

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И СУБКЛИНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОК С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Дударева Ю.А.¹,
Сероштанова Д.Н.²

¹ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, 40, Россия)

² КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр», (656038, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Фомина, 154, Россия)

Автор, ответственный за переписку:

Дударева Юлия Алексеевна,
e-mail: iuliadudareva@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет у беременных – одна из актуальных проблем современной медицины. В последнее время наблюдается рост случаев сахарного диабета 2 типа, особенно отмечено увеличение частоты раннего начала у детей и подростков. Соответственно в фертильный возраст, через несколько лет, они вступают с грузом патологии. Особую проблему и значимость это приобретает во время беременности, так как сахарный диабет 1 и 2 типов сопровождается высоким риском неблагоприятных акушерских и перинатальных осложнений, которые выявляются у большей части женщин с сахарным диабетом 1 и 2 типов. Целью настоящего обзора явилась оценка роли сосудистой эндотелиальной дисфункции и субклинического воспаления в генезе плацентарной недостаточности, обуславливающей развитие ряда осложнений беременности при сахарном диабете, поиске биологических маркеров этих процессов, что, возможно, позволит выявить некоторые патогенетические механизмы формирования и диагностики данных нарушений.

В обзоре показаны изменения содержания ряда биологических маркеров, прежде всего, таких как провоспалительные цитокины (IL-1, TNF α , IL-6); СРБ, при тех или иных осложнениях беременности у женщин с сахарным диабетом. Именно дисбаланс цитокинов очень часто определяет развитие гестационных осложнений и нарушает иммунологическую толерантность в системе мать – плацента – плод.

Степень выраженности процессов ангиогенеза зависит от уровня гипергликемии, проявлений субклинического воспаления и отражается в повышении уровня экспрессии VEGF и его рецепторов в терминальных и стволовых ворсинах плаценты.

Таким образом, в обзоре показана роль эндотелиальной дисфункции и субклинического воспаления в развитии акушерских и перинатальных осложнений у пациенток с сахарным диабетом, о чем свидетельствуют изменения целого ряда провоспалительных цитокинов и других биологически активных маркеров.

Ключевые слова: сахарный диабет, плацентарная недостаточность, субклиническое воспаление, цитокины.

Для цитирования: Дударева Ю.А., Сероштанова Д.Н. Роль эндотелиальной дисфункции и субклинического воспаления в развитии акушерских и перинатальных осложнений у пациенток с сахарным диабетом. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 9-16. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.1

Статья поступила: 23.09.2020

Статья принята: 21.05.2021

Статья опубликована: 13.08.2021

THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND SUBCLINICAL INFLAMMATION IN THE DEVELOPMENT OF OBSTETRIC AND PERINATAL COMPLICATIONS IN DIABETES MELLITUS PATIENTS

Dudareva Yu.A. ¹,
Seroshtanova D.N. ²

¹«Altai State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Lenin Avenue, 40, 656038, Barnaul, Altai Territory, Russian Federation)

²«Altai Regional Clinical Perinatal Center» (Fomina, str., 154, 656038, Barnaul, Altai territory, Russian Federation)

Corresponding author:

Dudareva Yulia Alekseevna,
e-mail: iuliadudareva@yandex.ru

ABSTRACT

Diabetes mellitus in pregnant women is one of the topical problems of modern medicine. Recently, there has been an increase in cases of type 2 diabetes, especially an increase in the frequency of early onset in children and adolescents, respectively, in the fertile age, in a few years; they will enter with the burden of pathology. This is particularly problematic and important during pregnancy, since type 1 and type 2 diabetes are accompanied by a high risk of adverse obstetric and perinatal complications, which are detected in most women with type 1 and type 2 diabetes. The purpose of this review was to assess the role of vascular endothelial dysfunction and subclinical inflammation in the genesis of placental insufficiency causing the development of a number of pregnancy complications in diabetes mellitus, to search for biological markers of these processes, which may reveal some pathogenetic mechanisms for the formation and diagnosis of these disorders.

The review shows changes in the content of a number of biological markers, primarily such as pro-inflammatory cytokines (IL-1, TNF α , IL-6); CRP, for certain pregnancy complications in diabetes mellitus women. It is the imbalance of cytokines that very often determines the development of gestational complications and disrupts immunological tolerance in the mother-placenta-fetus system.

The degree of severity of angiogenesis processes depends on the level of hyperglycemia, manifestations of subclinical inflammation and is reflected in the increase in the VEGF expression level and its receptors in terminal and stem villi of the placenta.

Thus, the review shows the role of endothelial dysfunction and subclinical inflammation in the development of obstetric and perinatal complications in diabetes mellitus patients, which is indicated by the changes in a range of pro-inflammatory cytokines and other biologically active markers.

Key words: *diabetes mellitus, placental insufficiency, subclinical inflammation, cytokines.*

For citation: Dudareva Yu.A., Seroshtanova D.N. The role of endothelial dysfunction and subclinical inflammation in the development of obstetric and perinatal complications in diabetes mellitus patients. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 9-16. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.1

Received: 23.09.2020

Accepted: 21.05.2021

Published: 13.08.2021

Сахарный диабет (СД) – одна из основных проблем современной медицины, при этом распространенность сахарного диабета среди взрослых в мире только увеличивается [1, 2]. В Российской Федерации, согласно данным федерального регистра, в конце 2018 г. – начале 2019 г., зарегистрирован сахарный диабет у 4 584 575 человек, что составляет примерно 3,1% населения, однако, реальная численность больных значительно выше – не менее 9 млн человек (около 6% населения), на начало 2020 года было зарегистрировано 5,1 млн человек [2].

В последнее время наблюдается рост случаев сахарного диабета 2 типа (СД2), особенно отмечено увеличение частоты раннего начала у детей и подростков [3], соответственно в фертильный возраст, через несколько лет, они вступят с грузом патологии. Особую проблему и значимость это приобретает во время беременности, так как сахарный диабет 1 и 2 типов сопровождается высоким риском неблагоприятных акушерских и перинатальных осложнений [4]. Гестационные осложнения отмечаются у 93% женщин с сахарным диабетом 1 и 2 типов [5]. Даже при достаточной компенсации, вероятно развитие диабетической фетопатии [5].

Причиной осложненного гестационного процесса и неблагоприятных исходов для плода у женщин с сахарным диабетом является плацентарная недостаточность (ПН), одним из патогенетических механизмов развития которой является сосудистая эндотелиальная дисфункция, при этом основная роль в этом процессе отводится субклиническому воспалению [6–8].

Целью настоящего обзора явилась оценка роли сосудистой эндотелиальной дисфункции и субклинического воспаления в генезе плацентарной недостаточности, обуславливающей развитие ряда осложнений беременности при сахарном диабете, поиск биологических маркеров этих процессов, что, возможно, позволит выявить некоторые патогенетические механизмы формирования и диагностики данных нарушений.

Для написания обзора использована следующая методология: на первом этапе – проводился отбор литературных источников, на втором этапе анализ полученной информации, на третьем – систематизация материалов и представление выводов.

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНЫХ СОСУДОВ В ПЛАЦЕНТАРНОМ КРОВОТОКЕ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Одним из органов, регулирующим перфузию крови в плаценте и адекватную гемодинамику, является эндотелий маточно-плацентарных сосудов [7, 8]. Механизм регуляции заключается в изменении сосудистого тонуса, влиянии на реологию крови, изменение числа сосудистых клеток [7, 8]. Данная регуляция возможна в связи с тем, что эндотелий сосудов синтезирует определенные вещества: вазоактивные (оксид азота, эндотелин-1, простагландин), гемостатические и антитромботические факторы (тромбомодулин, фактор Виллебранда и др.), цитокины – интерлейкин-1 (IL 1), интерлейкин-6 (IL 6), и др. [8].

Установлено, что дисфункция эндотелия способствует развитию осложнений гестации [9–13] за счет изменения механизма регуляции проницаемости сосудов и их тонуса [11, 12]. Начальные процессы, развитие, завершение процессов ангиогенеза в плацентарной ткани зависят от баланса цитокинов, ростовых факторов, а также взаимодействий в микроокружении эндотелиальных клеток [14]. Эндovasкулярный трофобласт участвует в ремоделировании спиральных артерий матки, замещая собой эндотелиальную выстилку сосудов, синтезируя фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [15]. Основной функцией эндотелиальных клеток является регуляция тонуса сосудов, прежде всего, за счет выделения таких веществ, как оксид азота (NO). При сахарном диабете снижена биодоступность сосудистого оксида азота в плаценте вследствие изменений транспорта L-аргинина и снижения активности eNOS в эндотелиальных клетках. Все вышеуказанное приводит к повышению сосудистой реактивности, спазму сосудов и, как следствие, «ишемии» плаценты [16–18].

Установлено, что при сахарном диабете имеется «пре- и постплацентарная гипоксия» [19], обусловленная утолщением базальных мембран, что влечет нарушение диффузии кислорода в плаценте вследствие увеличения синтеза коллагена IV типа [20].

У беременных с сахарным диабетом 1 типа выявлены нарушения строения ворсинчатого дерева, в виде отека стромы ворсин, преобладание процессов разветвленного ангиогенеза и, соответственно, повышение уровня экспрессии VEGF и его рецепторов в терминальных и стволовых ворсинах плаценты. При этом степень выраженности процессов ангиогенеза зависит от уровня гипергликемии [20–21].

Одним из патогенетических звеньев развития дисфункции эндотелия плацентарных сосудов является активация факторов воспаления, прежде всего провоспалительных цитокинов [9–13].

РОЛЬ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ГЕНЕЗЕ ПЛАЦЕНТАРНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

У беременных с прегестационным сахарным диабетом, повреждающим фактором эмбриоплацентарного комплекса является гипергликемия, которая изменяет функцию иммунокомпетентных клеток, прежде всего через действия провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, негативное влияние которых достаточно изучено [9–11].

Особенно важную роль в процессе гестации имеют такие процессы, как имплантация и плацентация, в большей степени зависимые от цитокинового баланса [12, 13]. Различные популяции клеток трофобласта производят целый ряд цитокинов, таких как интерлейкины (IL 1), TNF- α (tumor necrosis factor, фактор некроза опухоли) [12, 13]. Известно, что TNF- α , с одной стороны, снижает активность инсулиновых рецепторов [21], с другой – способен нарушать рост

и развитие трофобласта, инвазию цитотрофобласта в стенку спиральных артериол и препятствовать ремоделированию маточных сосудов [22], что влияет на формирование плацентарных нарушений у женщин с сахарным диабетом.

Установлено, что IL-6, TNF- α значительно повышены у людей с сахарным диабетом 1 и 2 типов и положительно коррелировали с глюкозой венозной плазмы натощак, инсулином [11]. Именно поэтому интересно проследить влияние провоспалительных цитокинов на развитие плацентарной недостаточности и, как следствие, ее клинических проявлений у женщин с сахарным диабетом, которые, с одной стороны, изначально повышены у лиц с сахарным диабетом [10], с другой – доказана их роль в нарушении процессов гестации [9–11].

При плацентарной недостаточности установлены более высокие показатели провоспалительных цитокинов и сосудисто-эндотелиальных факторов [7, 8]. Установлено, что развитие хронической плацентарной недостаточности ассоциируется с более высоким уровнем IL-1 β и IL-1ra, усилением митогениндуцированного синтеза клетками крови IFN γ в ранние сроки гестации [11]. В настоящее время показано, что регулируемыми цитокинами для С-реактивного белка (СРБ) являются TNF- α и IL 6, которые повышены у женщин с сахарным диабетом и являются характерными биологическими маркерами воспаления [13].

Интересным является исследование, в котором авторы изучили продукцию цитокинов плацентой при беременности у женщин с сахарным диабетом 1 типа [19]. Показано, что изменения плацентарных цитокинов касаются IL-1 β , который был увеличен на 78,0%, при этом концентрация в крови TNF- α и ТФР- β в 3,0 и 2,5 раза превышали нормативные значения [23]. Высокий уровень вышеуказанных цитокинов, по сравнению с физиологической беременностью, способствуют формированию эндотелиальной дисфункции плацентарных сосудов за счет формирования субклинического воспаления, и приводит к нарушению процессов васкулогенеза и ангиогенеза [11–13, 23]. Все вышеуказанные факторы запускают механизм формирования плацентарной недостаточности, как следствие – осложнений беременности, перинатальной заболеваемости и смертности.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ГЕСТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Дезадаптационные гестационные перестройки, в основе которых лежат сосудистые изменения в плаценте, у женщин с сахарным диабетом являются следствием высокого уровня глюкозы и гиперинсулинемии в крови [8], приводя к осложненному течению беременности и неблагоприятным перинатальным исходам.

Диабетическая фетопатия является одним из проявлений плацентарной недостаточности и может ди-

агностироваться в виде двух различных комплексов анатомо-функциональных нарушений плода и новорожденного. Один симптомокомплекс представлен ассиметричной макросомией плода, гепато- и сплено-мегалией, кардио-мегалией, отеком, нарастающим или впервые выявленным многоводием, другой – задержкой роста плода, уменьшением толщины плаценты, маловодием [5, 24]. Установленным эффектом провоспалительных цитокинов, в частности IL- 1, TNF- α , IL 6, является ингибирование плацентарной 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа, способной осуществлять конверсию активного кортизола в кортизон. В экспериментальной работе показано, что в результате снижения активности фермента, повышается транспорт кортизола к плоду, и как следствие, задержка роста плода, его отдельных органов [25].

Проведенное исследование показало, что при сахарном диабете 1 типа выявлена взаимосвязь между «тяжелыми изменениями кардиотокографии» и повышенным содержанием фактора некроза опухоли [26]. У женщин с сахарным диабетом показатель перинатальной смертности очень высокий. Так при диабете 1 типа составляет 202%, 2 типа – 47%, ранняя неонатальная смертность в 3–4 раза выше, чем в популяции [4].

Именно дисбаланс цитокинов, ряда биологически активных веществ, определяет развитие гестационных осложнений и нарушает иммунологическую толерантность в системе мать – плацента – плод [12].

Одним из ранних осложнений беременности у женщин с сахарным диабетом является высокая частота самопроизвольного прерывания беременности в первом триместре [27, 28]. Основным механизмом самопроизвольного прерывания беременности у женщин с прегестационным сахарным диабетом является нарушение васкуляризации плодного яйца, недостаточное внедрение трофобласта в материнские сосуды, прежде всего, за счет повышенного уровня провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, TNF α , IL-6 на раннем этапе беременности, высокий уровень которых связан с избыточным уровнем гипергликемии в начале беременности. [29–32]. Избыточная продукция TNF α и ТФР- β , способствует активации некоторых каспаз, системы проапоптотических белков, способствуя потере беременности [33]. Другим взаимосвязанным механизмом ранних репродуктивных потерь у женщин с сахарным диабетом является снижение эндогенного прогестерона [31].

Одним из наиболее частых осложнений беременности у женщин с сахарным диабетом являются преждевременные роды, частота которых составляет 30–40% [34]. Повышенная продукция фактора некроза опухоли может способствовать преждевременному разрыву плодных оболочек, включая механизмы апоптоза, повышая секрецию простагландина E2, способствуя избыточному переходу оксида азота в ткань миометрия, тем самым инициируя начало преждевременных родов [35]. Установлено, что IL-1 β и IL-6 способ-

ствует увеличению в миометрии рецепторов окситоцина [36].

Частота преэклампсии у женщин с сахарным диабетом 1 типа составляет 18–24%, при СД 2 типа 16,9–34% [37]. Исходно, существующая васкулопатия, характерная для сахарного диабета, особенно длительно текущего, является фактором риска развития преэклампсии у данной категории женщин [38, 39]. Проведенное проспективное исследование показало высокую концентрацию маркеров «воспаления», таких как С-реактивный белок и цитокинов (IL 1, IL 10) у женщин с сахарным диабетом 1 типа, у которых впоследствии выявлена преэклампсия [39, 40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин с прегестационным сахарным диабетом, изначально, формирование плаценты происходит в условиях выраженной гипергликемии на фоне исходно существующего поражения сосудов, в том числе и матки. Гипергликемия при данной патологии закономерно ведет к повышенной продукции провоспалительных цитокинов, факторов роста, нарушая формирование системы «мать – плацента – плод». Наличие субклинического воспаления, дисбаланс цитокинов и сосудистых факторов роста в микроокружении клеток эндотелия с ранних сроков гестации [40] приводит к формированию плацентарных нарушений у женщин с сахарным диабетом, реализация которых в виде акушерских и перинатальных осложнений очевидна.

В случае развития самопроизвольного прерывания беременности, тяжелой плацентарной недостаточности, преэклампсии, единственной тактикой, в виду отсутствия эффективных методов коррекции данных акушерских осложнений, является прерывание беременности или досрочное родоразрешение в интересах матери или плода. Именно поэтому, у данной категории женщин с клинически значимой экстрагенитальной патологией во время беременности, важно своевременно проводить профилактические мероприятия, прежде всего, начиная с раннего выявления возможных осложнений гестации.

Одним из возможных путей является изучение содержания ряда биологических маркеров, прежде всего, таких как провоспалительные цитокины (IL-1, TNF α , IL-6); СРБ, при тех или иных осложнениях беременности у женщин с сахарным диабетом.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Khawandanah J. Double or hybrid diabetes: a systematic review on disease prevalence, characteristics and risk factors. *NutrDiabetes*. 2019; 9 (1): 33-35. doi: 10.1038/s41387-019-0101-1
2. Дедова И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Эндокринологический научный центр*. 2019; 22 (9). doi: 10.14341/DM22151
3. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Moffett C, Enos G, Infante AM. Childhood predictors of young-onset type 2 diabetes. *Diabetes*. 2007; 56 (12): 2964-2972. doi: 10.2337/db06-1639
4. Харитонов Л.А., Папышева О.В., Катайш Г.А., Юдина Т.М., Богомаз Д.С. Состояние здоровья детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 63 (3): 26–31. doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-26-31
5. Рожкова О.В., Брусенцов И.Г. Возможности ультразвуковой диагностики диабетической фетопатии при гестационном сахарном диабете. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2020; 1 (80): 32-37. doi: 10.24411/2686-7338-2020-10006
6. Leiva A, Pardo F, Ramírez MA, Farías M, Casanello P, Sobrevia L. Fetoplacental Vascular Endothelial Dysfunction as an Early Phenomenon in the Programming of Human Adult Diseases in Subjects Born from gestational diabetes mellitus or obesity in pregnancy. *Gestational Diabetes Mellitus or Obesity in Pregnancy*. 2011; 2011: 349286. doi: 10.1155/2011/349286
7. Комилова М.С., Пахомова Ж.Е. Значение эндотелия в развитии осложнений гестационного периода. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015; 15 (1): 18–23. doi: 10.17116/rosakush201515118–23
8. Радзинский В.Е., Палиева Н.В., Боташева Т.Л., Железнякова Е.В. Влияние эндотелий-опосредованных факторов на формирование акушерской патологии при метаболических нарушениях. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 5: 30-32.
9. Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А., Шарыпова М.А. Патогенетическое обоснование диагностики и догестационной профилактики эмбриоплацентарной дисфункции. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012; 11 (1): 5-10
10. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложненной беременности. *Акушерство и гинекология*. 2012; 1: 128-136
11. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Роль нарушений продукции цитокинов в генезе плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь. *Медицинская иммунология*. 2014; 16 (6): 539–550. doi: 10.15789/1563-0625-2014-6-539-550
12. Айламазян Э.К., Степанова О.И., Сельков С.А., Соколов Д.И. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта: «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели. *Вестник РАМН*. 2013; 68 (11): 12–21. doi.org/10.15690/vramn.v68i11.837
13. Боташева Т.Л., Радзинский В.Е., Хлопонина А.В., Васильева В.В., Заводнов О.П., Железнякова Е.В., и др. Пол плода в экспрессии ангиогенных факторов и поддержании цитокинового баланса в материнском организме при физиологической беременности и плацентарной недостаточности. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019; 14 (2): 325-329. doi.org/10.14300/mnnc. 2019.14079
14. Соколов Д.И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2007; LVI (3): 129-133

15. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod.* 2003; 69 (1): 1–7. doi: 10.1095/biolreprod.102.014977
16. Poulaki V, Qin WY, Jousen AM, Hurlbut P, Wiegand SJ, Rudge Jet al. Acute intensive insulin therapy exacerbates diabetic blood-retinal barrier breakdown via hypoxia-inducible factor-1 alpha and VEGF. *J. Clin. Invest.* 2002; 109 (6): 805–815. doi: 10.1172/JCI13776
17. Беловоденко М.А., Зенкова Е.В. Влияние гипергликемии на плод при гестационном и манифестном сахарном диабете типа 2. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2018; 2: 34–42
18. Gozhenko AI, Kuznetsova HS, Kuznetsova KS, Kuznetsova OM, Byts TM, Zuk W. Morpho-functional basis of endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Journal of Education, Health and Sport.* 2017; 7 (6): 516–524
19. Щеголев А.И., Дубова Е.А., Павлов К.А., Есаян Р.М., Шестакова М.В., Сухих Г.Т. Сравнительная иммуногистохимическая оценка фактора роста эндотелия сосудов и его рецепторов в ворсинках плаценты при гестационном и сахарном диабете 1-го типа. *Архив патологии.* 2013; 75 (5): 13–18
20. Аржанова О.Н., Капустин Р.В., Полякова В.О. Экспрессия сосудистотропных сигнальных молекул в ткани плацент при гестационном сахарном диабете. *Молекулярная медицина.* 2012; 5: 45–49
21. Vargas R, Repke JT, Ural SH. Type 1 Diabetes Mellitus and Pregnancy. *Reviews in obstetrics and gynecology.* 2010; 3 (3): 92–100
22. Haider S, Knöfler M. Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium. *Placenta.* 2009; 30 (2): 111–123. doi: 10.1016/j.placenta.2008.10.012
23. Крукиер И.И., Авруцкая В.В., Смолянинов Г.В., Григорянц А.А., Ерджанян Л.Л., Дегтярева А.С., и др. Динамика цитокинов в сыворотке крови и плаценте у беременных с сахарным диабетом. *Таврический медико-биологический вестник.* 2017; 20 (2–2): 63–67
24. Лысенко С.Н., Чечнева М.А., Петрухин В.А., Бурмукулова Ф.Ф., Ермакова Л.Б. Ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2016; 15 (3): 23–30. doi: 10.17116/rosakush201616323–30
25. Rehfeldt C, Lang IS, Gors S. Limited and excess dietary protein during gestation affects growth and composition-al traits in gilts and impairs offspring fetal growth. *J Animal Sci,* 2011, 89 (2): 329–341. doi: 10.2527/jas.2010–2970
26. Крукиер И.И., Григорянц А.А., Авруцкая В.В., Олина А.А., Левкович М.А., Рожков А.В., и др. Прогностическая роль цитокинов и окситоцина в выборе тактики родоразрешения у женщин с сахарным диабетом. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2019; 19 (5): 7–12. doi.org/10.17116/rosakush2019190517
27. Гурьева В.М., Бурмукулова Ф.Ф., Будыкина Т.С., Морохотова Л.С., Буйвало Т.А. Осложнения беременности у женщин с сахарным диабетом и возможности их коррекции. *Альманах клинической медицины.* 2015; (37): 24–31. doi.org/10.18786/2072-0505-2015-37-24-31
28. Whitworth KW, Baird DD, Stene LC, Skjaerven R, Longnecker MP. Fecundability among women with type 1 and type 2 diabetes in the USA. *Diabetologia.* 2011; 54 (3): 516–522. doi: 10.1007/s00125-010-2003-6
29. Шишев С.В. Молекулярные механизмы гормонального и гормонально-цитокинного контроля иммунной толерантности при беременности. *Биологические мембраны.* 2014; 31 (5): 303–322. doi: 10.7868/S0233475514050089
30. International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition 2019. Доступно на: <https://www.diabetesatlas.org/en/>. [Дата доступа: 01.09.2020]
31. Wahabi HA, Alzeidan RA, Esmaeil SA. Pre-pregnancy care for women with pre-gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2012; 12: 792. doi: 10.1186/1471-2458-12-792
32. Гордеева Л.А., Оскорбина О.С., Воронина Е.Н., Соколова Е.А., Шаталина И.В., Оленникова Р.В., и др. Ассоциации полиморфизма генов цитокинов с невынашиванием беременности. *Медицинская иммунология.* 2017; 19 (5): 585–596. doi.org/10.15789/1563-0625-2017-5 – 585–596
33. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care.* 2019; 42 (8): 1593–1603. doi.org/10.2337/dci19–0028
34. Капустин Р.В., Алексеенкова Е.Н., Аржанова О.Н., и др. Преждевременные роды у женщин с сахарным диабетом. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2020; 69 (1): 17–26. doi.org/10.17816/JOWD69117–26
35. Modzelewska B, Kleszczewski T, Kostrzewska A. The effect of the release of exogenous nitric oxide on the responses of the pregnant human myometrium to oxytocin. *Dev Period Med.* 2018; 22 (4): 301–307
36. Saito S. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *M J. Reprod. Immunol.* 2000; 47: 87–103. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00852.x.
37. Морохотова Л.С., Сидорова АА, Гурьева ВМ, Бурмукулова Ф.Ф. Гипертензивные осложнения у беременных с сахарным диабетом. *Сборник тезисов. VI Всероссийский конгресс эндокринологов.* 2012; 156. Доступно на сайте: <https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/PDF%20%28news%29/tezis%28%29.pdf>. [Дата доступа: 01.09.2020]
38. Gutaj P, Zawiejska A, Mantaj U, Wender-Ożegowska E. Determinants of preeclampsia in women with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 2017; 54 (12): 1115–1121. doi: 10.1007/s00592-017-1053-3
39. Odegaard JI1, Chawla A. Connecting type 1 and type 2 diabetes through innate immunity. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2 (3): 77–79
40. Marques-Vidal P, Bastardot F, von Känel R, Paccaud F, Preisig M, Waeber G, Vollenweider. Association between circulating cytokine levels, diabetes and insulin resistance in a population-based sample (CoLaus study). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013; 78 (2): 232–41. doi: 10.1111/j.1365–2265.2012.04384.x

REFERENCES

1. Khawandanah J. Khawandanah J Double or Hybrid Diabetes: A Systematic Review on Disease Prevalence, Characteristics and Risk Factors. *Nutr Diabetes.* 2019; 9 (1): 33–35. doi:10.1038/s41387-019-0101-1
2. Dedova II, Shestakova MV, Mayorov AYU. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 2019; 9. doi: 10.14341/DM22151. (In Russ.)
3. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Moffett C, Enos G, Infante AM. Childhood predictors of young-onset type 2 diabetes. *Diabetes.* 2007; 56 (12): 2964–2972. doi: 10.2337/db06–1639
4. Haritonova LA, Papyshcheva OV, Katajsh GA, Judina TM, Bogomaz DS. The health status of children born to mothers with diabetes. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2018; 63 (3): 26–31. (In Russ.). doi.org/10.21508/1027–4065 – 2018-63-3-26-31

5. Rozhkova OV, Brusentsov IG. Vozmozhnosti ultrazvukovoy diagnostiki diabeticheskoy fetopatii pri gestatsionnom saharanom diabete. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2020; 1 (80):32–37. doi: 10.24411/2686-7338-2020-10006. (In Russ.)
6. Leiva A, Pardo F, Ramírez MA, Farías M, Casanello P, Sobrevia L. Fetoplacental Vascular Endothelial Dysfunction as an Early Phenomenon in the Programming of Human Adult Diseases in Subjects Born from gestational diabetes mellitus or obesity in pregnancy. *Gestational Diabetes Mellitus or Obesity in Pregnancy*. 2011; 2011: 349286. doi: 10.1155/2011/349286
7. Komilova MS, Pahomova ZhE. Significance of the endothelium in the development of gestational complications Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2015;15 (1): 18–23. doi:10.17116/rosakush201515118–23. (In Russ.)
8. Radzinsky VE, Palieva NV, Botasheva TL, Zheleznyakova EV. Effect of endothelium-mediated factors on the formation of obstetric pathology in case of metabolic disorders. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – Modern problems of science and education*. 2016; 5: 30–32. (In Russ.)
9. Strizhakov AN, Tezikov YuV, Lipatov IS, Agarkova IA, Sharypova MA. Pathogenetic rationale for diagnosing and pregestational prevention of embryoplacental dysfunction. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2012; 11 (1): 5–10. (In Russ.)
10. Sukhikh GT, Van»ko LV. Immune factors in the etiology and pathogenesis of complications of pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya. Obstetrics and Gynecology*. 2012; 1: 128–136. (In Russ.)
11. Gazieva IA, Chistyakova GN, Remizova II. Role of cytokine production disorders in genesis of placental insufficiency and early reproductive losses. *Medical Immunology*. 2014; 16 (6): 539–550. doi: 10.15789/1563-0625-2014-6-539-550 (In Russ.)
12. Ailamazyan EK, Stepanova OI, Selkov SA, Sokolov DI. Cells of the mother's immune system A Trophoblast cells: constructive cooperation for the sake of achieving the result of co-administration. *Vestnik Rossijskoj akademii meditsinskikh nauk*. 2013; 68 (11):12–21. doi.org/10.15690/vramn.v68i11.837. (In Russ.)
13. Botasheva TL, Radzinsky VE, Khloponina AV, Vasil'eva VV, Zavodnov OP, Zheleznyakova EV. et. al. Role of fetus sex in expression of angiogenic factors and supporting of cytokine balance in maternal organism in physiological pregnancy and in placental insufficiency. *Medical news of North Caucasus*. 2019; 14 (2):325–329. doi.org/10.14300/mnnc. 2019.14079 (In Russ.)
14. Sokolov DI. Vasculogenesis and angiogenesis in the development of the placenta. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2007; LVI (3):129–133. (In Russ)
15. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod*. 2003; 69 (1): 1–7. doi: 10.1095/biolreprod. 102.014977
16. Poulaki V, Qin WY, Jousen AM, Hurlbut P, Wiegand SJ, Rudge J. et al. Acute intensive insulin therapy exacerbates diabetic blood-retinal barrier breakdown via hypoxia-inducible factor-1 alpha and VEGF. *J. Clin. Invest*. 2002; 109 (6): 805–815. doi: 10.1172/JCI13776
17. Belovodenko MA, Zenkova EV. Hyperglycemia effect on fetus in gestational and manifest type 2 diabetes mellitus. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018; 2: 34–42. (In Russ)
18. Gozhenko AI, Kuznetsova HS, Kuznetsova KS, Kuznetsova OM, Byts TM, Zuk W. Morpho-functional basis of endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7 (6): 516–524
19. Schegolev AI, Dubova EA, Pavlov KA, Esayan RM, Shestakova MV, Sukhikh GT. Comparative immunohistochemical assessment of vascular endothelial growth factor and its receptors in the villi of the placenta in case of gestational and type 1 diabetes mellitus. *Arhiv patologii*. 2013; 75 (5): 13–18. (In Russ)
20. Arzhanova ON, Kapustin RV, Polyakova VO. Expression of vasotropic signaling molecules in placental tissue in gestational diabetes mellitus. *Molekuljarnaja medicina*. 2012; 5: 45–49. (In Russ)
21. Vargas R, Repke JT, Ural SH. Type 1 Diabetes Mellitus and Pregnancy. *Reviews in obstetrics and gynecology*. 2010; 3 (3): 92–100
22. Haider S, Knöfler M. Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium. *Placenta*. 2009; 30 (2):111–123. doi: 10.1016/j.placenta. 2008.10.012
23. Krukier II, Avrutskaya VV, Narezhnaya EV, Degtyareva AS, Kravchenko LV, Nikashina AA. Breach of production proteinogenic amino acids, angiogenic growth factors and their value in perinatal damage of central nervous system in newborn. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2017; 20 (2-2): 63–67. (In Russ.)
24. Lysenko SN, Chechneva MA, Petrukhin VA, Burumkulova FF, Ermakova LB. Ultrasound diagnosis of diabetic fetopathy. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2016; 15 (3): 23–30. doi: 10.17116/rosakush201616323–30 (In Russ)
25. Rehfeldt C, Lang IS, Gors S et al. Limited and excess dietary protein during gestation affects growth and compositional traits in gilts and impairs offspring fetal growth. *J Animal Sci*. 2011, 89 (2): 329–341. doi: 10.2527/jas. 2010–2970
26. Krukier II, Grigoryants AA, Avrutskaya VV, Olina AA, Levkovich MA, et al. The prognostic role of cytokines and oxytocin in the choice of delivery tactics in women with diabetes. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2019; 19 (5): 7–12. doi.org/ 10.17116/rosakush2019190517. (In Russ)
27. Guriyeva VM, Burumkulova FF, Budykina TS, Morokhotova LS, Buivalo TA. Complications of pregnancy in women with diabetes mellitus and possibilities of their correction. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015; (37):24–31. doi.org/10.18786/2072-0505-2015-37-24-31 (In Russ.)
28. Whitworth KW, Baird DD, Stene LC, Skjaerven R, Longnecker MP. Fecundability among women with type 1 and type 2 diabetes in the USA. *Diabetologia*. 2011; 54 (3): 516–522. doi: 10.1007/s00125-010-2003-6
29. Shirshov SV. Molecular Mechanisms of Hormonal and Hormonal cytokine Control of Immune Tolerance in Pregnancy. *Biological membranes*. 2014; 31 (5): 303–322. doi: 10.7868/S0233475514050089. (In Russ)
30. International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition 2019. Доступно на: <https://www.diabetesatlas.org/en/>. [Дата доступа: 01.09.2020]
31. Wahabi HA, Alzeidan RA, Esmaeil SA. Pre-pregnancy care for women with pregestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2012;12:792. doi: 10.1186/1471-2458-12-792
32. Gordeeva LA, Oskorbina OS, Voronina EN, Sokolova EA, Shatalina IV, Olennikova RV, et al. Association between cytokine gene polymorphisms and recurrent miscarriage. *Medical Immunology*. 2017;19 (5):585–596. doi.org/10.15789/1563-0625-2017-5-585-596. (In Russ)
33. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation:

recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019; 42 (8): 1593–1603. doi.org/10.2337/dci19-0028

34. Kapustin RV, Alekseenkova EN, Arzhanova ON, et al. Preterm delivery in women with diabetes mellitus. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2020; 69 (1): 17–26. doi.org/10.17816/JOWD69117-26. (In Russ)

35. Modzelewska B, Kleszczewski T, Kostrzewska A. The effect of the release of exogenous nitric oxide on the responses of the pregnant human myometrium to oxytocin. *Dev Period Med*. 2018; 22:4:301–307

36. Saito S.J. *Reprod. Immunol.* 2000;47: 87–103

37. Morokhotova LS, Sidorova AA, Guryev VM, Burumkulova FF. Hypertensive complications in pregnant women with diabetes. *Abstract. VI All-Russian Congress of Endocrinologists; Moscow, May 27–31; 2012: 156* Доступно на сайте:

<https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/PDF%20%28news%29/tezis%282%29.pdf>. [Дата доступа: 01.09.2020] (In Russ)

38. Gutaj P, Zawiejska A, Mantaj U, Wender-Ożegowska E. Determinants of preeclampsia in women with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 2017; 54 (12):1115–1121. doi: 10.1007/s00592-017-1053-3

39. Odegaard JI, Chawla A. Connecting type 1 and type 2 diabetes through innate immunity. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2 (3):77–79

40. Marques-Vidal P, Bastardot F, von Känel R, Paccaud F, Preisig M, Waeber G, Vollenweider. Association between circulating cytokine levels, diabetes and insulin resistance in a population-based sample (CoLaus study). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013; 78 (2):232-241. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04384.x

Сведения об авторах

Дударева Юлия Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; Адрес: 656038, г. Барнаул, пр. Ленина 40; e-mail: iuliadudareva@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0002-9233-7545>

Сероштанова Дарья Николаевна – врач акушер-гинеколог КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр»; Адрес: Алтайский край, г. Барнаул, ул. Фомина, 154; e-mail: follycat@rambler.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5559-2312>

Information about the authors

Yulia. A. Dudareva – Dr.Sc. (Med), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Address: Barnaul, Lenin Ave. 40; e-mail: iuliadudareva@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0002-9233-7545>

Daria N. Seroshtanova – obstetrician-gynecologist, Altai Regional Clinical Perinatal Center; Address: 656038, Altai territory, Barnaul, Fomin, str, 154; e-mail: follycat@rambler.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5559-2312>