

References/Література

1. Stanojic M, Abdullahi A, Rehou S, Parousis A, Jeschke MG. Pathophysiological response to burn injury in adults. *Ann. Surg.* 2018;267:576–584. doi: 10.1097/SLA.0000000000002097. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. World Health Organization. Burns. WHO <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/burns> (WHO, 2018).
3. Sood RF, et al. Early leukocyte gene expression associated with age, burn size, and inhalation injury in severely burned adults. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2016;80:250–257. doi: 10.1097/TA.0000000000000905. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Bordoni B., Zanier E. Skin, fascias, and scars: symptoms and systemic connections. *Journal of Multidisciplinary Healthcare.* 2014. 7. P. 11–24. DOI <https://doi.org/10.2147/JMDH.S52870>
5. Harashchuk MI, Stepchenko LM, Spitsina TL, Goryaniy VR. Metabolism state in laboratory rats when using amaranth oil and Humilid. *Theoret Appl Veterinar Med.* 2021; 9(1): 30–4
6. Чулак О.Л., Насибуллин Б.А., Чулак Л.Д. Влияние масла амаранта на структурно-функциональные изменения и фибринолитическую активность ожоговой раны. *Вісник морської медицини.* 2020; 3 (88): 98–102. doi: <http://doi.org/10.5281/zenodo.4127132>
7. Чулак Ю. Л., Чулак О. Л. Корежуючий вплив олії амаранту на структурні прояви загоєння опікової травми. *Вісник морської медицини.* 2024; 2 (103): 135–141.
8. Чулак О. Л., Gozhenko A I., Чулак Ю. Л., Чулак Л. Д., Badiuk N. S. Morphology of thermal burn injury under the use of amaranth oil (Amaranthus). *PharmacologyOnline; Archives.* 2021. vol.1. P. 1-5.
9. Чулак О. Л., Gozhenko A I., Чулак Ю. Л., Чулак Л. Д., Shuturminsky V. G., Tatarina O. V., Zverkhanovsky O. A., Badiuk N. S. Amaranthus and its therapeutic uses. *PharmacologyOnline; Archives.* 2021. vol. 3. P. 1231-1235.

Вперше надійшла до редакції 11.10.2024 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 618.3-06: 616.379-008.64]-056.257-008.9-078

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14544443>

БИОМАРКЕРНИЙ ПОТЕНЦІАЛ АДІПОКИНІВ ПРИ ФОРМУВАННІ ДЕВІАНТНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО ПРОФІЛЮ У ВАГІТНИХ З ГЕСТАЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ОЖИРІННЯМ

Железняков^{1,2} О.Ю.

¹ КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», м. Харків, Україна

² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна
e-mail: oy.zhelezniakov@knmu.edu.ua

THE POTENTIAL OF ADIPOKINES AS BIOMARKERS FOR THE DEVELOPMENT OF A DEVIANT METABOLIC PROFILE IN PREGNANT WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES AND OBESITY

Zhelezniakov^{1,2} O. Yu.

Municipal non-profit enterprise of the Kharkiv Regional Council «Regional Clinical Hospital», Kharkiv, Ukraine;

² Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine.
e-mail: oy.zhelezniakov@knmu.edu.ua

Summary / Резюме

The association of gestational diabetes mellitus with perinatal complications and long-term risks of metabolic and cardiovascular diseases against the background of a trend of rapid increase in global prevalence is a serious cause for concern. Therefore, an urgent issue that needs to be addressed is the determination of the diagnostic potential and pathophysiological role of leptin and adiponectin in the formation of metabolic disorders in women with gestational diabetes mellitus (GDM) and obesity. The study included 125 pregnant women at 28-34 weeks of gestation. Three clinical groups were formed: Group I - 33 pregnant women with obesity, Group II - 32 pregnant women with GDM, Group III - 37 pregnant women with a combined course of GDM and obesity. To obtain reference results, a control group was formed, which included 23 practically healthy pregnant women at the appropriate gestational age. The authors determined that the comorbid course of GDM and obesity is associated with an imbalance of adipokine homeostasis, which is manifested by a significantly more pronounced expression of leptin with simultaneous suppression of adiponectin production when compared with the indicators of women with an isolated course of pathologies. Changes in adipokine status in pregnant women with comorbid pathology are associated with statistically more profound deviations of the lipid and carbohydrate profile and progression of insulin resistance, which allows us to consider leptin and adiponectin as diagnostic biomarkers of the progression of metabolic disorders in pregnant women with GDM and obesity.

Keywords: *obesity, gestational diabetes, insulin resistance, leptin, adiponectin*

Зв'язок гестаційного цукрового діабету з перинатальними ускладненнями та довгостроковими ризиками метаболічних та серцево-судинних захворювань на тлі тренду стрімкого підвищення глобальної поширеності є серйозною причиною для занепокоєння. Тому актуальним питанням, що потребує вирішення є визначення діагностичного потенціалу та патофізіологічної ролі лептину та адипонектину у формуванні метаболічних порушень у жінок із гестаційним цукровим діабетом та ожирінням. До дослідження було долучено 125 вагітних жінок, у терміні гестації 28-34 тижні. Були сформовані три клінічні групи: I група — 33 вагітні з ожирінням, II група — 32 вагітні з ГЦД, III група — 37 вагітних з поєднаним перебігом ГЦД та ожиріння. Для отримання референтних результатів була сформована контрольна група, до якої увійшли 23 практично здорові вагітні, у відповідному гестаційному терміні. Авторами було визначено, що коморбідний перебіг ГЦД та ожиріння асоціюється з дисбалансом адипокінового гомеостазу, що проявляється достовірно більш виразною експресією лептину з одночасним пригніченням продукції адипонектину при порівнянні з показниками жінок з ізольованим перебігом патологій. Зміни адипокінового статусу у вагітних з коморбідною патологією асоціюється зі статистично більш глибокими девіаціями ліпідного і вуглеводного профілю та прогресуванням інсулінорезистентності, що дозволяє розглядати лептин та адипонектин у якості діагностичних біомаркерів прогресування метаболічних порушень у вагітних з ГЦД та ожирінням.

Ключові слова: *ожиріння, гестаційний цукровий діабет, інсулінорезистентність, лептин, адипонектин*

Гестаційний цукровий діабет (ГЦД) є найпоширенішим метаболічним ускладненням вагітності, його інцидентність у світі коливається від 1 % до понад 30 % та асоційована із зростанням поширеності ожиріння у матерів [1, 2]. Зв'язок

ГЦД з перинатальними ускладненнями та довгостроковими ризиками метаболічних та серцево-судинних захворювань на тлі тренду стрімкого підвищення глобальної поширеності є серйозною причиною для занепокоєння [3, 4].

Однією з детермінант «репродуктивного успіху» є адаптивні метаболічні зміни у організмі матері під час вагітності. Провідну роль при цьому відіграє прогресуюче, тимчасове підвищення резистентності до інсуліну, яке досягає піку в третьому триместрі вагітності, коли енергетичні потреби плода є найвищими. Основними ефектами інсулінорезистентності під час вагітності є стимуляція глюконеогенезу у печінці, посилення ліполізу у жировій тканині та зменшення споживання глюкози скелетними м'язами та жировою тканиною [5]. Результатом цих процесів є розщеплювання жирів для забезпечення енергетичних потреб матері, тоді як глюкоза сприяє розвитку плода. Тобто материнська інсулінорезистентність призводить до більшого використання жирів, ніж вуглеводів для отримання енергії матір'ю і зберігає вуглеводи для плоду. Таким чином, розвиток інсулінорезистентності служить фізіологічною адаптацією для адекватного забезпечення вуглеводами швидко зростаючого плоду [6].

Патолофізіологічні механізми реалізації інсулінорезистентності у вагітних до кінця не вивчені, але вважається, що значну роль відіграють гормональні девіації, які формуються за участі різних тканин, включаючи жирову тканину, плаценту та яєчники [7].

Біла жирова тканина, як відомо, є найбільшою ендокринною залозою нашого організму, яка відповідає за синтез та секрецію групи розчинних медіаторів — адипокінів, які представлені білковими гормонами і цитокінами, що продукуються адипоцитами, фібробластами, імунними та судинними клітинами. Адипокіни регулюють локальну та системну метаболічну активність організму шляхом участі в вуглеводному та ліпідному обміні, чутливості до інсуліну, апетиті, імунній відповіді та запалення [8].

Серед адипоцитокінів лептин вважається потенційним медіатором інсулінорезистентності під час вагітності. Він є білковим гормоном, який виробляється білою жировою тканиною, плацентою та

іншими тканинами, є регулятором маси тіла та метаболізму на центральному рівні, володіє імуномодуючими властивостями та забезпечує репродуктивну функцію на рівні імплантації та ембріонального розвитку [9]. Незважаючи на той факт, що лептин добре відомий як гормон ситості, він також є цитокіном, який, з одного боку, сприяє формуванню інсулінорезистентності, а з іншого — пригнічує фосфорилування котранспортера глюкози типу 2 та, тим самим, порушує транспорт глюкози в тканинах, підвищуючи резистентність до інсуліну.

Адипонектин — протизапальний адипокін — відіграє ключову роль у гестаційній метаболічній адаптації та регулюванні гомеостазу під час вагітності [10]. Відомо, що під час вагітності жирова тканина є основним джерелом циркулюючого адипонектину, а його концентрації знижуються, досягаючи мінімуму в третьому триместрі, коли інсулінорезистентність матері сягає свого піку [11,12]. Пригнічення експресії адипонектину під час вагітності призводить до посилення інсулінорезистентності скелетних м'язів, що асоціюється знизженням засвоєння глюкози, дисфункцією бета-клітин підшлункової залози, гіперглікемією та розвитком ГЦД. У дослідженнях продемонстровано асоціацію низьких концентрацій циркулюючого адипонектину з такими ускладненнями вагітності, як ГЦД, преєклампсія, макросомія плоду, а також майбутній розвиток ожиріння та цукрового діабету 2 типу [13].

На жаль, надмірна вага та ожиріння супроводжуються збільшенням жирової тканини в організмі та, як наслідок, девіантним метаболізмом адипокінів, що, у свою чергу, призводить до значних патолофізіологічних змін під час вагітності. Це пояснюється тим, що надмірна маса тіла сприяє гіпертрофії адипоцитів і локальній гіпоксії з розвитком хронічного запального стану та дисбалансу про- та протизапальних цитокінів, таким чином створюючи стресове середовище, яке впливає на профіль синтезу адипокінів [14].

Існує кілька гіпотез про зв'язок між

надмірною вагою та ожирінням і розвитком акушерських ускладнень, серед яких виділяється патофізіологічний внесок адипокінів, що відкриває нові перспективи у пошуку ранніх біомаркерів метаболічних девіацій і нових терапевтичних мішеней [15].

Таким чином, ідентифікація ранніх прогностичних материнських факторів метаболічно скомпрометованої вагітності є дуже перспективним напрямком. Такі біомаркери можуть стати цінним інструментом раннього виявлення вагітності високого ризику, сприяючи імплементації корекційних заходів та, тим самим, превенції розвитку ускладнень вагітності у матері та дитини.

Мета дослідження: визначити діагностичний потенціал та патофізіологічну роль лептину та адипонектину у формуванні метаболічних порушень у жінок із гестаційним цукровим діабетом та ожирінням.

Матеріали та методи дослідження

ослідження проведено з дотриманням усіх етичних стандартів «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджені Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), «Загальної декларації про біоетику та права людини» (UNESCO, 2005 р.) та національного законодавства. Усі пацієнтки отримали вичерпну інформацію щодо дослідженні та надали інформовану згоду на участь. Дослідження проведено на базі КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», у відділенні патології вагітності.

До дослідження було долучено 125 вагітних жінок, у терміні гестації 28-34 тижні. Були сформовані три клінічні групи: I група — 33 вагітні з ожирінням, II група — 32 вагітні з ГЦД, III група — 37 вагітних з поєднаним перебігом ГЦД та ожиріння. Для отримання референтних результатів була сформована контрольна група, до якої увійшли 23 практично здорові вагітні, у відповідному гестаційному терміні (табл. 1).

Критерії виключення з дослідження:

цукровий діабет I та II типу; багатоплідна вагітність; застосування лікарських засобів, що впливають на метаболізм глюкози (метформін, глюкокортикостероїди, імуносупресанти); захворювання, пов'язані з девіантним метаболізмом глюкози; фізична непрацездатність; психічні розлади; відмова пацієнтки брати участь у дослідженні.

Постановка діагнозу ГЦД проводилася відповідно до рекомендацій Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD, 2021) та Американської діабетичної асоціації (ADA, 2021). Діагноз ожиріння встановлювався згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO, 2015).

Усім пацієнткам визначалися антропометричні показники: вимірювання зросту і маси тіла з наступним розрахунком індексу маси тіла (ІМТ, кг/м²) за формулою Кетле. Визначення градацій ожиріння проводили відповідно до класифікації ВООЗ (1997): ІМТ < 18,5 — дефіцит маси тіла, ІМТ в діапазоні 18,5-24,9 — нормальна маса тіла, ІМТ 25,0-29,9 — надлишкова маса тіла, ІМТ 30,0-34,9 — ожиріння I ступеня, ІМТ 35,0-39,9 — ожиріння II ступеня, ІМТ і 40,0 — ожиріння III ступеня.

Глікемічний профіль оцінювали за рівнями глюкози натще, глікованого гемоглобіну (HbA1c), інсуліну з наступним розрахунком індексу інсулінорезистентності — HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) за стандартною формулою. Визначення глюкози натще проводили стандартним ферментним методом з гексокіназою; рівень HbA1c — імунотурбідиметричним способом; вміст інсуліну — електрохемилюмінесцентним імунотестом ECLIA з набором Elecsys Insulin.

Показники ліпідного профілю — загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали ензіматичним колориметричним методом, холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) — із осадженням

Таблиця 1

Клінічна характеристика обстежених жінок, n (%) або M ± SD

Параметр	Ожиріння (n = 33)	ГЦД (n = 32)	ГЦД та ожиріння (n = 37)	Група контролю (n = 23)	Значущість різниці між групами
Вік вагітної, роки	28,6 ± 1,9	28,9 ± 2,1	34,3 ± 2,4	27,9 ± 1,4	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ < 0,05* p ₁₋₄ > 0,05 p ₂₋₃ < 0,05* p ₂₋₄ > 0,05 p ₃₋₄ < 0,001*
Гестаційний вік, тижні	31,8 ± 2,2	32,1 ± 1,9	30,9 ± 2,1	31,6 ± 1,8	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₁₋₄ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05 p ₂₋₄ > 0,05 p ₃₋₄ > 0,05
ІМТ при рандомізації, кг/м ²	36,3 ± 2,9	28,4 ± 1,2	37,6 ± 3,2	22,7 ± 2,3	p ₁₋₂ < 0,001* p ₁₋₃ > 0,05 p ₁₋₄ < 0,001* p ₂₋₃ < 0,001* p ₂₋₄ < 0,001* p ₃₋₄ < 0,001*
Вагітність, абс. (%)	1	21 (63,6)	19 (59,4)	24 (64,9)	15 (65,2)
	2	8 (24,2)	9 (28,1)	8 (21,6)	5 (21,7)
	≥3	4 (12,2)	4 (12,5)	5 (13,5)	3 (13,1)
Нашадки, абс. (%)	1	10 (30,3)	11 (34,4)	14 (37,8)	6 (26,1)
	≥2	2 (6,1)	1 (3,1)	2 (5,4)	2 (8,7)
Сімейний анамнез діабету, абс. (%)	4 (12,2)	5 (15,6)	14 (37,8)	3 (13,1)	p = 0.997 χ ² = 0.500
Вагітність з негативним результатом анамнезу, абс. (%)	4 (12,2)	5 (15,6)	7 (18,9)	3 (13,1)	p = 0.947 χ ² = 1.664
Курці активні, абс. (%)	2 (6,1)	1 (3,1)	1 (2,7)	0 (0)	p = 0.025* χ ² = 9.389
Курці у минулому, абс. (%)	8 (24,2)	10 (31,3)	10 (27)	5 (21,7)	p = 0.867 χ ² = 0.727
					p = 0.693 χ ² = 1.451
					p = 0.865 χ ² = 0.731

Примітка: *p < 0,05 — різниця статистично значуща між групами
p₁₋₂ — різниця між групою ОЖ та групою ГЦД
p₁₋₃ — різниця між групою ОЖ та групою ГЦД+ОЖ
p₁₋₄ — різниця між групою ОЖ та контрольною групою
p₂₋₃ — різниця між групою ГЦД та групою ГЦД+ОЖ
p₂₋₄ — різниця між групою ГЦД та контрольною групою
p₃₋₄ — різниця між групою ГЦД+ОЖ та контрольною групою

Статистичний аналіз проводили з застосуванням програмного забезпечення Statistica Basic Academic 13 for Windows En, local. Були розраховані наступні описові статистичні параметри: середнє арифметичне значення (M), стандартне відхилення (SD) та 95 % довірчий інтервал; результати наведено у вигляді M ± SD. χ²-критерій Пірсона застосовувався для визначення статистичних відмінностей між кількісними параметрами у різних групах. Відповідність ознак закону нормального розподілу визначали за методикою Шапіро-Уїлка. За умови нормального розподілу ознак порівняння середніх значень змінних проводили параметричними методами — t-критерій Стюдента, при невідповідності нормальному розпо-

форфорновольфрамисловою кислотою у присутності іонів Mg²⁺. Вміст холестерин ліпопротеїдів низької щільності ХС ЛПНЩ визначали шляхом розрахунку за формулою Friedewald W.T. (1972).

Визначення вмісту лептину та адипонектину проводилось методом імуноферментного аналізу з використанням наборів реактивів Human Leptin AssayMax ELISA Kit та Human Adiponectin AssayMax ELISA Kit (AssayPro, США).

ділу використовували непараметричний метод — U-критерій Манна-Уїтні. Відмінності вважали статистично значущими при p < 0,05.

Результати

При визначенні ступенів ожиріння за ІМТ у досліджуваних жінок встановлено, що у групі з ізолюваним ожирінням I-й ступінь діагностовано у 20 (60.6 %) пацієнток, II-й ступінь — у 8 (24.2 %) осіб, III-й ступінь — у 5 (15.2 %) жінок; при ко-

морбідності ожиріння та ГЦД означені показники складала — 10 (27.0 %), 13 (35.1 %) та 14 (37.9 %) відповідно (рис. 1).

Попри відсутність статистично значущих відмінностей між групами за показником ІМТ, при аналізі розподілу ступенів ожиріння виявлено достовірне превалювання I ступеня при ізольованому ожирінні ($p = 0.004$, $s^2 = 8.031$) та переважання III ступеня у групі поєднаної патології ($p = 0.033$, $s^2 = 4.540$). При порівнянні інцидентності II ступеня ожиріння між групами достовірної різниці виявлено не було ($p = 0.321$, $s^2 = 0.986$). Інтегральний аналіз структури ступенів ожиріння по групах виявив статистично достовірний перерозподіл його градацій у бік посилення при коморбідності ожиріння та ГЦД ($p = 0.014$, $s^2 = 8.586$).

Аналізі параметрів вуглеводного та ліпідного профілю виявив достовірні девіації майже за всіма показниками при співставленні з такими у групі контролю, так і між групами (табл. 2).

Девіації вуглеводного обміну закономірно знаходили віддзеркалення при розрахунку індексу НОМА-ІР: при ізольованому ожирінні показник достовірно перевищував у 1,1 ($p < 0,05$) рази такий у групі ГЦД та у 2,5 ($p < 0,001$) рази — у контрольній групі; при коморбідності ГЦД та ожиріння — у 1,2 ($p < 0,001$) та 2,7 ($p < 0,001$) рази відповідно; при співставленні індексу НОМА-ІР при ожиріння та при коморбідній патології показники достовірно різнилися у 1,1 рази ($p < 0,001$).

Переважає більшість параметрів ліпідного профілю обстежених груп мали статистично значущі відмінності у порівнянні з такими групи контролю, за винятком ХС ЛПДНЩ. Зміни ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ у групі ізольованого ГЦД мали лише характер тенденції та не були дос-

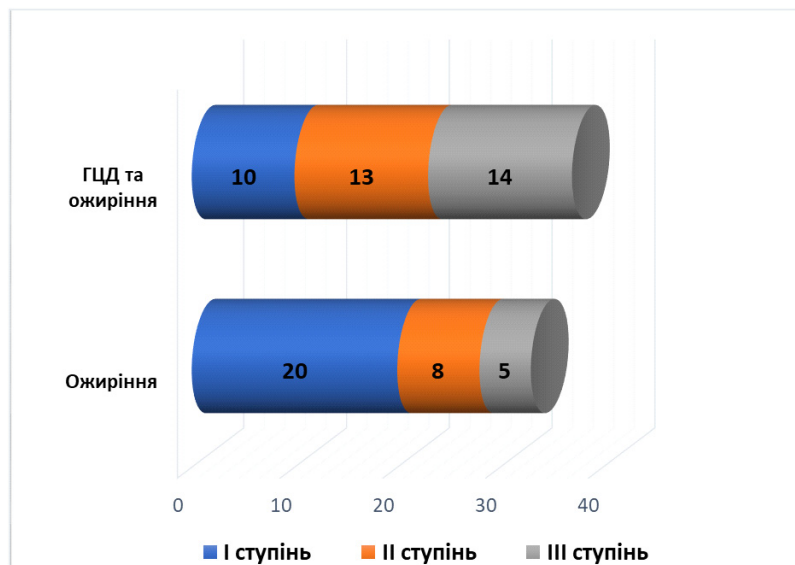


Рис. 1. Структура інцидентності ступенів ожиріння у досліджуваних жінок, n

товірними при порівнянні з контрольними показниками.

Наявність статистично більш виразних девіацій як вуглеводного, так і ліпідного обміну у жінок з коморбідністю свідчить про домінують роль ожиріння у формуванні абераційного метаболічного профілю під час вагітності. Дана теза підтверджувалася при визначенні вмісту гормонів жирової тканини — лептину та адипонектину — достовірні зміни у концентрації яких реєструвалися у жінок всіх досліджуваних груп. При цьому статистично більш виразні зміни спостерігалися при поєднаному перебігу ГЦД та ожиріння (табл. 3).

У групі ізольованого ожиріння були визначені зворотні кореляції рівню адипонектину та ЗХС ($r = -0,73$, $p < 0,05$), ТГ ($r = -0,69$, $p < 0,05$), ІМТ ($r = -0,81$, $p < 0,05$), глюкози ($r = -0,59$, $p < 0,05$), НОМА-ІР ($r = -0,51$, $p < 0,05$), HbA1c ($r = -0,47$, $p < 0,05$), інсулін ($r = -0,56$, $p < 0,05$) та прямі кореляційні зв'язки між концентрацією лептину та ЗХС ($r = 0,65$, $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,74$, $p < 0,05$), ІМТ ($r = 0,84$, $p < 0,05$), глюкози ($r = 0,55$, $p < 0,05$), НОМА-ІР ($r = 0,78$, $p < 0,05$), HbA1c ($r = 0,67$, $p < 0,05$), інсулін ($r = 0,64$, $p < 0,05$).

У вагітних з ГЦД вміст адипонектину негативно корелював з показниками ТГ ($r = -0,49$, $p < 0,05$), ІМТ ($r = -0,73$, $p <$

0,05), глюкози ($r = -0,81, p < 0,05$), НОМА-IR ($r = -0,76, p < 0,05$), HbA1c ($r = -0,78, p < 0,05$), інсулін ($r = -0,72, p < 0,05$); вміст лептину мав прямі кореляційні зв'язки з рівнями ЗХС ($r = 0,69, p < 0,05$), ТГ ($r = 0,68, p < 0,05$), ІМТ ($r = 0,71, p < 0,05$), глюкози ($r = 0,68, p < 0,05$), НОМА-IR ($r = 0,82, p < 0,05$), HbA1c ($r = 0,78, p < 0,05$), інсулін ($r = 0,75, p < 0,05$).

При коморбідному перебігу ГЦД та ожиріння кореляційний аналіз продемонстрував наявність зворотних зв'язків рівнів адипонектину з ЗХС ($r = -0,79, p < 0,05$), ТГ ($r = -0,82, p < 0,05$), ІМТ ($r = -0,85, p < 0,05$), глюкози ($r = -0,76, p < 0,05$), НОМА-IR ($r = -0,81, p < 0,05$), HbA1c ($r = -0,79, p < 0,05$), інсулін ($r = -0,77, p < 0,05$) та прямих кореляційних зв'язків між вмістом лептину та ЗХС ($r = 0,76, p < 0,05$), ТГ ($r = 0,84, p < 0,05$), ІМТ ($r = 0,87, p < 0,05$), глюкози ($r = 0,79, p < 0,05$), НОМА-IR ($r = 0,83, p < 0,05$), HbA1c ($r = 0,75, p < 0,05$), інсулін ($r = 0,75, p < 0,05$). Слід зазначити значне збільшення сили кореляційних зв'язків у вагітних з коморбідною патологією.

Представлене дослідження виявило значну патофізіологічну роль адипокінів — лептину та адипонектину — у формуванні

глюкометаболических порушень у жінок з ГЦД та ожирінням, отримані результати перекликаються з даними інших дослідників. Так, результати когортного дослідження Thagaard I. та співавт., до якого було залучено 2590 вагітних жінок як з нормальною вагою, так і різними ступе-

Таблиця 2

Показники вуглеводного та ліпідного профілю у досліджуваних жінок

Параметр	Ожиріння (n = 33)	ГЦД (n = 32)	ГЦД та ожиріння (n = 37)	Група контролю (n = 23)	Значущість різниці між групами
Глюкоза натще, ммоль/л	5,12 (95 % ДІ 4,83; 5,37)	5,41 (95 % ДІ 5,15; 5,68)	5,79 (95 % ДІ 5,53; 6,12)	4,39 (95 % ДІ 4,17; 4,58)	p ₁₋₂ < 0,001* p ₁₋₃ < 0,001* p ₁₋₄ < 0,001* p ₂₋₃ < 0,001* p ₂₋₄ < 0,001* p ₃₋₄ < 0,001*
Інсулін, мкОД/л	13,49 (95 % ДІ 12,37; 13,42)	12,84 (95 % ДІ 11,21; 14,42)	15,93 (95 % ДІ 14,39; 17,35)	6,12 (95 % ДІ 4,93; 7,27)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ < 0,001* p ₁₋₄ < 0,001* p ₂₋₃ < 0,001* p ₂₋₄ < 0,001* p ₃₋₄ < 0,001*
HbA1c, %	5,03 (95 % ДІ 4,63; 5,37)	5,42 (95 % ДІ 5,05; 5,85)	5,72 (95 % ДІ 5,35; 6,07)	4,48 (95 % ДІ 4,09; 4,85)	p ₁₋₂ < 0,001* p ₁₋₃ < 0,001* p ₁₋₄ < 0,001* p ₂₋₃ < 0,001* p ₂₋₄ < 0,001* p ₃₋₄ < 0,001*
НОМА-IR, ммоль/л*мкОД/мл	2,98 (95 % ДІ 2,55; 3,36)	2,76 (95 % ДІ 2,37; 3,18)	3,27 (95 % ДІ 2,95; 3,56)	1,21 (95 % ДІ 0,82; 1,56)	p ₁₋₂ < 0,05* p ₁₋₃ < 0,001* p ₁₋₄ < 0,001* p ₂₋₃ < 0,001* p ₂₋₄ < 0,001* p ₃₋₄ < 0,001*
Загальний холестерин, ммоль/л	5,11 (95 % ДІ 4,91; 5,21)	4,92 (95 % ДІ 4,84; 5,03)	5,29 (95 % ДІ 5,15; 5,41)	4,68 (95 % ДІ 4,36; 4,94)	p ₁₋₂ < 0,001* p ₁₋₃ < 0,001* p ₁₋₄ < 0,001* p ₂₋₃ < 0,001* p ₂₋₄ < 0,001* p ₃₋₄ < 0,001*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,48 (95 % ДІ 2,28; 2,71)	2,34 (95 % ДІ 2,07; 2,57)	2,41 (95 % ДІ 2,26; 2,63)	2,21 (95 % ДІ 2,05; 2,39)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₁₋₄ < 0,001* p ₂₋₃ > 0,05 p ₂₋₄ > 0,05 p ₃₋₄ < 0,001*
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,56 (95 % ДІ 0,42; 0,71)	0,53 (95 % ДІ 0,43; 0,67)	0,52 (95 % ДІ 0,34; 0,72)	0,49 (95 % ДІ 0,44; 0,57)	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₁₋₄ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05 p ₂₋₄ > 0,05 p ₃₋₄ > 0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,03 (95 % ДІ 0,98; 1,08)	1,21 (95 % ДІ 1,15; 1,26)	0,97 (95 % ДІ 0,93; 1,02)	1,16 (95 % ДІ 1,11; 1,27)	p ₁₋₂ < 0,001* p ₁₋₃ < 0,001* p ₁₋₄ < 0,001* p ₂₋₃ < 0,001* p ₂₋₄ > 0,05 p ₃₋₄ < 0,001*
Тригліцериди, ммоль/л	1,91 (95 % ДІ 1,82; 1,99)	1,68 (95 % ДІ 1,51; 1,83)	2,07 (95 % ДІ 1,96; 2,14)	1,23 (95 % ДІ 1,12; 1,31)	p ₁₋₂ < 0,001* p ₁₋₃ < 0,001* p ₁₋₄ < 0,001* p ₂₋₃ < 0,001* p ₂₋₄ < 0,001* p ₃₋₄ < 0,001*

Примітка: * $p < 0,05$ — різниця статистично значуща між групами

p₁₋₂ — різниця між групою ОЖ та групою ГЦД

p₁₋₃ — різниця між групою ОЖ та групою ГЦД+ОЖ

p₁₋₄ — різниця між групою ОЖ та контрольною групою

p₂₋₃ — різниця між групою ГЦД та групою ГЦД+ОЖ

p₂₋₄ — різниця між групою ГЦД та контрольною групою

p₃₋₄ — різниця між групою ГЦД+ОЖ та контрольною групою

Вміст лептину та адипонектину у сироватці крові досліджуваних жінок, пг/мл

Показник	Ожиріння (n = 33)	ГЦД (n = 32)	ГЦД та ожиріння (n = 37)	Група контролю (n = 23)	Значущість різниці між групами
Лептин, пг/мл	28,9 (95 % ДІ 24,1; 36,9)	23,8 (95 % ДІ 15,8; 30,3)	34,8 (95 % ДІ 29,6; 41,6)	12,9 (95 % ДІ 8,7; 19,3)	p ₁₋₃ < 0,001* p ₁₋₃ < 0,001* p ₁₋₄ < 0,001* p ₂₋₃ < 0,001* p ₂₋₄ < 0,001* p ₃₋₄ < 0,001*
Адипонектин, пг/мл	12,9 (95 % ДІ 9,8; 16,3)	18,6 (95 % ДІ 14,2; 24,8)	9,3 (95 % ДІ 6,7; 14,2)	25,7 (95 % ДІ 20,3; 31,1)	p ₁₋₂ < 0,001* p ₁₋₃ < 0,001* p ₁₋₄ < 0,001* p ₂₋₃ < 0,001* p ₂₋₄ < 0,001* p ₃₋₄ < 0,001*

Примітка: *p < 0,05 — різниця статистично значуща між групами

p₁₋₂ — різниця між групою ОЖ та групою ГЦД

p₁₋₃ — різниця між групою ОЖ та групою ГЦД+ОЖ

p₁₋₄ — різниця між групою ОЖ та контрольною групою

p₂₋₃ — різниця між групою ГЦД та групою ГЦД+ОЖ

p₂₋₄ — різниця між групою ГЦД та контрольною групою

p₃₋₄ — різниця між групою ГЦД+ОЖ та контрольною групою

нями ожиріння, продемонстрували зв'язок гіпоадипонектиемії з ГЦД у всіх жінок, незалежно від ІМТ, однак асоціації були більш значимими при ІМТ < 35 кг/м². Водночас, лептин мав зворотний кореляційний зв'язок з ГЦД у пацієток із тяжким ступенем ожиріння (p = 0,033), але зв'язку у жінок з ІМТ < 35 кг/м² виявлено не було. Девіації співвідношення адипонектин/лептин у вагітних з ІМТ < 35 кг/м² асоціювалися з ГЦД, але не у жінок із тяжким ожирінням (p = 0,79). Щодо прогностичного значення адипокінів, то материнські характеристики в поєднанні з адипонектином окремо, адипонектином і лептином та співвідношенням адипонектин/лептин мали найсильніший зв'язок у вагітних з ІМТ < 35 кг/м². Моделі прогнозування з урахуванням даних факторів, які були сформовані в дослідженні мали специфічність 77,3 %–80,3 % [16].

У іншому когортному дослідженні 2503 вагітних, у тому числі 93 з прееклампсією, розподілених на підгрупи в залежності від ІМТ, встановлено нижчі концентрації адипонектину у жінок з ожирінням та прееклампсією, при цьому найвиразнішою гіпоадипонектиемія була у пацієток з тяжким ожирінням (p = 0,005), водночас у вагітних з нормальною вагою таких асоціацій виявлено не було (p = 0,72).

Таблиця 3

Вміст лептину не корелював з прееклампсією у осіб з нормальною вагою та помірним ожирінням (p = 0,175–0,072), однак тяжкий ступень ожиріння асоціювався з найнижчими рівнями лептину (p = 0,049). Тобто адипоцитокіни можуть слугувати маркерами вагітності

високого ризику у пацієток з тяжким ожирінням [17].

За даними Francis E. C. та співавт., які оцінювали зміни концентрації ряду адипокінів протягом вагітності, вміст хемерину, розчинного рецептору лептину (sOB-R), адипонектину та адипонектину з високою молекулярною масою від 10-14 до 15-26 тижнів гестації достовірно відрізнялися у вагітних з ГЦД порівняно з контрольною групою. На початкових термінах та в середині вагітності FABP4, хемерин, ІЛ-6 і лептин позитивно асоціювалися з підвищеним ризиком ГЦД. І навпаки, на початку та в середині вагітності адипонектин (ORQ4-Q1 0,14 (0,05, 0,34) та sOB-R (ORQ4-Q1 0,23 (0,11, 0,50) протягом 10-14 тижнів гестації були обернено пов'язані з ризиком ГЦД [18].

У дослідженні McElwain C. J. та співавт. у жінок з ГЦД зареєстровано гіперінсулінемію та підвищення індексу НОМА-IR порівняно з учасниками з нормальною толерантністю до глюкози. У підгрупі коморбідного перебігу ГЦД та ожиріння виявлено значну гіпоплазію адипоцитів білої жирової тканини та достовірно нижчу експресію субстрату інсулінового рецептора-2 (IRS-2), з підвищеним ser312 фосфорилуванням IRS-1, порівняно з контрольною групою [7]. У вагітних з ожирінням та ГЦД визначалися достовірно вищі концентрації циркулюючого лептину та плацентарної секреції адипсину, тоді як у учасників ГЦД без ожиріння був підвищений рівень циркулюючого адипси-

ну зі зниженою секрецією плацентарного адипонектину. Тобто вагітність на фоні ГЦД та ожиріння характеризується неадекватним ремоделюванням білої жирової тканини та дисфункцією молекулярних сигнальних систем, що сприяє формуванню інсулінорезистентності та перешкоджає метаболічному здоров'ю.

Висновки

Коморбідний перебіг ГЦД та ожиріння асоціюється з дисбалансом адипокінового гомеостазу, що проявляється достовірно більш виразною експресією лептину з одночасним пригніченням продукції адипонектину при порівнянні з показниками жінок з ізольованим перебігом патологій.

Зміни адипокінового статусу у вагітних з коморбідною патологією асоціюються зі статистично більш глибокими девіаціями ліпідного і вуглеводного профілю та прогресуванням інсулінорезистентності, що дозволяє розглядати лептин та адипонектин у якості діагностичних біомаркерів прогресування метаболічних порушень у вагітних з ГЦД та ожирінням.

Перспективою подальших досліджень за напрямком може бути вивчення додаткових патофізіологічних механізмів прогресування резистентності до інсуліну та метаболічного дисбалансу, розробка методів профілактики та лікувальної тактики у вагітних жінок з ГЦД та ожирінням.

Дотримання етичних вимог. Дослідження отримало етичне схвалення отримано Комісією з етики та біоетики КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», м. Харків. Всі процедури та експерименти цього дослідження відповідають етичним стандартам Гельсінської декларації (1964-2013 рр.), а також національного законодавства України. Всі пацієнтки, долучені до дослідження, надали інформовану згоду на участь.

Конфлікт інтересів. Будь-який конфлікт інтересів щодо цієї статті відсутній.

Фінансування: відсутнє.

References / Література

1. Alfadhli EM. Maternal obesity influences Birth Weight more than gestational Diabetes author. BMC Pregnancy Childbirth. 2021; 21 (1): 111. doi: 10.1186/s12884-021-03571-5
2. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. BMJ. 2017; 356: j1. doi: 10.1136/bmj.j1
3. Wang H, Li N, Chivese T, et al. IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. Diabetes Res Clin Pract. 2022; 183: 109050. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109050
4. Musa E, Salazar-Petres E, Arowolo A, Levitt N, Matjila M, Sferruzzi-Perri AN. Obesity and gestational diabetes independently and collectively induce specific effects on placental structure, inflammation and endocrine function in a cohort of South African women. J Physiol. 2023; 601 (7): 1287-1306. doi: 10.1113/JP284139
5. Thilak S, Rajendra A, Ganesh V. Association of obesity and insulin resistance to gestational diabetes mellitus. Bioinformation. 2023; 19 (2): 211-214. doi: 10.6026/97320630019211
6. Musumeci A, McElwain CJ, Manna S, McCarthy F, McCarthy C. Exposure to gestational diabetes mellitus increases subclinical inflammation mediated in part by obesity. Clin Exp Immunol. 2024; 216 (3): 280-292. doi: 10.1093/cei/uxae010
7. McElwain CJ, Manna S, Musumeci A, et al. Defective Visceral Adipose Tissue Adaptation in Gestational Diabetes Mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2024; 109 (5): 1275-1284. doi: 10.1210/clinem/dgad699
8. Rancourt RC, Ott R, Ziska T, et al. Visceral Adipose Tissue Inflammatory Factors (TNF-Alpha, SOCS3) in Gestational Diabetes (GDM): Epigenetics as a Clue in GDM Pathophysiology. Int J Mol Sci. 2020; 21 (2): 479 doi: 10.3390/ijms21020479
9. Naylor C, Petri WA Jr. Leptin Regulation of Immune Responses. Trends Mol Med. 2016; 22 (2): 88-98. doi: 10.1016/j.molmed.2015.12.001.
10. Choi HM, Doss HM, Kim KS. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases. Int J Mol Sci. 2020; 21 (4): 1219. doi: 10.3390/ijms21041219
11. Naimo GD, Gelsomino L, Catalano S, Mauro L, Andri S. Interfering Role of ER6 on Adiponectin Action in Breast Cancer. Front Endocrinol (Lausanne). 2020; 11: 66. doi: 10.3389/fendo.2020.00066.

12. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (6): 1321. doi: 10.3390/ijms18061321
13. Mallardo M, Ferraro S, Daniele A, Nigro E. GDM-complicated pregnancies: focus on adipokines. *Mol Biol Rep.* 2021; 48 (12): 8171-8180. doi: 10.1007/s11033-021-06785-0
14. Ursache A, Bujor IE, Cristofor AE, Zelinschi DO, Nemescu D, Matasariu DR. Maternal Body Mass Index Trends and Weight Gain in Singleton Pregnancies at the Time of Fetal Anatomic Survey: Changes in the Last Decade and New Trends in the Modern Era. *Nutrients.* 2023; 15 (22): 4788. doi: 10.3390/nu15224788
15. Kumarathasan P, Williams G, Bielecki A, et al. Characterization of maternal plasma biomarkers associated with delivery of small and large for gestational age infants in the MIREC study cohort. *PLoS One.* 2018; 13 (11): e0204863. doi: 10.1371/journal.pone.0204863
16. Thagaard IN, Krebs L, Holm JC, Lange T, Larsen T, Christiansen M. Adiponectin and leptin as first trimester markers for gestational diabetes mellitus: a cohort study. *Clin Chem Lab Med.* 2017; 55 (11): 1805-1812. doi: 10.1515/cclm-2017-0427
17. Thagaard IN, Hedley PL, Holm JC, Lange T, Larsen T, Krebs L, Christiansen M. Leptin and Adiponectin as markers for preeclampsia in obese pregnant women, a cohort study. *Pregnancy Hypertens.* 2019; 15: 78-83. doi: 10.1016/j.preghy.2018.12.002
18. Francis EC, Li M, Hinkle SN, Cao Y, Chen J, Wu J. et al. Adipokines in early and mid-pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes: a longitudinal study in a multiracial cohort. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020; 8 (1): e001333. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001333

*Вперше надійшла до редакції 11.10.2024 р.
Рекомендована до друку на засіданні
редакційної колегії після рецензування*