

И.И. Крукиер¹, В.В. Авруцкая¹,
М.А. Левкович¹, А.А. Григорьянц², Ю.А. Петров¹,
А.А. Никашина¹, А.Л. Чикин³

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

³ Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук,
Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Динамика сывороточной и плацентарной продукции цитокинов, окситоцина и релаксина женщин с гестационным сахарным диабетом

Обоснование. Беременность и развившийся в этот период гестационный сахарный диабет (ГСД) являются крайне неблагоприятными сочетаниями как для матери, так и для плода, приводя к тяжелым последствиям в гестационном периоде. ГСД в значительной степени увеличивает частоту нежелательных исходов беременности и родов, а также представляет серьезную медико-социальную проблему как для матери, так и для плода. **Цель исследования** — изучить уровень цитокинов (TGFβ и IL-1β), окситоцина и релаксина у пациенток с гестационным сахарным диабетом в сыворотке крови и плаценте. **Методы.** Обследовано 230 женщин, составивших две группы, — контрольную (с физиологическим течением беременности, n = 95) и основную (с ГСД, n = 135). Все исследования проводили в сыворотке крови и плаценте женщин указанных групп. Уровень TGF-β и IL-1β определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя наборы R&D system (USA) и Cytimmune systems (USA), уровень релаксина и окситоцина — наборами фирмы BIOSOURCE (USA). **Результаты.** Изученная нами продукция цитокинов и релаксантов в сыворотке крови и плаценте женщин с гестационным сахарным диабетом находится в тесной взаимосвязи, что подтверждается выявленными корреляционными зависимостями: между релаксином до родов и после их окончания (между собой, r = 0,79; p < 0,05), а также окситоцином (между собой, r = 0,78; p < 0,05) в этот же период. После окончания родов установлена отрицательная связь в плаценте между релаксином и IL-1β (r = -0,61; p < 0,01). **Заключение.** В качестве возможных прогностических показателей для выбора тактики ведения родов можно рассматривать выявленные нами соотношения релаксина к окситоцину в сыворотке крови. Использование выявленных биохимических маркеров позволит своевременно выбрать метод родоразрешения у женщин с гестационным сахарным диабетом с целью уменьшения риска осложнений в родах и тем самым благоприятно влиять на перинатальные исходы и снижение заболеваемости новорожденных.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, цитокины, окситоцин, релаксин

Для цитирования: Крукиер И.И., Авруцкая В.В., Левкович М.А., Григорьянц А.А., Петров Ю.А., Никашина А.А., Чикин А.Л. Динамика сывороточной и плацентарной продукции цитокинов, окситоцина и релаксина женщин с гестационным сахарным диабетом. Вестник РАМН. 2020;75(4):340–346. doi: 10.15690/vramn1396.

Обоснование

Известно, что беременность и сахарный диабет (СД) являются крайне негативными факторами для матери и для плода [1]. Они приводят к тяжелым последствиям в гестационном периоде и вызывают осложнения, угрожающие жизни женщины и новорожденного [2].

Гестационный сахарный диабет (ГСД), или диабет, развившийся у женщины во время беременности, — это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленное во время беременности, но не соответствующее критериям манифестного сахарного диабета. Гестационный сахарный диабет в значительной степени увеличивает частоту нежелательных исходов беременности и родов, а также представляет серьезную медико-социальную проблему как для матери, так и для плода. Он является фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний у матери и у потомства в будущем. Данное заболевание у большинства беременных протекает без выраженной гипергликемии и явных клинических признаков, поэтому возникают определенные трудности в его диагностике [3].

В настоящее время современная тенденция к росту числа беременных, больных диабетом, делает актуальным

изучение данной проблемы. Распространенность ГСД увеличилась в последнее время с 7,2 до 11,3% и была самой высокой среди женщин с ожирением.

Беременность сама по себе является значимым фактором риска нарушения углеводного обмена, и это состояние относится к физиологической инсулинорезистентности. Существующие стандарты диагностики и лечения нарушений углеводного обмена во время беременности требуют дальнейшего изучения.

При формировании плаценты в условиях осложненной гестации происходят радикальные изменения клеточного гомеостаза, приводящие к развитию плацентарной недостаточности и нарушениям роста плода. На течение беременности и состояние системы «мать—плацента—плод» плацентарная недостаточность оказывает крайне неблагоприятное влияние. Причем это состояние сохраняется и к периоду родов, приводя в определенных случаях к нарушению сократительной активности матки, несвоевременному излитию околоплодных вод и дискоординации родовой деятельности [4].

Часть исследований указывает на участие ряда цитокинов в процессах родов, а также демонстрирует взаимосвязь между наступлением родов и увеличением синтеза цитокинов [5]. Так, трансформирующий фактор роста β

(transforming growth factor beta, TGF β) и интерлейкин 1 β (IL-1 β) довольно часто упоминаются в связи с развитием родовой деятельности [6]. Указанные цитокины не только активируют синтез простагландинов в плаценте, матке и плодных оболочках [7], но и увеличивают чувствительность окситоциновых рецепторов [8]. Механизмы релаксации находятся в тесной взаимосвязи с сокращением миометрия. Признанным, но до конца не изученным является уровень окситоцина, который выполняет в организме различные функции, в основном связанные с родами и лактацией [9].

Особое внимание ученых в последние годы привлек «гормон родов» — релаксин, который известен тем, что способствует расслаблению связок малого таза, раскрытию шейки матки и другим эффектам [10]. В процессе развития родовой деятельности и при различных ее нарушениях содержание окситоцина изучено неполно и требует дальнейших исследований.

Цель исследования — изучить уровень цитокинов (TGF β и IL-1 β), окситоцина и релаксина у пациенток с гестационным сахарным диабетом в сыворотке крови и плаценте.

Методы

Дизайн исследования

Нами было проведено одноцентровое одномоментное контролируемое нерандомизированное исследование (рис. 1).

Всего было обследовано 230 пациенток, составивших две группы. В контрольную группу вошли 95 пациенток с неосложненным течением беременности, а в основную — 135 женщин с гестационным сахарным диабетом.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- первородящие первобеременные женщины, возраст — от 18 до 36 лет, физиологическое течение беременности (контрольная группа);
- женщины, у которых беременность осложнилась диабетом, развившимся во время гестации, — гестационным сахарным диабетом (основная группа).

Критерии исключения:

- женщины с декомпенсированной формой экстрагенитальной и эндокринной патологии, в том числе и с манифестным сахарным диабетом;
- беременные с СД 1-го типа;
- беременные с плановым кесаревым сечением;
- женщины, родившие детей с пороками развития или имеющих наследственные или хромосомные заболевания.

Условия проведения

Исследование выполнялось на базе клинических и научных подразделений Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии (НИИАП) ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с 2017 по 2019 г.

Описание медицинского вмешательства

Все необходимые и регламентируемые приказом Минздрава России от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология” (за исключением использования вспомогательных репродуктивных тех-

341

I.I. Krukier¹, V.V. Avrutskaya¹, M.A. Levkovich¹, A.A. Grigoryants², Yu.A. Petrov¹,
A.A. Nikashina¹, A.L. Chikin³

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

³ Federal Research Centre the Southern Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don, Russian Federation

Dynamics of Serum and Placental Products of Cytokines, Oxytocin and Relaxin of Women with Gestational Diabetes Mellitus

Background. Pregnancy and diabetes mellitus (GDM) developed during this period are extremely unfavorable combinations for both the mother and the fetus, leading to severe consequences in the gestational period. GDM significantly increases the frequency of undesirable outcomes of pregnancy and childbirth, and also poses a serious medical and social problem for both the mother and the fetus. **Aims** — to study the level of cytokines (TGF β and IL-1 β), oxytocin and relaxin in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) in the blood serum and placenta and to show their role in the choice of delivery tactics. **Materials and methods.** We examined 230 women who made up 2 groups — the control (with the physiological course of pregnancy, $n = 95$) and the main (with gestational diabetes, $n = 135$). All studies were performed in the blood serum and placenta of women of these groups. The content of TGF β and IL-1 β was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using the R&D system (USA) and Cytimmune systems (USA) kits, and the level of relaxin and oxytocin was measured using BIOSOURCE (USA) kits. **Results.** We studied the production of cytokines and relaxants in the blood serum and placenta of women with GDM is in close relationship, which is confirmed by the revealed correlation dependencies: between relaxin before birth and after they have ended (among themselves, $r = 0.79$; $p < 0.05$), as well as oxytocin (among themselves, $r = 0.78$; $p < 0.05$) in the same period. After the end of labor, a negative relationship was found in the placenta between relaxin and IL-1 β ($r = -0.61$; $p < 0.01$). **Conclusions.** The ratios of relaxin to oxytocin in blood serum revealed by us can be considered as possible prognostic indicators for choosing the tactics of labor management. The use of identified biochemical markers will allow timely selection of the method of delivery in women with GDM in order to reduce the risk of complications in childbirth and thereby favorably influence perinatal outcomes and reduce the incidence of newborns.

Keywords: gestational diabetes, cytokines, oxytocin, relaxin

For citation: Krukier II, Avrutskaya VV, Levkovich MA, Grigoryants AA, Petrov YA, Nikashina AA, Chikin AL. Dynamics of Serum and Placental Products of Cytokines, Oxytocin and Relaxin of Women with Gestational Diabetes Mellitus. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(4):340–346. doi: 10.15690/vramn1396.



342

Рис. 1. Дизайн исследования

нологий)» исследования включали в себя клинические, клиничко-лабораторные и клиничко-инструментальные методы обследования.

Согласно клиническим рекомендациям диагностика нарушений углеводного обмена при сахарном диабете, развившемся во время беременности, проводилась в два этапа [3].

Первый — при первичном обращении к врачу в сроке до 24 нед гестации проводилось исследование глюкозы венозной крови натощак (после предварительного голодания не менее 8 и не более 14 ч), гликолизованного гемоглобина в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом.

Второй этап проводился на 24–28-й нед беременности всем женщинам, у которых не было выявлено нарушений углеводного обмена на ранних сроках. На фоне обычного питания после 8–14-часового ночного голодания у беременной определялся уровень глюкозы в венозной крови натощак, при его нормальных значениях беременной проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы. Поливитамины, препараты железа, глюкокортикоиды и другие средства, влияющие на уровень глюкозы крови, были отменены за 3 дня до и в день проведения перорального глюкозотолерантного теста.

Диагноз гестационного сахарного диабета выставлялся при уровне глюкозы венозной крови через 1 ч после нагрузки более 10 ммоль/л, через 2 ч — при уровне более 8,8 ммоль/л.

Накануне родов (в 37–38 нед беременности) была проведена оценка состояния степени зрелости родовых путей и состояния плода. Проводились кардиотокографический контроль (КТГ), доплерометрия сосудов среднемозговой артерии и пуповины плода. Все беременные контрольной группы родили через естественные родовые пути.

В основной группе 12 женщин (9,0%) были родоразрешены оперативным путем в экстренном порядке в связи с первичной слабостью родовой деятельности и неэффективностью родостимуляции, 97 женщин с гестационным сахарным диабетом (72%) родили самостоятельно.

Содержание IL-1β, TGF-β, окситоцина и релаксина определяли в сыворотке крови, взятой у пациенток накануне родов и после родов, а также в ткани плаценты, полученной после родов.

Исходы исследования

Основной исход исследования: конечной точкой исследования явилось установление взаимосвязи между изученными показателями (IL-1β, TGF-β, окситоцин, релаксин) в сыворотке крови и плаценте женщин с физиологической беременностью и гестационным сахарным диабетом.

Анализ в подгруппах

Обследовано 230 женщин, составивших две группы — контрольную и основную. В основную группу включены первородящие первобеременные женщины с гестационным сахарным диабетом. Контрольную группу составили первородящие первобеременные женщины с физиологическим течением беременности и родов в сроки 37–40 нед.

Методы регистрации исходов

Материалом для исследования служили сыворотка крови, взятая у пациенток накануне родов и после родов, а также ткань плаценты, полученная после родов при соблюдении холодового режима.

Содержание IL-1β, TGF-β определяли в 10%-х экстрактах плаценты, приготовленных на физиологическом растворе, и в сыворотке крови методом твердофазного им-

муноферментного анализа, используя наборы Cytimmune (USA) и R&D system (USA). Уровень релаксина и окситоцина в 10%-х экстрактах плаценты и сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа без экстракции образцов наборами фирмы BIOSOURCE (USA). Все исследования проводили в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Этическая экспертиза

Данные исследования одобрены Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 6/13 от 17 января 2018 г.).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионного пакета программ STATISTICA (версия 6.0, фирмы StatSoft, США). Проверка данных биохимических показателей исследуемых групп критерием Колмогорова–Смирнова показала, что нет оснований отвергать гипотезу о нормальности их распределения. Значимость различий между сравниваемыми показателями определяли по *t*-критерию Стьюдента. Для выявления взаимосвязи между отдельными показателями использовался коэффициент корреляции (*r*), который рассчитывался критерием Пирсона. Результаты оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Объектами исследования явились первородящие первобеременные женщины с физиологическим течением беременности и гестационным сахарным диабетом.

Основные результаты исследования

В результате клинического анализа обследуемых женщин обнаружено, что у всех беременных контрольной группы роды произошли через естественные родовые пути.

Из 135 женщин основной группы 97 (72%) родили самостоятельно. У 38 (28%) беременных с ГСД в первом периоде родов развилась слабость родовой деятельности, которая потребовала использования внутривенно капельного введения утеротоников. Из них 26 женщин (19%) родили через естественные родовые пути, а 12 женщин (9%) были родоразрешены путем операции кесарево сечение в экстренном порядке.

У пациенток, родивших самостоятельно без родостимуляции, соотношение релаксин/окситоцин накануне родов составляло 2,03. Роженицам с соотношением 2,7 потребовалась родостимуляция, а у пациенток, родоразрешенных оперативным путем (отсутствие эффекта от родостимуляции), данный коэффициент был выше 5,12.

В результате наших исследований получены следующие данные: в сыворотке крови женщин основной группы до родов наибольшие изменения в уровне цитокинов наблюдались для TGF- β . Его уровень до родов увеличился на 51% ($p < 0,01$) и составил $156,37 \pm 43,7$ пг/мл, а содержание IL-1 β в сыворотке крови уменьшилось на 44% ($p < 0,01$) и было $0,30 \pm 0,23$ пг/мл по сравнению с физиологическими родами ($0,54 \pm 0,10$ пг/мл). Что касается изученных цитокинов в сыворотке крови женщин

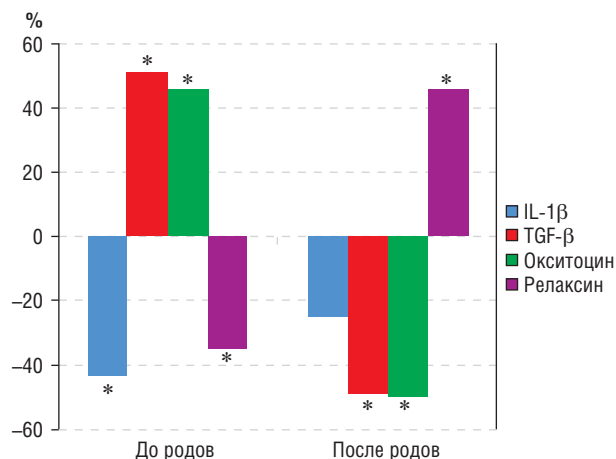


Рис. 2. Динамика цитокинов, окситоцина и релаксина в сыворотке крови (взятой до и после родов) у женщин с гестационным сахарным диабетом, % к контролю — физиологическая беременность

* Здесь и далее достоверность отличий от показателей при физиологической беременности ($p < 0,05$).

с ГСД после родов, то продукция TGF- β , напротив, была снижена на 49% ($p < 0,01$) и составила $325,3 \pm 51,23$ пг/мл относительно контрольных величин ($217,3 \pm 30,23$ пг/мл), а уровень IL-1 β имел тенденцию к снижению (рис. 2).

Изменения уровня релаксантов, которое наблюдалось в группе женщин с гестационным сахарным диабетом до и после родов, имели разнонаправленный характер. Сывороточная продукция окситоцина до родов увеличивалась на 46% ($p < 0,05$) и составила $0,54 \pm 0,01$ пг/мл по сравнению с контролем ($0,37 \pm 0,09$ пг/мл), а релаксина, напротив, снижалась в этих условиях на 33% ($p < 0,05$) и была $550,5 \pm 81,6$ пг/мл (контрольные величины — $730,20 \pm 80,23$ пг/мл). После родов у женщин основной группы наблюдалась противоположная динамика: уровень окситоцина падал (на 50%, $p < 0,01$) и составлял $0,15 \pm 0,26$ пг/мл, а релаксина возрастал (на 45%, $p < 0,01$), составляя $768,8 \pm 60,7$ пг/мл против контрольных величин $530,30 \pm 70,63$ пг/мл.

В плацентарной продукции цитокинов и релаксина у женщин с гестационным сахарным диабетом наблюдались существенные изменения (рис. 3). Так, уровни IL-1 β , TGF- β и релаксина увеличивались на 100% ($p < 0,001$),

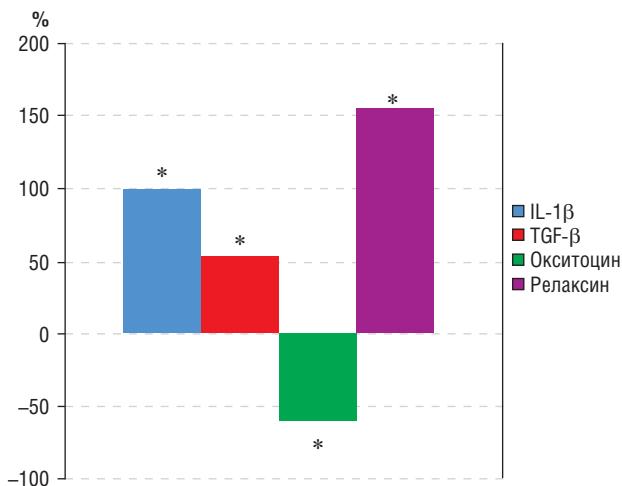


Рис. 3. Динамика цитокинов, окситоцина и релаксина в плаценте женщин с гестационным сахарным диабетом, % к контролю — физиологическая беременность

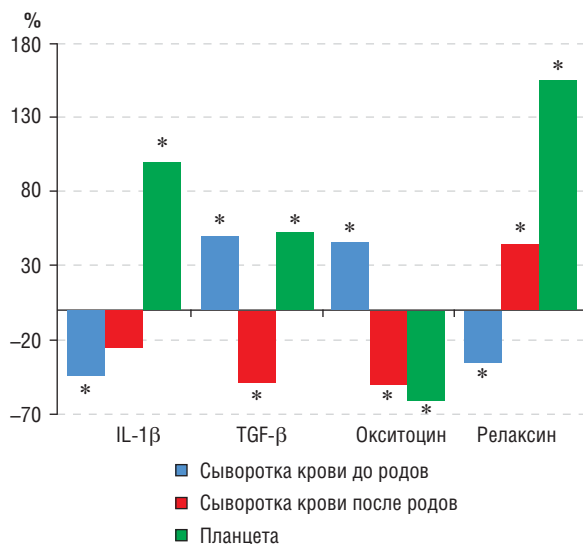


Рис. 4. Динамика цитокинов, окситоцина и релаксина в сыворотке крови (взятой до и после родов) и плаценте женщин с гестационным сахарным диабетом, % к контролю — физиологическая беременность

53% ($p < 0,01$) и 155% ($p < 0,001$) и составляли соответственно $194,70 \pm 13,9$; $215,30 \pm 10,23$ и $810,30 \pm 50,68$ пг/мл по сравнению с контрольными величинами ($97,30 \pm 3,73$; $140,50 \pm 11,13$; $523,10 \pm 42,23$ пг/мл). Содержание окситоцина уменьшалось на 60% ($p < 0,01$) и составляло $150,20 \pm 12,3$ пг/мл по сравнению с контрольными величинами — $92,10 \pm 10,1$ пг/мл.

Уровень плацентарных цитокинов у женщин основной группы по сравнению с сывороточным (до и после родов) имел разнонаправленную динамику. При значительном увеличении в плаценте содержания IL-1β (на 100%) и TGF-β (на 53%) содержание указанных цитокинов в сыворотке крови, напротив, уменьшалось (рис. 4).

Выявленный дисбаланс в уровнях IL-1β и TGF-β указывает на то, что цитокины фетоплацентарного комплекса последовательно запускают реакции, которые приводят к сокращению матки. В родах возрастает уровень цитокинов, способных стимулировать синтез простагландинов E₂ и F_{2α}, которые являются, как известно, непосредственными индукторами и регуляторами сократительной активности матки.

Продукция релаксантов как в сыворотке крови, взятой до начала наступления родов и после родов, так и в плаценте имела свои особенности. Уровень окситоцина в сыворотке крови до родов был повышен, релаксина — снижен, а в плаценте продукция окситоцина была значительно снижена (на 60%), а релаксина повышена (на 155%).

Следует отметить, что после родов изменения уровней окситоцина и релаксина в изученном биологическом материале имели однонаправленный характер, но более выраженный в плаценте.

Изученная нами продукция цитокинов и релаксантов в сыворотке крови и плаценте женщин с гестационным сахарным диабетом находится в тесной взаимосвязи, что подтверждается выявленными корреляционными зависимостями: между релаксином до родов и после их окончания (между собой, $r = 0,79$; $p < 0,05$), а также окситоцином (между собой, $r = 0,78$; $p < 0,05$) в этот же период в основной группе.

Нами также был проведен корреляционный анализ между исследуемыми биохимическими показателями

и функциональными величинами маточно-плацентарно-плодового комплекса у женщин с гестационным сахарным диабетом. Обнаружены сильные и средней силы корреляции: между кардиотокографическим контролем плода и окситоцином (отрицательная сильная корреляция — $r = -0,8$); между уровнем релаксина и отсутствием сократительной активности матки (положительная сильная корреляция — $r = 0,9$), что подтверждает прогностическую значимость указанных показателей.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений, возникших в результате проведения исследования, не отмечено.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Полученные результаты дают возможность выбрать рациональную тактику ведения родов у женщин с гестационным сахарным диабетом, принять решение о пролонгировании родов или оперативном вмешательстве, при соотношении релаксин/окситоцин 5,12 и выше рекомендовать проведение оперативного родоразрешения, что подтверждается выявленными нами взаимосвязями между релаксином до родов и после их окончания ($r = 0,79$; $p < 0,05$), а также окситоцином ($r = 0,78$; $p < 0,05$).

Обсуждение основного результата исследования

Метаболические «мишени» воздействия цитокинов во время родов свидетельствуют об их возможном влиянии на различные функции эндотелия сосудов матки посредством нарушения продукции основных ее компонентов, а нормальное становление этих процессов в течение родов необходимо для обеспечения полноценного функционирования данного процесса. Известно, что гестационный сахарный диабет опосредованно связан с процессами воспаления в трофобласте и усилением секреции цитокинов [11].

Усиленный синтез TGF-β, выявленный при сахарном диабете [12], показывает, что гипергликемия и резистентность к инсулину могут быть основными факторами увеличенной продукции ТФР-β, что было показано нами накануне родов в сыворотке крови и плаценте.

Воспаление является важнейшим компонентом многих сосудистых заболеваний, к которым относится и СД, при этом изменяется уровень провоспалительных интерлейкинов, таких как IL-1β [13]. Высокий уровень IL-1β в плаценте можно объяснить тем, что он оказывает выраженное влияние на транспортную функцию сосудов, при этом ингибирует сократительную активность гладкомышечных клеток посредством стимуляции эндотелиоцитов и продукции ими оксида азота, простаглицлина и эндотелиального фактора гиперполяризации [14].

Модификация уровня изученных цитокинов во время беременности, осложненной сахарным диабетом, может выступать в роли регулятора процессов пролиферации, миграции, дифференцировки и апоптоза. Существенное увеличенное содержание данных цитокинов в плаценте и сыворотке крови оказывает, по-видимому, неблагоприятное воздействие на организм беременной женщины и плод, вплоть до его критического состояния [15].

Определенный интерес для понимания механизмов развития родовой деятельности представляет динамика окситоцина и релаксина. Уровень последнего был существенно увеличен как в сыворотке крови, так и в плаценте.

те. Известно, что релаксин осуществляет блокирование действия окситоцина на миоэпителию через механизм вовлечения G-белка, что, по-видимому, объясняет падение содержания последнего как в сыворотке крови (после родов), так и в плаценте, также действие релаксина осуществляется через специфические рецепторы (LGR 7, LGR 8), с помощью которых впоследствии происходит ингибирование активности миоэпителии [16].

Различная интенсивность изменений уровня изученных компонентов (цитокинов и релаксантов) в плаценте и сыворотке крови (после родов) при гестационном сахарном диабете даже при однонаправленном характере может, очевидно, привести к нарушению их баланса, вазоконстрикции и эндотелиальной дисфункции, что было подтверждено проведенным корреляционным анализом.

В результате проведенного корреляционного анализа в группе женщин с сахарным диабетом, развившимся во время беременности, выявлены следующие взаимосвязи. Наиболее значимые положительные коэффициенты корреляций обнаружены между релаксином до родов и после их окончания (между собой, $r = 0,79$; $p < 0,05$), а также окситоцином (между собой, $r = 0,78$; $p < 0,05$) в этот же период. Следует также отметить, что до родов отмечалась положительная корреляция между релаксином и окситоцином ($r = 0,75$; $p < 0,05$), а также после родов между указанными показателями ($r = 0,74$; $p < 0,05$). После окончания родов установлена отрицательная связь между релаксином и IL-1 β ($r = -0,61$; $p < 0,01$) в плаценте.

Особую информативность о состоянии баланса изученных релаксантов можно получить, рассчитав коэффициент отношения релаксина к окситоцину. Так, коэффициент релаксин/окситоцин в сыворотке крови накануне родов составил 5,12 (при норме 2,03) и был повышен в 2,5 раза ($p < 0,001$), что в дальнейшем позволит использовать его в качестве возможного маркера тактики ведения родов у женщин с гестационным сахарным диабетом.

Выявленный повышенный уровень релаксина у женщин основной группы, по-видимому, связан с блокированием действия эндогенного окситоцина, что предполагает введение его данным пациенткам для стимуляции родовой деятельности.

В плаценте указанное отношение было повышено в 3,8 раза ($p < 0,001$) и составило 7,4 (при нормальных показателях 1,97).

В работе Galan et al. доказано, что активный транспорт биологических веществ через гемохориальную плаценту

происходит с помощью специфических транспортных систем, находящихся в плазматических мембранах синцитиотрофобласта [17]. Интенсивность метаболических процессов в плаценте и конкурентный перенос необходимых плоду веществ через нее свидетельствуют о ее активной деятельности [18].

Ограничения исследования

К ограничениям исследования можно отнести тот факт, что все пациентки находились под наблюдением в НИИАП Ростовского медуниверситета и были представительницами Южного федерального округа. Полученные результаты могут быть значимыми на региональном уровне.

Заключение

Таким образом, использование выявленных биохимических маркеров позволит своевременно выбрать тактику родоразрешения у женщин с ГСД с целью уменьшения риска осложнений в родах и тем самым благоприятно влиять на перинатальные исходы и снижение заболеваемости новорожденных.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках НИР «Определение клинико-диагностических маркеров формирования тяжелых форм акушерской патологии» (2017–2020 гг.), финансирование — за счет средств госзадания № 056-00144-18-00 от 26 декабря 2017 г.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. И.И. Крукиер, А.А. Никашина — концепция и дизайн исследования; А.А. Григорьянц, Ю.В. Петров — сбор и обработка материала; А.Л. Чикин — статистическая обработка данных; И.И. Крукиер, В.В. Авруцкая, М.А. Левкович — анализ полученных данных, написание текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клинические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Вып. 9. // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — № 1S1. — С. 1–144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL, et al. Standards of specialized diabetes care. Ed. by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 9th ed. *Diabetes mellitus*. 2019;22(1S1):1–144. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>.
2. Боровик Н.В., Потин В.В., Рутенбург Е.Л. Диабетические микрососудистые осложнения (ретинопатия и нефропатия) и беременность // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2013. — Т. LXII. — № 2. — С. 75–82. [Borovik NV, Potin VV, Rutenburg YeL. Diabetic microvascular complications (retinopathy and nephropathy) and pregnancy. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2013;LXII(2):75–82. (In Russ.)]
3. *Сахарный диабет и репродуктивная система* / под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. — М.: Медицинское информационное агентство, 2016. — 176 с. [Dedov II, Shestakova MV, eds. *Diabetes mellitus and reproductive system*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2016. 176 p. (In Russ.)].
4. Погорелова Т.Н., Линде В.А., Крукиер И.И., Гунько В.О., Друккер Н.А. *Молекулярные механизмы регуляции метаболических процессов в плаценте при физиологически протекающей и осложненной беременности*. — СПб.: Гиппократ, 2012. — 304 с. [Pogorelova TN, Linde VA, Krukiyer II, Gunko VO, Drukker NA. *Molekulyarnyye mekhanizmy regulyatsii metabolicheskikh protsessov v platsente pri fiziologicheski protekayushchey i oslozhnennoy beremennosti*. SPb.: Gipokrat; 2012. 304 s. (In Russ.)].
5. Hadži-Legal M, Markova A, Stefanovic M, Tanturovski M. Combination of Selected Biochemical Markers and Cervical Length in the Prediction of Impending Preterm Delivery in Symptomatic Patients. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol*. 2016;43(1):154–160.

6. Левкович М.А., Крукиер И.И., Авруцкая В.В., Плахотя Т.Г., Ерджян Л.Л. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в генезе преждевременных родов у беременных с плацентарной недостаточностью // *Российский аллергологический журнал*. — 2019. — Т. 16. — № 1–2. — С. 81–84. [Levkovich MA, Krukiyer II, Avrutskaya VV, Plakhotya TG, Yerdzhanyan LL. The role of pro- and anti-inflammatory cytokines in the genesis of preterm birth in pregnant women with placental insufficiency. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2019;16(1–2):81–84. (In Russ.)]
7. Showalter A, Limaye A, Oyer JL, et al. Cytokines in Immunogenic Cell Death: Applications for Cancer Immunotherapy. *Cytokine*. 2017;97:123–132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.05.024>.
8. Terzidou V, Blanks AM, Kim SH, Thornton S, Bennett PR. Labor and inflammation increase the expression of oxytocin receptor in human amnion. *Biol Reprod*. 2011;84(3):546–552. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.110.086785>.
9. Salati JA, Leathersich SJ, Williams MJ, Cuthbert A, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;29(4):CD001808. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001808.pub3>.
10. Chen B, Wen Y, Yu X. Relaxin increases elastase activity and protease inhibitors in smooth muscle cells from the myometrium compared with cells from leiomyomas. *Fertil Steril*. 2009;91(4):1351–1354. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.03.043>.
11. Sudharshana MKA, Bhandiwada A, Chandan SL, Gowda SL, Sindhusree G. Evaluation of Oxidative Stress and Proinflammatory Cytokines in Gestational Diabetes Mellitus and Their Correlation with Pregnancy Outcome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(1):79–84. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_232_16.
12. Marcantoni E, Dovizio M, O'Gaora P, et al. Dysregulation of gene expression in human fetal endothelial cells from gestational diabetes in response to TGF-β1. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2015;120:103–114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2015.03.004>.
13. Kinnunen K, Piippo N, Loukovaara S, et al. Lysosomal destabilization activates the NLRP3 inflammasome in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). *J. Cell. Commun Signal*. 2017;11(3):275–279. doi: <https://doi.org/10.1007/s12079-017-0396-4>.
14. Dong Y, Watabe H, Cui J, et al. Reduced effects of endothelium-derived hyperpolarizing factor in ocular ciliary arteries from spontaneous hypertensive rats. *Exp Eye Res*. 2010;90(2):324–329. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2009.11.009>.
15. Крукиер И.И., Авруцкая В.В., Левкович М.А., и др. Особенности изменения биорегуляторов и органических кислот в сыворотке крови и амниотической жидкости женщин со спонтанными преждевременными родами // *Вестник РАМН*. — 2018. — Т. 73. — № 6. — С. 361–367. [Krukiyer II, Avrutskaya VV, Levkovich MA, et al. Peculiarities of Changing Bioregulators and Organic Acids in the Serum of Blood and Amniotic Fluid of Women with Spontaneous Preterm Labor. *Vestnik RAMN*. 2018;73(6):361–367. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1017>.
16. Vodstrel LA, Shynlova O, Verlander JW, Wlodek ME, Parry LJ. Decreased expression of the rat myometrial relaxin receptor (RXFP1) in late pregnancy is partially mediated by the presence of the conceptus. *Biol Reprod*. 2010;83(5):818–824. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.110.083931>.
17. Galan HL, Marconi AM, Paolini CL, Cheung A, Battaglia FC. The transplacental transport of essential amino acids in uncomplicated human pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(1):91.e1–91.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.06.054>.
18. Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Никашина А.А., Палиева Н.В., Аллилуев И.А., Ларичкин А.В. Нарушение регуляции редокс-процессов в плаценте при ее дисфункции // *Проблемы репродукции*. — 2019. — Т. 25. — № 6. — С. 112–118. [Pogorelova TN, Gunko VO, Nikashina AA, et al. Dysregulation of redox processes in the placenta during its dysfunction. *Problemy reproduktivnoy. 2019;25(6):112–118. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/repro20192506112>.*

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Крукиер Ирина Ивановна, д.б.н., в.н.с. [Irina I. Krukiyer, PhD in Biology, Leader Research Associate]; адрес: 344012, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43 [address: 43 Mecnikov str., 344012, Rostov-on-Don, Russia]; e-mail: biochem@rniiar.ru, SPIN-код: 4975-1350, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4570-6405>

Авруцкая Валерия Викторовна, д.м.н., доцент, гл.н.с. [Valeriya V. Avrutskaya, MD, PhD, Associate Professor, Chief Research Associate]; e-mail: v.avrutskaya@rniiar.ru, SPIN-код: 9495-9702, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6399-5007>

Левкович Марина Аркадьевна, д.м.н., доцент, в.н.с. [Marina A. Levkovich, MD, PhD, Associate Professor, Leader Research Associate]; e-mail: xlma@mail.ru, SPIN-код: 2964-0480, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8047-7148>

Григорьянц Армен Александрович, ассистент [Armen A. Grigoriants, Assistant]; e-mail: mr.vanhelsink@mail.ru, SPIN-код: 6945-4464, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9333-2578>

Петров Юрий Алексеевич, д.м.н., профессор [Yuri A. Petrov, MD, PhD, Professor]; e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru, SPIN-код: 1582-0468, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2348-8809>

Никашина Анастасия Александровна, к.б.н., н.с. [Anastasiya A. Nikashina, PhD in Biology, Research Associate]; н.с. отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии; e-mail: laigash@yandex.ru, SPIN-код: 6693-3430, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8099-9093>

Чикин Алексей Львович, д.ф.-м.н., гл.н.с. [Alexei L. Chikin, PhD in Pharmaceutical Sciences, Chief Research Associate]; e-mail: chikin@sfedu.ru, SPIN-код: 3845-9760, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4065-010X>