article:

Chabanova NB, Mataev SI, Vasilkova TN, Troshina IA. Metabolic disorders in adipocytokine imbalance and gestational complications. *Obesity and metabolism*. 2017;14(1):9-16. doi: 10.14341/OMET201719-16