

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

© Р.В. Капустин¹, О.Н. Аржанова^{1,2}, А.В. Тиселько¹¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Оксидативный стресс (ОС) играет важную роль в развитии эмбриона, имплантации, процессах плацентации, развитии плода и родового акта. Известно, что сахарный диабет (СД) ассоциирован с увеличением процессов оксидативного стресса. Однако данных об особенностях экспрессии биомаркеров ОС при СД у матери во время беременности недостаточно. На основании проведения литературного обзора установлены отличительные черты состояния прооксидантной и антиоксидантной систем женщин с различными типами СД в период гестации. Показано, что беременность у пациенток с СД отличается активацией процессов ОС. При этом происходит избыточная секреция свободных радикалов (пероксинитрит), токсичных дериватов (малоновый диальдегид, 8-изопростан) и специфичных протеинов и ферментов (асимметричный диметиларгинин, каталаза). С другой стороны, выявлено снижение синтеза антиоксидантов (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, мочевая кислота). Измененная экспрессия данных биомаркеров наблюдается как в крови беременной, так и в плаценте. Эти нарушения способствуют патологическому течению беременности, аномальному развитию плаценты и формированию неблагоприятных перинатальных исходов при сахарном диабете у матери. Помимо этого, ОС при СД может обуславливать развитие врожденных пороков развития у плода. Тем не менее, учитывая противоречивость полученных данных, необходимы дальнейшие научные исследования, посвященные этому вопросу.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; беременность; оксидативный стресс; активные формы кислорода

OXIDATIVE STRESS IN PREGNANT WOMEN WITH DIABETES MELLITUS

© Roman V. Kapustin¹, Olga N. Arzhanova^{1,2}, Alena V. Tiselko¹¹The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint-Petersburg, Russia²Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Oxidative stress (OS) plays an important role in embryo development, implantation, placentation, fetal development and labour. Diabetes mellitus (DM) is associated with an increase in OS processes. However, the expression of OS biomarkers in pregnant women with DM remains unclear. Based on a literature review, the features of the pro- and anti-oxidant systems of pregnant women with different types of DM have been established. Pregnancy in patients with DM has been shown to be characterised by an activation of OS processes. This leads to an overexpression of free radicals (peroxynitrite), toxic derivatives (malonic dialdehyde, 8-isoprostan) and specific enzymes (asymmetric dimethylarginine, catalase) and a decrease in the synthesis of antioxidants (superoxide dismutase, glutathione peroxidase and uric acid). The modified expression of these biomarkers is observed both in the blood and the placenta of pregnant women. These disorders can cause an unfavourable course of pregnancy, abnormal development of the placenta and development of adverse perinatal outcomes in pregnant women with DM. Nevertheless, given the inconsistency of data obtained, further scientific studies are needed to clarify this issue.

KEYWORDS: pregnancy; diabetes mellitus; oxidative stress; reactive oxygen species

ПРООКСИДАНТЫ

Оксидативный стресс (ОС) – состояние, обусловленное нарушением статуса равновесия прооксидантной и антиоксидантной систем в клетке. Процесс избыточного ОС приводит к массивному повреждению белков, липидов и ДНК клеточных структур. Ключевую роль в данном механизме играют активные формы кислорода. Активные формы кислорода (АФК, ROS) представляют собой обширные группы производных свободнорадикальных процессов, включающие: супероксид-анион (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал ($\cdot OH$), гидропероксид ($ROOH$). Окислению подвергаются как белки, так и фосфолипиды [1].

Переокисление липидов – важный патофизиологический процесс, который обуславливает синтез многих конечных продуктов распада в организме

(конъюгированные диены, алканы, изопростаны). Данные метаболиты являются токсичными и участвуют в повреждении клеточных мембран. Наиболее изученными конечными продуктами окисления липидов являются малоновый диальдегид (MDA), 4-гидроксиноненаль (4-HNE) и 8-изопростан (8-эпипростагландин F2 α , 8-iso-PGF2 α) [1]. Малоновый диальдегид – токсичный и реактивный альдегид, использующийся в рутинной практике для оценки степени выраженности ОС. Данный альдегид посредством образования ковалентных связей в большом количестве экспрессирует конечные продукты липолиза макромолекул (аналогично конечным продуктам гликирования). 8-изопростан – один из уникальных простагландинподобных продуктов, синтезирующийся в результате процессов свободнорадикального окисления арахидоновой кислоты. Этот биомаркер признан одним из наиболее чувствительных индикаторов ОС, отража-



ющим степень выраженности процессов перекисного окисления липидов в организме человека [1].

АНТИОКСИДАНТЫ

Антиоксиданты – большая ферментативная группа, представленная водо- либо жирорастворимыми дериватами. К водорастворимым антиоксидантам относятся вещества, взаимодействующие с оксидантами в цитоплазме и плазме крови: витамин С, глутатион, альфа-липоевая и мочевиная кислоты. Жирорастворимые антиоксиданты защищают клеточные мембраны от перекисного окисления липидов: каротин, витамин Е, убихинол (коэнзим Q). Особенности распределения и синтеза антиоксидантов зависят от типа тканей.

Энзимные антиоксиданты ответственны за детоксикацию супероксид-ионов до перекиси водорода с последующим образованием воды. Основным энзимом, участвующим в данном процессе, является супероксиддисмутаза (СОД). В организме млекопитающих представлено три типа СОД: медная/цинковая СОД (Cu/ZnSOD), марганцевая СОД (MnSOD) и экстрацеллюлярная СОД (EcSOD). Первая СОД локализуется преимущественно в цитоплазме, в то время как последние – в клеточных мембранах и митохондриальном матриксе [1].

Другой важной системой, ответственной за детоксикацию, является глутатионовая. Данная система включает в себя несколько типов энзимов: глутатион (GSH), глутатион-редуктазу (GR), глутатион-пероксидазу (GP), глутатион-S-трансферазу (GST). Значение глутатиона в клетке определяется его антиоксидантными свойствами. Глутатионовая система является ключевой в процессах расщепления перекиси водорода и липидных гидроксилов до нетоксичных спиртов и воды. При ферментативном воздействии восстановленная форма глутатиона превращается в окисленную (GSSG). Соотношение восстановленной и окисленной форм глутатиона в клетке является одним из важнейших параметров, который показывает уровень окислительного стресса. Таким образом, глутатион не только защищает клетку от токсичных свободных радикалов, но и в целом определяет окислительно-восстановительные характеристики внутриклеточной среды [1].

ОКСИД АЗОТА (NO)

Оксид азота – сигнальная молекула, обладающая широким спектром биологических эффектов в организме. NO синтезируется из L-аргинина под действием фермента NO-синтазы, представленной тремя изоформами: нейрональной, индуцибельной (iNOS) и эндотелиальной (eNOS). Все формы синтазы требуют участия кофакторов, ведущим из которых является никотинамидадениндинуклеотидфосфатаза (НАДФ) [2].

Основными метаболическими эффектами оксида азота в организме являются вазодилатация, регуляция процессов агрегации тромбоцитов, расслабления мышц, пострецепторные реакции. ОС играет значимую роль как в гиперпродукции NO, так и снижении биодоступности и секреции данного биомаркера. При патологических состояниях, таких как сахарный диабет, происходит снижение продукции eNOS и увеличение iNOS, которые приводят к дисбалансу синтеза оксида азота в организ-

ме беременной женщины. С другой стороны, NO может усиливать процессы антиоксидантной активности путем индукции синтеза ферментов СОД и оксигеназы, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации глутатиона и активации процессов липопероксидации [1].

Избыточное окисление оксида азота приводит к образованию мощного оксиданта – пероксинитрита. Данная реакция обусловлена взаимодействием NO с супероксиданион-радикалом, что приводит к образованию данного аниона (ONOO⁻). Пероксинитрит индуцирует повреждение белков, липидов и ДНК, обуславливая клеточную дисфункцию и апоптоз [3].

Другим важным биомаркером, оказывающим значительное влияние на биологические свойства оксида азота, является асимметричный диметиларгинин (ADMA). Данный протеин, являясь ингибитором NO-синтазы, выступает важным фактором развития эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса [4]. Повышенные уровни ADMA наблюдаются при различных заболеваниях, ассоциированных с сосудистой дисфункцией в организме человека: гипертоническая болезнь, коронарный синдром. По данным Altinova и соавт. (2007), в патогенезе формирования васкулопатий при СД 1 типа (СД1) этот протеин также играет важную роль [5]. Основной вопрос у исследователей вызывает парадигма первоэтапности экспрессии патологических реакций: ОС усиливает выработку ADMA или же избыточная продукция данного биомаркера вызывает гиперэкспрессию АФК? Однако исследования на примере метаболического синдрома, СД и ишемической болезни сердца показали, что данные реакции тождественны и протекают параллельно в организме человека. Основным патогенетическим механизмом развития как эндотелиальной дисфункции, так и ОС при изменении экспрессии ADMA является снижение биодоступности NO [4]. Таким образом, ADMA выступает медиатором развития вышеуказанных состояний.

Индукцибельный фактор гипоксии-1 (HIF-1) – транскрипционный фактор, играющий важную роль клеточного ответа на гипоксию. Известны три члена семейства HIF-1, которые содержат две субъединицы (α , β). При нормальных условиях окислительного состояния в клетке экспрессия данного биомаркера находится на низком уровне. В условиях гипоксии происходит накопление HIF-1 в клетке [6]. Идентифицированы сигнальные пути, которые предполагают участие некоторых АФК и редко чувствительных транскрипционных факторов в генерации ОС в клетке.

Не только гипоксия является фактором активации HIF-1 в клетке. Различные гормоны и факторы роста, такие как инсулиноподобный фактор роста, ангиотензин II, тромбин и эндотелин-1, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли- α , могут являться медиаторами в инициации активности данного биомаркера в клетке. Известно, что вышеуказанные сигнальные молекулы в большом количестве экспрессируются при различных типах СД во время беременности у матери [7].

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА ПРИ СД

Важным источником синтеза свободных радикалов при СД является взаимодействие избытка глюкозы

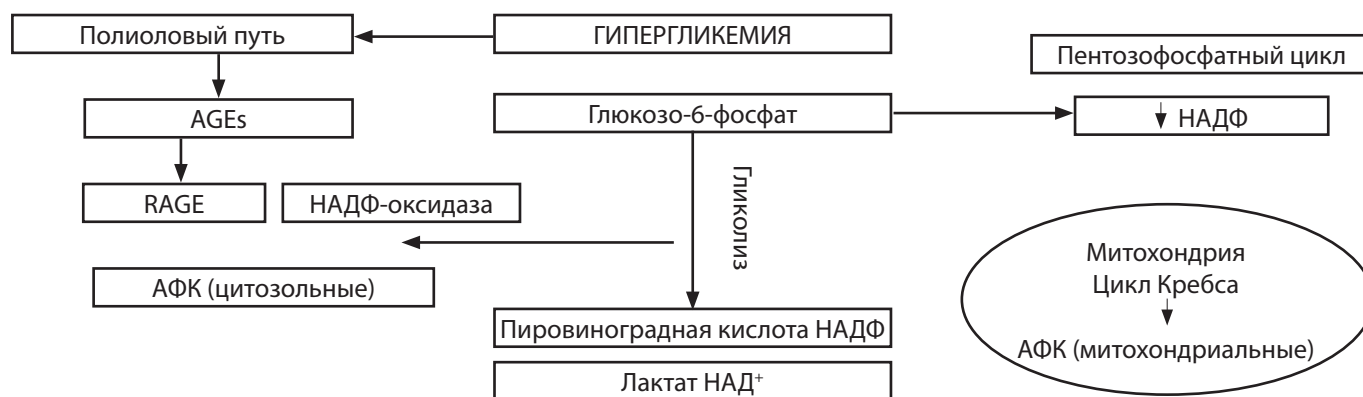


Рис. 1. Схема генерации АФК при гипергликемии.

с белками, что приводит к синтезу конечных продуктов окисления глюкозы (AGEs). Внеклеточные AGE связываются с собственным рецептором (RAGE). Данные связи стимулируют образование АФК путем активации фермента НАДФ-оксидазы (рис. 1). Вследствие этих процессов происходит повреждение клеточных мембран, которые являются дополнительным источником АФК. Активное связывание AGE-RAGE приводит к генерации АФК и активации процессов воспаления, что еще больше усугубляет окислительный стресс при СД [8] (рис. 1). В течение беременности ось AGE-RAGE играет важную роль в процессах окислительного стресса и воспаления. AGE активирует транскрипционный внутриклеточный ядерный фактор (NF- κ B), который является промотором регуляции множества генов, ответственных за экспрессию и синтез провоспалительных цитокинов и медиаторов эндотелиальной дисфункции. Это приводит к гиперэкспрессии провоспалительных биомаркеров, простагландинов и 8-изопростаглана (рис. 2) [9].

Гипергликемия при СД активирует процессы окисления глюкозы путем пентозофосфатного цикла [10]. Этот путь метаболизма глюкозы использует каскад ферментов, первичным из которых является глюкозо-6-фосфатаза. Глюкозо-6-фосфатаза является ингибитором фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (G6PD), являющегося основным медиатором образования альтернативной НАДФ в клетке при пентозофосфатном пути гликолиза. G6PD выступает и ингибитором синтеза глутатионсинтазы. Снижение экспрессии данного фермента увеличивает синтез АФК и процессы ОС в клетке (рис. 1).

Другим путем активации окислительных процессов во время беременности при СД может являться поли-

оловый путь окисления глюкозы (рис.1). Он приводит к генерации АФК несколькими путями. В условиях гипергликемии внутриклеточная концентрация глюкозы увеличивается, что вызывает активацию фермента альдоредуктазы. При нормальном состоянии данный фермент обладает низкой аффинностью для глюкозы. В условиях гипергликемии он стимулирует конверсию глюкозы в сорбитол. Сорбитол не проникает через клеточную мембрану и таким образом аккумулируется на поверхности клетки, что приводит к их повреждению и гибели. В дальнейшем сорбитол может окисляться посредством фермента сорбитол-дегидрогеназы во фруктозу, что требует избыточного участия НАДФ. Нарушение равновесия цитозольного НАДФ ингибирует фермент гликоальдегид-3-фосфат-дегидрогеназу, что приводит к накоплению конечных продуктов окисления глюкозы [10] (см. рис. 1). Полиоловый путь также приводит к подавлению синтеза глутатиона, что ведет к избыточной продукции АФК в клетке.

НАДФ-оксидаза – цитозольный фермент, играющий одну из значимых ролей в генерации активных форм кислорода и окислительно-восстановительных реакциях. Данный фермент является главным источником супероксидного анион-радикала в нейтрофилах и эндотелиальных клетках сосудов. Гипоксия является важным фактором активации НАДФ-оксидазы. С другой стороны, гипергликемия выступает не менее значимым фактором активации данного внутриклеточного фермента. По данным Poston L. и соавт. и соавт. (2004), НАДФ-оксидаза выступает важным ферментным источником супероксид-ионов в плаценте и регулирует продукцию супероксид-анион радикала [11]. Данный фермент редуцирует

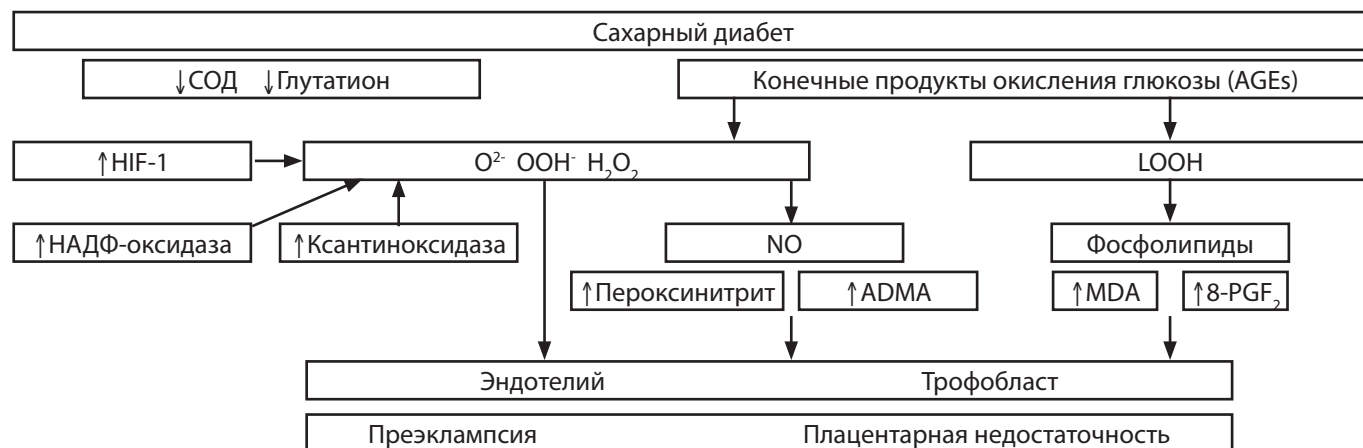


Рис. 2. Патогенез развития акушерских осложнений, обусловленных окислительным стрессом при сахарном диабете.

Таблица 1. Состояние прооксидантной системы во время беременности, отягощенной СД

Биомаркер	Автор, год	Группы исследования (n)	Среда исследования	СД1	ГСД
Малоновый диальдегид (MDA)	Peuchant [14] 2004	27 СД1 27 ГСД 27 Контроль	Эритроциты Плазма	↑ MDA	↑ MDA
	Biri [17] 2005	13 ГСД 13 Контроль	Плазма Плацента	-	↑ MDA ↑ MDA
	Madazli [13] 2008	22 ГСД 22 Контроль	Плазма Плазма пуповинной крови	-	↑ MDA ↑ MDA
	Araújo [52] 2013	5 СД 1 тип 15 ГСД 11 Контроль	Плацента	↑ MDA	NS
	Shang [15] 2015	28 ГСД 40 Контроль	Плазма Плазма пуповинной крови	-	↑ MDA ↑ MDA
	Aydemir [16] 2016	116 ГСД 120 Контроль	Плазма		↑ MDA
8-изопропан (8-iso-PGF2α)	Lappas [21] 2004	22 ГСД	Плацента Мышечная и жировая ткань	-	↑8-iso-PGF2α
	Coughlan [22] 2004	ГСД Контроль	Плацента Плазма	-	↑8-iso-PGF2α ↑8-iso-PGF2α
	Lappas 2010 [51]	13 ГСД 27 Контроль	Плазма Плацента Жировая ткань	-	↑8-iso-PGF2α ↑8-iso-PGF2α
	Shang [15] 2015	28 ГСД 40 Контроль	Плазма матери Плазма пуповинной крови	-	↑8-iso-PGF2α ↑8-iso-PGF2α
	Li H [53] 2016	14 ГСД 30 Контроль	Плазма	-	↑8-iso-PGF2α
Пероксинитрит (ONOO ⁻)	Kossenjans [41] 2000	6 СД 1 тип 6 Преэклампсия 5 Контроль	Плацента	↑ ONOO ⁻	-
	Horvath [25] 2009	22 ГСД (диета) 5 ГСД (инсулин) 25 Контроль	Плазма Плацента	-	↑ ONOO ⁻ ↑ ONOO ⁻
	Gelisgen [24] 2011	23 ГСД 22 Контроль	Плазма		↑ ONOO ⁻
Асимметричный диметиларгинин (ADMA)	Telejko [27] 2007	ГСД Контроль	Плазма	-	NS
	Mittermayer [26] 2007	77 с ГСД при предыдущей беременности	Плазма	-	↑ ADMA
	Akturk [28] 2010	54 ГСД 69 Контроль	Плазма	-	↑ ADMA
	Gumus [29] 2012	30 ГСД в анамнезе 40 Контроль	Плазма		↑ ADMA
Ксантиноксидаза (ХО)	Biri [17] 2005	13 ГСД 13 Контроль	Плазма Плацента	-	↑ХО ↑ХО
	Lappas 2010 [51]	13 ГСД 27 Контроль	Плазма Плацента Жировая ткань	-	↑ХО ↑ХО
	Shang [15] 2015	28 ГСД 40 Контроль	Плазма матери Плазма пуповинной крови	-	↑ХО ↑ХО
HIF-1	Li [53] 2013	6 ГСД 6 Контроль	Плацента	-	↑ HIF-1

уровни глутатиона, что повреждает клеточную антиоксидантную систему. При СД происходят изменения экспрессии и активности НАДФ-оксидазы. При этом повышается экспрессия практически всех субъединиц НАДФ-оксидаз (p22phox, p47phox, p67) как в трофобласте, так и в гладкомышечных клетках плаценты [12].

ЭКСПРЕССИЯ ОКСИДАТИВНЫХ ФАКТОРОВ В КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Прооксидантная система

В ряде исследований было установлено, что уровень малонового диальдегида в крови у беременных с нарушениями углеводного обмена был достоверно выше, чем у женщин с нормальной толерантностью к глюкозе [13–16] (табл. 1). Различными исследователями была показана прямая корреляционная связь между уровнем MDA и гликированного гемоглобина, подтверждающая предположения о значимой роли гипергликемии в развитии перекисного окисления липидов (ПОЛ) [15, 17].

Имеются данные о достоверно более высоком уровне плазменной концентрации 8-iso-PGF2 α у пациентов с СД 1 типа (СД1) по сравнению с группой контроля [18]. Уровни содержания 8-iso-PGF2 α при СД1 повышаются не только в плазме крови, но и в моче, а также прямо коррелируют с показателями гликемии натощак [19]. На экспериментальных моделях беременных самок крыс показано, что экскреция 8-iso-PGF2 α в суточной моче при СД достоверно выше, чем в группе контроля [20]. Кроме этого, повышенные уровни содержания 8-iso-PGF2 α обнаружены у пациентов с СД 2 типа (СД2), подтверждающие роль этого биомаркера как медиатора оксидации липидов при гипергликемии. При гестационном СД (ГСД), по данным Lappas M и соавт. (2004) [21], Coughlan и соавт. (2004) [22] и Li и соавт. (2016) [23], уровень плазменного содержания 8-изопростана был достоверно выше по сравнению с группой контроля (табл. 1).

При наличии СД гиперэкспрессия АФК и NO приводит к активному формированию пероксинитрита. В недавнем исследовании Gelisgen R. и соавт. (2011) установлено более высокое плазменное содержание ONOO $^-$ у женщин с диабетом беременных [24]. В работе Horvath EM и соавт. (2009) показано, что наличие метаболических нарушений у беременных с ГСД, использующих инсулинотерапию, связано с большим плазменным содержанием пероксинитрита по сравнению с женщинами, не использующими инсулин [25]. Таким образом, подтверждается значимая роль гипергликемии в инициации окислительных процессов при СД (табл. 1). В дальнейшем на экспериментальных моделях, имитирующих ГСД у крыс, была получена более высокая концентрация пероксинитрита в плазме крови в послеродовом периоде [26]. Это свидетельствует о роли оксидативных процессов в развитии сосудистых осложнений в дальнейшем у пациенток с ГСД в анамнезе.

По данным Telejko B и соавт. (2007), плазменные уровни содержания ADMA, исследованные во II триместре у женщин с ГСД и без нарушений углеводного обмена, достоверно не различались [27]. Более позднее исследование Akturk et al. (2010) подтвердило достоверно более высокие уровни плазменной концентрации ADMA у беременных с ГСД [28] (табл. 1).

В исследованиях, посвященных особенностям плазменной концентрации ADMA в послеродовом периоде, установлено достоверное повышение его уровня при беременности, отягощенной СД [26, 29]. Это подтверждает концепцию о том, что ADMA является не только маркером эндотелиальной дисфункции, но и предиктором развития метаболического синдрома и кардиоваскулярных нарушений в дальнейшем у женщин с ГСД в анамнезе.

По нашим данным, при ГСД повышается синтез уровня эндотелина-1 в крови матери [30], который нарушает баланс между прооксидантами (повышение уровня MDA) и антиоксидантами (снижение глутатиона, аскорбиновой кислоты в плазме). Таким образом, повышение уровня эндотелина-1 при беременности, отягощенной СД, может играть дополнительную роль в усугублении оксидативного стресса.

Антиоксидантная система

Содержание глутатиона в крови при СД у беременных, по данным различных авторов, различается: низкое [31, 32] либо повышенное [33]. Активность других участников глутатионовой системы (GR, GP и GST) у беременных с СД также была различной: не измененной [34], высокой [32] или низкой [14, 31, 36] (табл. 2).

Уровень активности другого значимого антиоксиданта СОД в крови при СД также различался. По данным Surapaneni KM и соавт. (2008), он был повышен по сравнению с женщинами группы контроля [32]. Тем не менее, в ряде многочисленных исследований было показано, что активность этого фермента снижается при различных типах СД во время беременности [14, 31, 33, 36]. Имеются данные и о том, что активность данного фермента при СД не изменена [17] (табл. 2).

Показатели активности каталазы у женщин с СД, по данным одних исследователей, не отличались от содержания у здоровых беременных [17, 32]. С другой стороны, в работе Lappas M и соавт. (2010) плазменное содержание данного фермента при диабете беременных было повышено [48], а в более позднем исследовании Lopez-Tinoco (2013) – снижено [36]. По данным Orchan и соавт. (2003), содержание данного фермента в крови женщин с СД1 было повышено, а в группе имеющих ГСД не отличалось [34]. Возможно, это связано с прямой связью активности каталазы со степенью нарушений углеводного обмена.

Высокие плазменные уровни мочевой кислоты наблюдаются у больных СД2. В последнее время данный биомаркер признан одним из факторов развития инсулинорезистентности. Во время беременности было показано, что содержание мочевой кислоты в сыворотке женщин, имеющих СД, повышено по сравнению с показателями группы контроля [35]. Эти данные также были подтверждены в работе Назаровой СИ и соавт. [38].

По данным различных исследований, уровень плазменного содержания витамина Е при СД снижается. При этом это характерно как для СД1 [14], так и для ГСД [32] (см. табл. 2). Однако в исследовании Dey P и соавт. (2008) данные выводы не были подтверждены [33].

Общая антиоксидантная активность (ОАА) характеризует уровень и способность клеток организма противостоять ОС. Не было получено различий по плазменному содержанию ОАА у женщин с ГСД и группой

Таблица 2. Состояние антиоксидантной системы во время беременности, отягощенной СД

Биомаркер	Автор, год	Группы исследования (n)	Среда исследования	СД 1	ГСД
Супероксиддисмутаза (SOD)	Peuchant [14] 2004	27 СД1 27 ГСД 27 Контроль	Эритроциты Плазма	↓ SOD	↓ SOD
	Coughlan 2004 [22]	ГСД Контроль	Плацента	-	↑ SOD
	Rajdl [31] 2005	12 СД1 8 ГСД 18 Контроль	Эритроциты	↓ SOD	↓ SOD
	Biri [17] 2005	13 ГСД 13 Контроль	Плазма Плацента	-	NS NS
	Surapaneni [32] 2008	20 ГСД 20 Контроль	Эритроциты	-	↑ SOD
	Dey [33] 2008	ГСД Контроль	Плазма	-	↓ SOD
	Lappas [51] 2010	13 ГСД 27 Контроль	Плазма Плацента	-	NS
	López-Tinoco [36] 2013	53 ГСД 20 Контроль	Плазма	-	↓ SOD
	Shang [15] 2015	28 ГСД 40 Контроль	Плазма матери Плазма пуповинной крови	-	↓ SOD ↓ SOD
Глутатионпероксидаза (GPX)	Orhan [34] 2003	3 СД 1 тип 3 ГСД 16 Контроль	Плазма Эритроциты	NS	NS
	Peuchant [14] 2004	27 СД1 27 ГСД 27 Контроль	Эритроциты Плазма	↓ GPX	↓ GPX
	Rajdl [31] 2005	12 СД1 8 ГСД 18 Контроль	Эритроциты	↓ GPX	↓ GPX
	Surapaneni [32] 2008	20 ГСД 20 Контроль	Эритроциты	-	↑ GPX
	López-Tinoco [36] 2013	53 ГСД 20 Контроль	Плазма	-	↓ GPX
	Araújo [52] 2013	5 СД 1 тип 15 ГСД 11 Контроль	Плацента	↑ GPX	NS
	Li H [53] 2016	14 ГСД 30 Контроль	Плазма	-	↓ GPX
Глутатион (GSH)	Rajdl [31] 2005	12 СД1 8 ГСД 18 Контроль	Эритроциты	↓↓ GSH	↓ GSH
	Surapaneni [32] 2008	20 ГСД 20 Контроль	Эритроциты	-	↓ GSH
	Dey [33] 2008	ГСД Контроль	Эритроциты	-	↑ GSH
	Araújo [52] 2013	5 СД 1 тип 15 ГСД 11 Контроль	Плацента	↓ GSH	NS

Таблица 2. Состояние антиоксидантной системы во время беременности, отягощенной СД (окончание)

Биомаркер	Автор, год	Группы исследования (n)	Среда исследования	СД 1	ГСД
Каталаза (CAT)	Orhan [34] 2003	3 СД1 тип 3 ГСД 16 Контроль	Плазма Эритроциты	↑ CAT	NS
	Biri [17] 2005	13 ГСД 13 Контроль	Плазма Плацента	-	NS ↓ CAT
	Surapaneni [32] 2008	20 ГСД 20 Контроль	Эритроциты	-	NS
	Lappas [51] 2010	13 ГСД 27 Контроль	Плазма Плацента Жировая ткань	-	↑ CAT ↑ CAT
	López-Tinoco [36] 2013	53 ГСД 20 Контроль	Плазма	-	↓ CAT
Витамин E	Peuchant [14] 2004	27 СД1 27 ГСД 27 Контроль	Эритроциты Плазма	↓ Vit E	↓ Vit E
	Surapaneni [32] 2008	20 ГСД 20 Контроль	Плазма	-	↓ Vit E
	Dey [33] 2008	ГСД Контроль	Плазма	-	NS
Общая антиоксидантная активность	Rajdl [31] 2005	12 СД1 8 ГСД 18 Контроль	Эритроциты	↓ OAA	↓ OAA
	Biri [17] 2005	13 ГСД 13 Контроль	Плазма	-	NS
	Shang [15] 2015	28 ГСД 40 Контроль	Плазма матери Плазма пуповинной крови	-	↓ OAA ↓ OAA

Примечания: NS – нет достоверных различий

контроля [17, 37]. С другой стороны, имеются результаты, указывающие на снижение уровня OAA при СД [31]. Противоположные данные получили СИ и соавт. (2006), установившие более высокий уровень OAA при СД1. (табл. 2) [38]. Возможно, неопределенность полученных результатов обусловлена различными типами исследованного диабета и исходного состояния углеводного обмена у беременных.

Известно, что селен входит в состав ферментов глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы. В рандомизированном исследовании Asemi Z и соавт. (2015) показано, что применение селена у женщин с ГСД достоверно повышает плазменное содержание глутатиона и снижает уровень малонового диальдегида [39].

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ СД

Плацента является источником продукции многих оксидантов и антиоксидантов. Являясь уникальным «интерфейсом» материнско-плодового взаимодействия, сохранение оксидантного статуса плацентой является важным механизмом поддержания благополучно-функционального состояния плода и течения бере-

менности. Нормальное развитие плаценты сопряжено с различными механизмами поддержания адекватных процессов ангио- и васкулогенеза. Как было указано ранее, ОС играет значимую роль в развитии плацентарной эндотелиальной дисфункции при СД. Это обусловлено избыточной продукцией AGEs в сыворотке крови и ткани плаценты, сопровождающейся возрастанием содержания продуктов окислительной модификации липидов, белков и ДНК [40]. Гиперэкспрессия АФК может нарушать данные процессы и усугублять сосудистую дисфункцию в маточно-плацентарном кровотоке. Это приводит к редукции плацентарного кровотока, что является значимым фактором риска развития преэклампсии и синдрома задержки роста плода (СЗРП).

Существует большое количество исследований, посвященных особенностям распределения NO в плаценте при СД у матери: повышение экспрессии [42] либо отсутствие различий по сравнению с группой контроля [41]. Разрозненность данных определяется и при оценке особенностей экспрессии эндотелиальной NO-синтазы [43, 44]. По нашим данным, при наличии ГСД, требующего диетотерапии, наблюдалась повышенная экспрессия eNOS в плаценте. В то же время при необходимости

инсулинотерапии экспрессия данного маркера в плаценте была резко снижена по отношению к группе контроля [45].

В условиях ОС под действием АФК происходят нарушение биодоступности NO и гиперэкспрессия плацентарного пероксинитрита. Вследствие окислительного процесса происходит активация процессов эндотелиальной дисфункции и повреждение клеток трофобласта. Наибольшая экспрессия плацентой NO происходит у женщин с СД1 [41] (табл. 1).

При наличии СД у беременной происходит увеличение продукции плацентой многих других прооксидантов: малонового диальдегида [17, 52], 4-гидроксиноненала [46]. По данным Larras M и соавт. (2004), уровень экспрессии 8-изопростана в плазме крови и в плаценте у женщин с ГСД достоверно выше, чем в группе контроля [51]. Более высокая экспрессия 8-изопростана в плаценте при ГСД подтверждается и в исследовании Coughlan MT и соавт. (2005) [50]. В недавнем исследовании Li H-P и соавт. (2016) эта закономерность была также показана [53] (см. табл. 1). Интересными являются сведения о том, что продукция 8-изопростана тканью плаценты увеличивается при аномальных значениях гликемии при проведении перорального глюкозотолерантного теста [51].

Другим ферментом, генерирующим избыточное количество АФК, является ксантиноксидоредуктаза [47]. Данный фермент относится к ферментативной группе, состоящей из двух изоформ: ксантиноксидазы и ксантиндегидрогеназы. Увеличение экспрессии ксантиноксидазы наблюдается в плаценте от матерей с СД [17, 51] (см. табл. 1).

Наряду с увеличением процессов активности ПОЛ в крови происходит закономерное увеличение липопероксидации в плаценте. В исследовании Pustovrh MC и соавт. (2005) установлено, что большая экспрессия липопероксидазы наблюдается преимущественно в клетках децидуальной оболочки, чем в плаценте. Это подтверждает протективную роль плаценты в отношении ОС [49].

Coughlan MT и соавт. (2004) показали, что метаболические нарушения, сопутствующие ГСД, приводят к снижению способности плаценты противостоять ОС [22]. Авторы установили снижение экспрессии генов ферментов каталазы и глутатионпероксидазы, играющих одну из ключевых ролей в инициации антиоксидантной активности клетки [51]. Другой важной особенностью данного исследования являются установленные нарушения в отношении ферментативного равновесия гипоксантин/ксантиноксидаза, которые ответственны за экспрессию генов антиоксидантной системы. По данным Araújo JR и соавт. (2013), уровень плацентарной экспрессии глутатиона снижается, а глутатионпероксидазы, напротив, повышается. Эта закономерность характерна для последствий от пациенток с СД1, но не для женщин с ГСД [52].

В литературе имеются противоречивые данные об уровнях экспрессии каталазы в плаценте при СД. В более ранних исследованиях установлено снижение синтеза данного фермента при наличии СД у матери [17]. В более позднем исследовании [51] этой закономерности не обнаружено (см. табл. 2). Данные об уровне экспрессии СОД в плаценте при ГСД также расходятся. Coughlan MT и соавт. (2004) установили, что экспрессия

СОД плацентой при СД повышается [22]. Авторы считают, что повышение активности данного фермента может являться компенсаторным механизмом против возрастания активности ксантиноксидазы и продукции супероксид-ионов. Тем не менее, при ГСД ферментативное отношение СОД/8-изопростан не снижается, что свидетельствует о неспособности СОД противостоять увеличивающемуся окислительному стрессу при СД [22]. В противовес этому мнению, более поздние исследования [17, 51] не выявили различий плацентарной экспрессии СОД при СД по сравнению с группой контроля.

Li H-P и соавт. (2013) установили повышенную экспрессию HIF-1 как в плаценте, так и в плазме крови у экспериментальных самок крыс с ГСД [53]. Важная регуляторная роль этого фактора позволяет как инициировать прооксидантный статус в клетке, так и опосредованно стимулировать рост новых сосудов и обуславливать повышенную васкуляризацию плаценты при СД у матери. Однако данных, посвященных этому вопросу, крайне мало.

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И РАЗВИТИЕ ПЛОДА ПРИ СД

Важную роль в эмбриональном дисморфогенезе играет ОС, возникающий при СД. Повышенный уровень гликемии приводит к нарушению гомеостаза и функции клетки. При этом происходит повреждение эндоплазматического ретикула. Потенциальная роль нарушений функции эндоплазматического ретикула в патогенезе врожденных пороков развития (ВПР) плода была показана в экспериментальных исследованиях [55]. Высокие уровни гликемии также повреждают морфологию и функцию митохондрий. Митохондриальные нарушения приводят к избыточной генерации активных форм кислорода. Высокий уровень гликемии снижает выработку основных антиоксидантных ферментативных систем (глутатион и тиреодоксин пероксидаз). Дисбаланс внутриклеточных прооксидантных и антиоксидантных систем приводит к нарушению сигнальных путей протеомного генеза. В результате нарушаются процессы митоза и апоптоза, что приводит к формированию ВПР плода при СД [54]. В ответ на гипергликемическое состояние эмбриональные клетки продуцируют избыточные уровни оксида азота. При взаимодействии с АФК оксид азота образует более токсичный радикал – пероксинитрит, который является мощным фактором разрушения клеточных мембран [56]. Данный процесс способствует развитию ВПР при СД.

Гипергликемия приводит к торможению поглощения миоинозитола, который имеет важное значение для густуляции и нейруляции на ранних стадиях эмбриогенеза. Дефицит миоинозитола обуславливает нарушения в фосфоинозитольной системе, что приводит к нарушениям цикла арахидоновой кислоты и синтеза простагландинов. Ключевым фактором является изменение активности цитозольной фосфолипазы A2 (cPLA2). Известно, что cPLA2 является мессенджером арахидоновой кислоты в клетку. В цитоплазме арахидоновая кислота посредством циклооксигеназы 2 типа (COX-2) конвертируется в простагландин E2 (PGE2) либо в 8-изопростагландин F2 (изопростан). В исследованиях, проведенных на эмбрионах *in vitro*, культивированных в концентри-

рованных растворах глюкозы, показано, что происходит выраженный дисбаланс синтеза данных простагландинов: снижение PGE2 и повышение 8-изопростагландина F2 [57]. Данная закономерность установлена в работах, проведенных у пациенток с различными типами СД. Гиперэкспрессия 8-iso-PGF2 приводит к повреждению клеточной мембраны, в то время как PGE2 оказывает протективный эффект на клетки эмбриона в условиях гипергликемии [57].

В результате ОС происходят нарушения регуляции внутриклеточных сигнальных систем, основными из которых являются семейства митогенактивированной (MAPK) и протеинкиназы С (PKC). Семейство протеинкиназы С состоит из 12 типов, каждый из которых по-разному регулируется в условиях гипергликемии. Показано, что активация типов PKC α , β , и δ при СД достоверно повышает частоту развития ВПР плодов экспериментальных животных [58]. Семейство MAPK-киназ играет не менее значимую роль в эмбриогенезе при СД. Его члены – экстраклеточная киназа (ERKs) и N-терминальная киназа (JNKs) имеют различную активность в условиях гипергликемии и ОС. ERKs обуславливает пролиферативную и митотическую клеточную активность, в то время как JNKs участвует в проапоптотических процессах [58]. При СД происходит увеличение активности JNKs и снижение ERKs. Данные процессы дисрегуляции могут приводить к развитию ВПР при СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процессы равновесия окислительно-восстановительных реакций являются важными механизмами жизнедеятельности клетки. Вследствие неблагоприятного экзо- и эндогенного влияния нормальный клеточный гомеостаз может нарушаться, что приводит к формированию ОС. Такое состояние характерно для декомпенсированного СД, которое ассоциировано с гипергликемией и гиперэкспрессией провоспалительных биомаркеров. Это приводит к формированию каскада патологических реакций, обуславливающих синтез активных форм кислорода и конечных продуктов окисления глюкозы. Избыточное формирование АФК приводит к усилению окисли-

тельных процессов и синтезу патологических продуктов распада в организме. Наибольший вклад в развитие ОС АФК оказывают в результате взаимодействия с оксидом азота, что, с одной стороны, снижает его свободную экспрессию, а с другой – биодоступность. Немаловажным патофизиологическим механизмом выступает формирование эндотелиотоксических продуктов: пероксинитрита и асимметричного диметиларгинина. Параллельно с этим процессом происходит активация синтеза оксидативных ферментов и факторов (HIF-1, НАДФ-оксидаза, ксантиноксидаза), и снижение экспрессии антиоксидантов (глутатионовой системы и супероксиддисмутазы). С другой стороны, в результате процессов перекисидации формируются токсичные малоновый диальдегид, 8-изопростан, 4-гидроксиноненаль (см. рис. 2). В конечном итоге данные биомаркеры разрушают клеточные мембраны, что еще больше приводит к гиперэкспрессии активных форм кислорода и усугублению ОС в клетке. Это формирует патологический круг реакций, оказывающий неблагоприятное течение на формирование плацентарного комплекса и выступает значимым фактором развития эндотелиальной дисфункции и сопряженных с ней преэклампсии и СЗРП. Тем не менее, несмотря на полученные данные, вызывают интерес особенности детальной экспрессии описанных биомаркеров при различных типах СД.

Проведенный анализ работ, посвященных проблеме ОС у беременных с СД, свидетельствует о том, что имеется еще целый ряд невыясненных вопросов. Противоречивость полученных данных диктует необходимость выполнения дальнейших научных исследований в этом направлении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Участие авторов. Капустин Р.В. – отбор, структурирование и анализ материала, формулирование выводов; Аржанова О.Н. – анализ материала, формулирование выводов; Тиселько А.В. – анализ материала, формулирование выводов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Lappas M, Hiden U, Desoye G, et al. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15(12):3061-3100. doi: 10.1089/ars.2010.3765
- Cuffe JS, Xu ZC, Perkins AV. Biomarkers of oxidative stress in pregnancy complications. *Biomark Med.* 2017;11(3):295-306. doi: 10.2217/bmm-2016-0250
- Xia Y. Superoxide generation from nitric oxide synthases. *Antioxid Redox Signal.* 2007;9(10):1773-1778. doi: 10.1089/ars.2007.1733
- Liu X, Hou L, Xu D, et al. Effect of asymmetric dimethylarginine (ADMA) on heart failure development. *Nitric Oxide.* 2016;54:73-81. doi: 10.1016/j.niox.2016.02.006
- Altinova A, Arslan A, Sepici-Dincel M, et al. Uncomplicated type 1 diabetes is associated with increased asymmetric dimethylarginine concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1881-1885. doi: 10.1210/jc.2006-2643
- Jadoon A, Cunningham P, McDermott LC. Regulation of fatty acid binding proteins by hypoxia inducible factors 1 α and 2 α in the placenta: relevance to pre-eclampsia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2015;93:25-29. doi: 10.1016/j.plefa.2014.09.004
- Grissa O, Ategbo JM, Yessoufou A, et al. Antioxidant status and circulating lipids are altered in human gestational diabetes and macrosomia. *Transl Res.* 2007;150(3):164-171. doi: 10.1016/j.trsl.2007.03.007
- Nowotny K, Jung T, Hohn A, et al. Advanced glycation end products and oxidative stress in Type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules.* 2015;5(1):194-222. doi: 10.3390/biom5010194
- Lappas M, Permezel M, Rice GE. Advanced glycation endproducts mediate pro-inflammatory actions in human gestational tissues via nuclear factor-kappaB and extracellular signal-regulated kinase 1/2. *Journal of Endocrinology.* 2007;193(2):269-277. doi: 10.1677/JOE-06-0081
- Rajapakse A, Ming XF, Carvas J, et al. The hexosamine biosynthesis inhibitor azaserine prevents endothelial inflammation and dysfunction under hyperglycemic condition through antioxidant effects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;296(3):H815-H822. doi: 10.1152/ajpheart.00756.2008
- Poston L, Rajmakers MT. Trophoblast oxidative stress, antioxidants and pregnancy outcome – a review. *Placenta.* 2004;25(Suppl):S72-78. doi: 10.1016/j.placenta.2004.01.003

12. Cui XL, Brockman D, Campos B, Myatt L. Expression of NADPH oxidase isoform 1 (Nox1) in human placenta: involvement in preeclampsia. *Placenta*. 2006 Apr-May;27(4-5):422-431. doi: 10.1016/j.placenta.2005.04.004
13. Madazli R, Tuten A, Calay Z, et al. The incidence of placental abnormalities, maternal and cord plasma malondialdehyde and vascular endothelial growth factor levels in women with gestational diabetes mellitus and nondiabetic controls. *Gynecol Obstet Invest*. 2008;65(4):227-232. doi: 10.1159/000113045
14. Peuchant E, Brun JL, Rigalleau V, et al. Oxidative and antioxidative status in pregnant women with either gestational or type 1 diabetes. *Clin Biochem*. 2004;37(4):293-298. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2003.12.005
15. Shang M, Zhao J, Yang L, Lin L. Oxidative stress and antioxidant status in women with gestational diabetes mellitus diagnosed by IADPSG criteria. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;109(2):404-410. doi: 10.1016/j.diabres.2015.05.010
16. Aydemir B, Baykara O, Cinemre FB, et al. LOX-1 gene variants and maternal levels of plasma oxidized LDL and malondialdehyde in patients with gestational diabetes mellitus. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(3):517-527. doi: 10.1007/s00404-015-3851-6
17. Biri A, Onan A, Devrim E, et al. Oxidant status in maternal and cord plasma and placental tissue in gestational diabetes. *Placenta*. 2006;27(2-3):327-332. doi: 10.1016/j.placenta.2005.01.002
18. Răchișan AL, Hrușcă A, Căinap S, et al. The activity of 8-iso-prostaglandin F2alpha as an oxidative stress marker in vivo in paediatric patients with type 1 diabetes mellitus and associated autoimmunities. *Clin Lab*. 2014;60(2):253-259.
19. Tabak O, Gelisgen R, Erman H, et al. Oxidative lipid, protein, and DNA damage as oxidative stress markers in vascular complications of diabetes mellitus. *Clin Invest Med*. 2011;34(3):E163-171. doi: 10.25011/cim.v34i3.15189
20. Cederberg J, Basu S, Eriksson UJ. Increased rate of lipid peroxidation and protein carbonylation in experimental diabetic pregnancy. *Diabetologia*. 2001;44(6):766-774. doi: 10.1007/s001250051686
21. Lappas M, Permezel M, Rice GE. Release of proinflammatory cytokines and 8-isoprostane from placenta, adipose tissue, and skeletal muscle from normal pregnant women and women with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5627-5633. doi: 10.1210/jc.2003-032097
22. Coughlan MT, Vervaaert PP, Permezel M, et al. Altered placental oxidative stress status in gestational diabetes mellitus. *Placenta*. 2004;25(1):78-84. doi: 10.1016/S0143-4004(03)00183-8
23. Li H, Yin Q, Li N, et al. Plasma Markers of Oxidative Stress in Patients with Gestational Diabetes Mellitus in the Second and Third Trimester. *Obstet Gynecol Int*. 2016;2016:3865454. doi: 10.1155/2016/3865454
24. Gelisgen R, Genc H, Kayali R, et al. Protein oxidation markers in women with and without gestational diabetes mellitus: a possible relation with paraoxonase activity. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(3):404-409. doi: 10.1016/j.diabres.2011.08.001
25. Horvath EM, Magenheimer R, Kugler E, et al. Nitrate stress and poly(ADP-ribose) polymerase activation in healthy and gestational diabetic pregnancies. *Diabetologia*. 2009;52(9):1935-1943. doi: 10.1007/s00125-009-1435-3
26. Mittermayer F, Kautzky-Willer A, Winzer C, et al. Elevated concentrations of asymmetric dimethylarginine are associated with deterioration of glucose tolerance in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Intern Med*. 2007;261(4):392-398. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01772.x
27. Telejko B, Zonenberg A, Kuzmicki M, et al. Circulating asymmetric dimethylarginine, endothelin-1 and cell adhesion molecules in women with gestational diabetes. *Acta Diabetol*. 2009;46(4):303-308. doi: 10.1007/s00592-008-0088-x
28. Akturk M, Altinova A, Mert I, et al. Asymmetric dimethylarginine concentrations are elevated in women with gestational diabetes. *Endocrine*. 2010;38(1):134-141. doi: 10.1007/s12020-010-9361-1
29. Gumus II, Kargili A, Kaygusuz I, et al. The association between serum asymmetric dimethyl arginine levels and a history of gestational diabetes among healthy women. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23(5):391-395. doi: 10.1097/MBC.0b013e3283468acc
30. Капустин Р.В., Аржанова О.Н., Соколов Д.И., и др. Оценка концентрации эндотелина-1 и sICAM-1 в плазме крови у беременных с гестационным сахарным диабетом // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – №5. – С.36-41. [Kapustin RV, Arzhanova ON, Sokolov DI, et al. Estimation of the plasma concentration of endothelin-1 and sICAM-1 in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013;5(5):36-41. (In Russ.)]
31. Rajdl D, Racek J, Steinerova A, et al. Markers of oxidative stress in diabetic mothers and their infants during delivery. *Physiol Res*. 2004;54(4):429-436.
32. Surapaneni KM, Vishnu PV. Antioxidant enzymes and vitamins in gestational diabetes. *J Clin Diagn Res*. 2008;2(5):1081-1085.
33. Dey P, Gupta P, Acharya NK, et al. Antioxidants and lipid peroxidation in gestational diabetes – a preliminary study. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2008;52(2):149-156.
34. Orhan H, Onderoglu L, Yucel A, et al. Circulating biomarkers of oxidative stress in complicated pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2003;267(4):189-195. doi: 10.1007/s00404-002-0319-2
35. Kharb S. Ascorbic acid and uric acid levels in gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynecol India*. 2007;57(5):401-402.
36. López-Tinoco C, Roca M, García-Valero A, et al. Oxidative stress and antioxidant status in patients with late-onset gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2013;50(2):201-208. doi: 10.1007/s00592-011-0264-2
37. Toescu V, Nuttall SL, Martin U, et al. Changes in plasma lipids and markers of oxidative stress in normal pregnancy and pregnancies complicated by diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2004;106(1):93-98. doi: 10.1042/CS20030175
38. Назарова С.И., Прокопенко В.М., Кошелева Н.Г., Арутюнян А.В. Уровень перекисной хемилюминесценции в сыворотке крови у здоровых и больных СД 1 типа женщин вне и в динамике беременности // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2006. – Т. LV. – №2. – С. 14-19. [Nazarova SI, Prokopenko VM, Kosheleva NG, Arutjunyan AV. The level of peroxide chemiluminescence of the blood serum in healthy women and patients having diabetes mellitus type 1 beyond and in the dynamics of pregnancy. *Journal of obstetrics and woman disease*. 2006;LV(2):14-19. (In Russ.)]
39. Asemi Z, Jamilian M, Mesdaghinia E, Esmaillzadeh A. Effects of selenium supplementation on glucose homeostasis, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2015;31(10):1235-1242. doi: 10.1016/j.nut.2015.04.014
40. Chekir C, Nakatsuka M, Noguchi S, et al. Accumulation of advanced glycation end products in women with preeclampsia: possible involvement of placental oxidative and nitrate stress. *Placenta*. 2006;27(2-3):225-233. doi: 10.1016/j.placenta.2005.02.016
41. Kossenjans W, Eis A, Sahay R, et al. Role of peroxynitrite in altered fetal-placental vascular reactivity in diabetes or preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278(4):H1311-H1319. doi: 10.1152/ajpheart.2000.278.4.H1311
42. Gauster M, Desoye G, Tötsch M, Hiden U. The placenta and gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. 2012;12(1):16-23. doi: 10.1007/s11892-011-0244-5
43. Loukovaara MJ, Loukovaara S, Leinonen PJ, et al. Endothelium-derived nitric oxide metabolites and soluble intercellular adhesion molecule-1 in diabetic and normal pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;118(2):160-165. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.11.009
44. San Martin R, Sobrevia L. Gestational diabetes and the adenosine/L-arginine/nitric oxide (ALANO) pathway in human umbilical vein endothelium. *Placenta*. 2006;27(1):1-10. doi: 10.1016/j.placenta.2005.01.011
45. Капустин Р.В., Аржанова О.Н., Полякова В.О. Экспрессия сосудистотропных сигнальных молекул в ткани плаценты при гестационном сахарном диабете // *Молекулярная медицина*. – 2012. – №5. – С. 45-49. [Kapustin RV, Arzhanova ON, Polyakova VO. Vascular tropic signaling molecules expression in the placental tissue samples from puerperae with gestational diabetes mellitus. *Molekulyarnaya Meditsina*. 2012;5(5):45-49. (In Russ.)]
46. Navarro A, Alonso A, Garrido P, et al. Increase in placental apolipoprotein D as an adaptation to human gestational diabetes. *Placenta*. 2010;31(1):25-31. doi: 10.1016/j.placenta.2009.11.002
47. Rajesh M, Mukhopadhyay P, Batakai S, et al. Xanthine oxidase inhibitor allopurinol attenuates the development of diabetic cardiomyopathy. *J Cell Mol Med*. 2009;13(8B):2330-2341. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00564.x
48. Lappas M, Permezel M, Ho PW, et al. Effect of nuclear factor-kappa B inhibitors and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands on PTHrP release from human fetal membranes. *Placenta*. 2004;25(8-9):699-704. doi: 10.1016/j.placenta.2004.02.003
49. Pustovrh MC, Jawerbaum A, Capobianco E, et al. Oxidative stress promotes the increase of matrix metalloproteinases-2 and -9 activities in the feto-placental unit of diabetic rats. *Free Radic Res*. 2005;39(12):1285-1293. doi: 10.1080/10715760500188796

50. Coughlan MT, Permezel M, Georgiou HM, Rice GE. Repression of oxidant-induced nuclear factor-kappaB activity mediates placental cytokine responses in gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3585–3594. doi: 10.1210/jc.2003-031953
51. Lappas M, Mitton A, Permezel M. In response to oxidative stress, the expression of inflammatory cytokines and antioxidant enzymes are impaired in placenta, but not adipose tissue, of women with gestational diabetes. *J Endocrinol.* 2010;204(2):75–84. doi: 10.1677/JOE-09-0321
52. Araújo JR, Ramalho C, Correia-Branco A, et al. A parallel increase in placental oxidative stress and antioxidant defenses occurs in pre-gestational type 1 but not gestational diabetes. *Placenta.* 2013;34(11):1095–1098. doi: 10.1016/j.placenta.2013.09.001
53. Li H-P, Chen X, Li M-Q. Gestational diabetes induces chronic hypoxia stress and excessive inflammatory response in murine placenta. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(4):650–659. doi: 10.1677/JOE-09-0321
54. Dheen ST, Tay SS, Boran J, et al. Recent studies on neural tube defects in embryos of diabetic pregnancy: an overview. *Cur. Med Chem.* 2009;16(18):2345–2354. doi: 10.2174/092986709788453069
55. Zhao Z. Endoplasmic reticulum stress in maternal diabetes-induced cardiac malformations during critical cardiogenesis period. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2012;95(1):1–6. doi: 10.1002/bdrb.20330
56. Zhao Z, Eckert RL, Reece EA. Reduction in embryonic malformations and alleviation of endoplasmic reticulum stress by nitric oxide synthase inhibition in diabetic embryopathy. *Reprod Sci.* 2012;19(8):823–831. doi: 10.1177/1933719111434543
57. Zhao Z, Reece EA. New Concepts in Diabetic Embryopathy. *Clinics in Laboratory Medicine.* 2013;33(2):207–233. doi: 10.1016/j.cl.2013.03.017
58. Cao Y, Zhao Z, Eckert RL, Reece EA. Protein kinase C β 2 inhibition reduces hyperglycemia-induced neural tube defects through suppression of a caspase 8-triggered apoptotic pathway. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):226.e1–5. doi: 10.1016/j.ajog.2011.01.013

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Капустин Роман Викторович, к.м.н. [Roman V. Kapustin, MD, PhD]; адрес: 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3 [address: 3 Saint Petersburg, Mendeleyevskaya line, 199034 Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2783-3032>; Researcher ID: G-3759-2015; eLibrary SPIN: 7300-6260; e-mail: kapustin.roman@gmail.com.

Аржанова Ольга Николаевна, д.м.н., профессор [Olga N. Arzhanova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3059-9811>; eLibrary SPIN: 7910-6039; e-mail: olga_arjanova@mail.ru.

Тиселько Алена Викторовна, к.м.н. [Alena V. Tiselko, MD, PhD]; <https://orcid.org/0000-0002-2512-833X>; eLibrary SPIN: 9010-7276; e-mail: alenadoc@mail.ru.

ЦИТИРОВАТЬ:

Капустин Р.В., Аржанова О.Н., Тиселько А.В. Оксидативный стресс у беременных с сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №6. — С. 461–471. doi: 10.14341/DM8669

TO CITE THIS ARTICLE:

Kapustin RV, Arzhanova ON, Tiselko AV. Oxidative stress in pregnant women with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2017;20(6):461–471. doi: 10.14341/DM8669