

Инсулинорезистентность при беременности (обзор литературы)

С.В. ГОРДЮНИНА

Insulin resistance during pregnancy (a literature review)

S.V. GORDYUNINA

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва

Рассматриваются механизмы развития инсулинорезистентности при беременности.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, метаболизм, энергия, беременность.

The author considers the mechanisms of development of insulin resistance during pregnancy.

Key words: insulin resistance, metabolism, energy, pregnancy.

Беременность сопровождается инсулинорезистентностью (ИР) [1], но причина ее возникновения и значение при данном состоянии остаются открытыми вопросами [2]. Их анализ позволил обосновать роль ИР в регуляции метаболизма и развития процессов жизнедеятельности [3]. Механизмы ИР могут функционировать в организме эффективно, неэффективно и сверхэффективно. Это отражается на уровне продукции энергии, функциональной активности клеток, органов-мишеней и организма в целом [4, 5].

У взрослого здорового человека, который уже перестал расти, но еще не начал стареть, катаболизм белка приблизительно равен его анаболизму. Для продукции энергии у него используются преимущественно углеводы и жиры, которые утилизируются эффективно. При беременности, старении, ожирении, гипертонической болезни, эндокринной патологии и многих других состояниях имеет место уменьшение образования белка и увеличение его катаболизма [1, 6]. Для эндогенной продукции энергии при этих состояниях привлекаются белки. Утилизация глюкозы становится неэффективной из-за нарушения ее фосфорилирования и частичного снижения анаболических действий инсулина. Это влечет за собой снижение продукции энергии, метаболические и функциональные изменения в организме, которые наиболее полно представлены при сахарном диабете 2-го типа (СД2) [1].

По мере развития таких процессов утилизация глюкозы и анаболические эффекты инсулина снижаются постепенно. Сначала уменьшается образование энергии и гликогена [1, 7], происходит накопление жировой ткани [8, 9] и свободных жирных кислот [10], возникает дислиппротеинемия атерогенных классов [11]. Затем синтез жиров снижается

[8, 9] и тормозится образование белка [1, 6]. Функциональные изменения в органах и тканях сначала являются обратимыми. Позднее уменьшается образование белка и нуклеиновых кислот [1, 12]. С этого момента функциональные нарушения в организме или органе-мишени становятся необратимыми.

Преобладание синтеза белка над его катаболизмом имеется в фето-плацентарном комплексе, у новорожденного, у ребенка и подростка, во время физиологического сна, при мышечной активности, при злокачественных и доброкачественных заболеваниях и др. [6, 13–15]. При этих состояниях за счет механизмов компенсации ИР [3] значительно возрастает образование энергии и функциональная активность клеток, органов-мишеней или организма в целом. Аминокислоты, появляющиеся при катаболизме белка, используются не для синтеза энергии, а в пластических целях [6, 16]. К механизмам компенсации ИР относятся активация эндокринной системы, выработка веществ, повышающих чувствительность к инсулину, и регуляция метаболизма на уровне клетки: аутокринная, паракринная, интракринная, юстакринная [1, 2, 14, 16–19].

Способ образования энергии, не требующий существования ИР на уровне депо, можно также отнести к механизмам компенсации ИР. Сохраняя запасы углеводов, жиров и белков, он препятствует возрастанию дезорганизации биосистемы организма. Последствия голода известны. С другой стороны, показано что пища является одним из основных факторов, усиливающих ИР в организме: еда приводит к возрастанию свободнорадикального окисления липидов, выработке провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка, активации внутрисосудистого свертывания крови [20]. После еды механизмы ИР начинают функционировать

менее эффективно. Чем обильнее рацион, тем хуже они функционируют. Из практики известно, что умеренность в еде и физическая активность благотворны для сохранения здоровья. Диалектику внешнего пути образования энергии определяет второй закон термодинамики, согласно которому термодинамические системы развиваются в сторону увеличения своей энтропии (разупорядоченности) [4, 5].

Причины возрастания ИР при физиологической беременности

Во время физиологической беременности (ФБ) увеличивается потребность в пластических и энергетических веществах для создания фето-плацентарного комплекса (ФПК), поэтому в организме матери ИР возрастает [8, 21, 22]. В результате усиливается распад гликогена, жировых депо, белковых структур, которые поступают в ФПК [21, 23]. Неэффективное функционирование механизмов ИР у матери сопровождается нарушением фосфорилирования глюкозы и передачи сигнала гормона — ослаблением сахароснижающего действия инсулина [1, 8], уменьшением продукции АТФ [7] и обратимыми метаболическими и функциональными изменениями [7—11]. Таким образом, возрастание ИР при ФБ — необходимое условие для создания ФПК, неизбежным следствием которого являются адаптационные изменения в организме матери, напоминающие патологические.

Особенности механизмов ИР при ФБ

Механизмы ИР действуют при ФБ и при СД2 вне беременности аналогичным образом [1, 8]. Это обуславливает возникновение сходных изменений в организме при данных состояниях, которые включают уменьшение образования АТФ, эндотелиоз, оксидативный стресс, системное воспаление, угнетение клеточного и активацию гуморального звена иммунитета, активацию внутрисосудистого свертывания крови, возрастание ОЦК и др. [1, 7, 8, 16, 24, 25]. При ФБ их выраженность менее значительна из-за более мощной компенсации ИР [15, 21, 23, 26], особенно в I и II триместрах. ФБ свойственно также возрастание уровня свободных жирных кислот [10] и увеличение жировой ткани [8, 9], дислипотеинемия IV атерогенного класса [11] и торможение образования белка [6]. Накопленный жир в организме матери после 30 нед ФБ используется для образования энергии [8, 9]. На ослабление сахароснижающего действия инсулина указывает, в частности, увеличение постпрандиальной гликемии с 8 нед гестации [21]. Возрастание скорости клубочковой фильтрации с 8-го дня ФБ [9, 24] может указывать на их адаптационные изменения, которые, как и при СД, обусловлены повышением синтеза оксида азота и усилением потери белка [26, 27]. Из-

менения при ФБ и на ранних стадиях СД2 являются обратимыми [1, 11, 24].

В динамике ФБ изменяется участие механизмов ИР в регуляции образования и расходования энергии. Так, в ангиогенезе до 6 нед и в 7—8 нед ведущее значение имеют матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы, а на сроке 11—14 нед эта роль переходит к сосудисто-эндотелиальному фактору роста и его ингибиторам [28, 29]; сокращения миометрии в третьем и в первом триместрах сопровождаются повышением синтеза разных цитокинов [30].

В ФПК в отличие от организма матери утилизация веществ происходит сверхэффективно. Это обеспечивается выработкой гормонов и белков «зоны беременности» в ФПК, где их влияние на ИР наиболее выражено [21, 23, 26], а также регуляцией образования энергии на уровне клетки [2, 17—19]. Свой вклад в компенсацию ИР вносит и экзогенный путь образования энергии из веществ материнского организма. Результатом является значительное возрастание продукции энергии в ФПК и, как следствие, увеличение анаболизма и его функциональной активности. Пластические процессы у плода возрастают на три порядка, в плаценте — на два, а в органах-мишенях (матке и молочных железах) — на порядок [12]. Таким образом, функциональная активность систем плода [15] и плаценты [6, 11, 16, 23] гораздо выше, чем в организме матери.

В I и II триместрах ФБ компенсация ИР достаточно высока [21, 31], поэтому в ФПК активно идут анаболические процессы: скорость удвоения массы плода до 28 нед ФБ гораздо выше, чем после этого срока [12]. Функциональная активность органов матери и антиоксидантная защита в ее организме остаются сохранными [7, 32]. Синтез белка в ее организме страдает мало [6, 14, 16].

По мере развития ФБ образование энергии в нем постепенно уменьшается [7]. С III триместра ослабляется компенсация ИР: снижаются уровни инсулина, пролактина, прогестерона, хорионического гонадотропина, плацентарного лактогена, α -фетопротеина [16, 26, 31]. Прогрессирование ИР в динамике ФБ приводит к повышению концентрации всех маркеров ИР в III триместре [22, 24].

Снижение синтеза энергии в организме беременной находит отражение в функциональных изменениях ее органов и систем. Так, перед родами ослабевает активность сердца и почек [9, 24], изменяется тип кровообращения с гиперкинетического на гипокINETический [24], прогрессируют нарушения микроциркуляции и хронический ДВС-синдром [24, 33], возрастает периферическое сопротивление сосудов [9, 24, 34], повышаются АД [24, 34] и тонус миометрии, нарастают гипоксия и ацидоз [7, 24], увеличивается аутоиммунизация [16, 24], усиливается активность иммунной системы в целом и особенно ее клеточного звена [16], изменяется

спектр продуцируемых цитокинов с противовоспалительных на провоспалительные [16, 24] и т.п.

В ФПК в динамике ФБ также уменьшается продукция энергии. Это приводит к замедлению роста массы плода, которая от 28 до 34 нед удваивается с 1100 г до 2200 г, а с 34 до 40 нед увеличивается только наполовину [12]. Важен тот факт, что в плаценте ИР выше, чем у плода, так как ангиогенез в ней находится под контролем плацентарного гормона роста, который значительно повышает ИР, тогда как у плода — под контролем плацентарного лактогена [16]. Компенсация ИР в плаценте меньше, чем у плода, поэтому механизмы ИР в ней функционируют менее эффективно. В связи с этим в плаценте быстрее снижаются анаболические действия инсулина и продукция энергии. В ней происходят необратимые изменения: с 36 нед ФБ выявляется старение плаценты, уменьшение продукции гормонов [16, 31], фактора ее роста [35] и общего белка [6, 12]. В ней нарастают процессы катаболизма, ухудшается микроциркуляция, усиливается активность иммунной системы. Синтез нуклеиновых кислот в плаценте не страдает [36], что сохраняет ее функции до родов. Началу родовой деятельности предшествуют повышение уровней окситоцина (регулирующего не только сокращения миометрия, но и углеводный обмен у матери), простагландина F₂-α в плодных оболочках и кортикотропин-рилизинг гормона в плаценте [11, 16, 23].

Таким образом, по мере нарастания ИР в динамике ФБ от ее начала к родам в системе мать—плацента—плод постепенно снижается образование энергии. Этот процесс наиболее выражен в плаценте. Можно предположить, что в плаценте происходит декомпенсация ИР, инициирующая начало родовой деятельности, в которой, наряду с плацентой, принимают участие также организмы матери и плода.

Особенности образования энергии в родах

Во время родов в миометрии образование АТФ осуществляется так же, как и при сокращениях скелетных мышц [13]. В родах участвует алактатный механизм образования энергии, окисляются углеводы и жиры [8]. Возрастное продуцирование глюкокортикоидов [16, 21] усиливает ИР, обеспечивая гликогенолиз в печени и плаценте [37], глюконеогенез и повышение уровня глюкозы в крови [37]. Увеличение уровней лактата и пирувата во втором периоде родов [37] указывает, что в это время глюкоза окисляется анаэробным путем [4]. Снижение уровня гликемии в конце периода изгнания [37] может быть обусловлено следующими причинами. Во-первых, гликолиз, который преобладает в период потуг, в отличие от дыхания требует значительного количества глюкозы [4]. Во-вторых, запасы углеводов в процессе родов истощаются, а возможности глюконеогенеза недостаточны для поддержания

эугликемии [1]. Снижение концентрации инсулина в родах [8, 37] связано с усилением активности симпатико-адреналовой системы и является профилактической мерой против возможного развития гипогликемии. Увеличение концентрации инсулина в конце периода потуг [8, 37] отражает активацию парасимпатического звена вегетативной нервной системы.

Особенности образования энергии в послеродовом периоде

Через 3 дня после родов инсулин возвращается к уровню, характерному для небеременных женщин [11], что указывает на уменьшение ИР в послеродовом периоде. Механизмы ИР начинают функционировать эффективно. В организме матери постепенно возрастает продукция энергии и происходит обратное развитие адаптационных изменений, характерных для ФБ. В матке синтез АТФ снижается, что является биохимической основой нарастания в ней катаболических процессов и ее инволюции. В начале послеродового периода энергия образуется в основном из гликогена матки, не использовавшегося в родах [37], и молочной кислоты, которая накопилась за время ФБ и родов. Некоторое время после родов в организме матери сохраняются присущие ФБ изменения [24]. Они направлены на ликвидацию «кислородного долга», восполнение запасов гликогена в печени и скелетных мышцах и ликвидацию нарушений клеточных структур в восстановительном периоде [13] после ФБ и родов.

Особенности механизмов ИР при осложнениях беременности

Современные теории рассматривают развитие преэклампсии (ПЭ) с позиций функционирования отдельно взятых систем организма [2, 24, 38, 39]. Бесперспективность такого подхода показывает практика: проблема патогенеза ПЭ не решена до настоящего времени.

ПЭ чаще возникает при тех состояниях, при которых имеется значительная ИР: у юных и возрастных первородящих, при ожирении, гипертонической болезни, эндокринной патологии, инфекциях, болезнях почек, гипокинезии [1, 24, 40]. Механизмы ИР носят универсальный характер, и это объясняет полиэтиологичность развития ПЭ [3].

При ПЭ уровень ИР выше, чем при ФБ [41—44], а чувствительность к инсулину ниже [10, 45]. Следствием выраженной ИР при ПЭ является усиленный распад жиров, который приводит к повышению ацилов жирных кислот [10, 13]. Они наряду с гипоксией и ацидозом разобщают окисление с фосфорилированием [1, 10, 13]. Это приводит к значительному, по сравнению с ФБ, снижению образования энергии у беременной в плаценте и у плода [24, 46—48]. Уменьшение продукции энергии при ПЭ объ-

ясняет терапевтический эффект производных АТФ, которые улучшают гемодинамические показатели и работу сердца [24].

Изменения в организме матери, свойственные концу III триместра ФБ, при ПЭ более значительны. Это находит отражение в нарушении метаболизма [42] и его регуляции на уровне клетки [18, 35, 49], состояния эндотелия, клеточной мембраны, сосудистой стенки, микроциркуляции, антиоксидантной активности, деятельности эритроцитов, сердца, печени и почек [7, 24, 33], поджелудочной железы [50], иммунной системы [16, 24], углублении гипоксии и ацидоза [7, 24].

При прогрессировании ИР нарастает тяжесть ПЭ. Поэтому, как и при ФБ, изменяется гемодинамика: гиперкинетический тип кровообращения при легкой ПЭ изменяется на эукинетический при ПЭ средней тяжести, а затем на гипокинетический при тяжелой ПЭ; сниженное периферическое сопротивление сосудов при легкой ПЭ повышается с нарастанием ее тяжести [24]. При ПЭ установлена прямая связь между гипертензией и ИР [42, 51—53] и показана роль ИР как предшественника повышения АД [42, 53].

Гемодинамические изменения идут параллельно с усилением нарушений жирового обмена [5, 34, 53, 54]. Значительное снижение анаболических эффектов инсулина при ПЭ приводит к атерогенным изменениям липидного обмена, выраженной дисфункции эндотелия и гипертрофии сосудистой стенки [10, 24, 55]. Указанные механизмы приводят к необратимым изменениям в сердечно-сосудистой системе матери и плода. Поэтому у женщин с ПЭ в анамнезе и у их маловесных детей повышен риск сердечно-сосудистой патологии в будущем [10, 42, 52, 55, 56].

Снижение компенсации ИР при ПЭ происходит поэтапно. Вначале оно затрагивает аутокринную [18, 35, 49], а затем эндокринную регуляцию метаболизма [16, 35, 57]. В плаценте уменьшается образование плацентарного фактора роста [18, 35] и ряда белков «зоны беременности» [16]. В ответ на это в ней возрастает активность ферментных систем, ответственных за синтез АТФ [57], а также функцию щитовидной железы и надпочечников [47, 54, 58] у матери и плода. С нарастания тяжести ПЭ компенсация ИР снижается: уменьшается активность ферментных систем [57] и продукция глюкокортикостероидных [47, 58], тиреоидных [47], плацентарных [16] гормонов, но возрастают влияния вагуса и связанное с этим повышение инсулина в крови [8, 59].

Развитие ПЭ можно прогнозировать с I—II триместров. Ряд показателей, характеризующих ИР [10, 41, 44, 60, 61] и тканевую регуляцию метаболизма [18, 29, 35, 39], уже используются для этой цели. Полезными могут оказаться и другие проявления ИР, такие как скорость клубочковой фильтрации и постпрандиальная гликемия, изменяющиеся на ранних сроках беременности [23, 24].

Декомпенсация ИР при преэклампсии

Приступ эклампсии можно рассматривать как декомпенсацию ИР при ПЭ. У женщин с тяжелой ПЭ нередко отмечается гипогликемия [24, 62], которая обусловлена уменьшением выработки контринсулярных гормонов [16, 47, 58]. В результате снижаются глюконеогенез и запасы гликогена в печени, а повышение уровня инсулина в крови препятствует распаду гликогена и образованию кетоновых тел [1, 59]. Итогом этих изменений является дефицит субстратов для образования энергии в ЦНС, что приводит к развитию судорожного синдрома. Судороги на фоне гипогликемии во время приступа эклампсии аналогичны гипогликемической коме при СД [59]. Развитие приступа эклампсии возможно и в послеродовом периоде, так как в родах в организме матери ИР усиливается.

Приступу эклампсии может предшествовать критическая ПЭ. Она может и не реализоваться в гипогликемическую кому, поскольку уровень глюкозы может восстановиться за счет возрастания синтеза глюкагона и активации симпатно-адреналовой системы [1, 59]. Клинические проявления этого осложнения ПЭ (головная боль, диплопия, боли в эпигастрии) [24, 58] аналогичны гипогликемическому состоянию при СД [59].

Тяжелая ПЭ и приступ эклампсии реже развиваются при повторной и чаще — при первой беременности [24, 40]. При повторном контакте с антигеном иммунная система реагирует более активно. Поэтому иммунокомпетентные клетки интенсивнее продуцируют цитокины, участвующие в ремоделировании маточных сосудов [16, 29, 63] и в переключении стероидогенеза на образование дегидроэпиандростерон-сульфата [63]. Это подтверждает обнаружение на сроке 30 нед у повторнородящих здоровых женщин (по сравнению с первобеременными) экскреции эстриола [64]. Дегидроэпиандростерон-сульфат является предшественником эстриола и повышает чувствительность к инсулину [65]. Это означает более значительную компенсацию ИР при повторной беременности и уменьшение возможности развития ПЭ и декомпенсации ИР.

Сокращение синтеза энергии может происходить при ПЭ не только в организме матери, но и в ФПК. Поэтому при ПЭ нередко угроза прерывания беременности, преждевременные роды, отслойка плаценты, фето-плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода [24, 46—48]. Они могут возникать и в отсутствие ПЭ, как и ПЭ может протекать без нарушений в ФПК. Все эти осложнения объединяет уменьшение образования энергии [24, 46—48], возникающее преимущественно в матке и/или в ФПК.

Таким образом, общепатологические представления позволяют объяснить факты, относящиеся к ФБ и ее осложнениям.

ЛИТЕРАТУРА

- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М: Универсум Паблишинг 2003.
- Бурлев В.А., Тимошина И.В., Ильясова Н.А., Комиссарова Л.М. Жировая железа: молекулярные и функциональные особенности у беременных женщин. Пробл репрод 2012; 5: 9—16.
- Гордюнина С.В. Инсулинорезистентность и регуляция метаболизма. Пробл эндокринологии 2012; 3: 31—34.
- Ленинджер А. Пер. с англ. Биохимия. М: Мир 1974.
- Доброборский Б.С. Термодинамика биологических систем. www.interlibrary.narod.ru./Get Cat. Scient. Dep/
- Рослый И.М., Абрамов С.В. Биохимические показатели крови во время физиологической беременности. Вopr гин акуш и перинатол 2005; 4: 2: 7—13.
- Бурлев В.А. Свободно-радикальное окисление в системе мать—плацента—плод при акушерской патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1992.
- Орковадзвили Л.Ш., Потин В.В., Кошелева Н.Г. и др. Сахарный диабет и беременность. Пробл эндокринологии 1987; 2: 82—87.
- Шехтман М.М., Закиров И.З., Глезер Г.А. Артериальная гипертензия у беременных. Ташкент: Медицина 1982.
- Вельков В.В. Свободные жирные кислоты — маркер патологии беременности. <http://Diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/FFApregnansy.pdf>
- Клиническая патология беременности и новорожденного: Пер. с англ. Под ред. М.Н. Кочи, Г.Л. Гилберт, Дж. Б. Брауна. М: Медицина 1986.
- Клиническая фармакология при беременности: В 2 т. Т.1. Пер. с англ. Под ред. Х.П. Кьюмерле, К. Брендел. М: Медицина 1987.
- Волков Н.И., Несен Э.Н., Осипенко А.А., Корсун С.Н. Биохимия мышечной деятельности. Киев: Олимпийская литература 2000.
- Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. М: Медицина 1983.
- Акушерство. Справочник Калифорнийского университета: Пер. с англ. Под ред. К. Нисвандера, А. Эванса. М: Практика 1999.
- Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммуитет беременной женщины. М: Медицина 2003.
- Зиганшина М.М., Кречетова Л.В., Ванько Л.В. и др. Про- и антиангиогенные факторы в патогенезе ранних потерь беременности. Часть 2. Соотношение проангиогенных и антиангиогенных сывороточных факторов в ранние сроки беременности. Акуш и гин 2012; 4: 1: 4—9.
- Орлов А.В. Фактор роста плаценты при физиологическом и осложненном течении беременности. Всероссийский форум «Мать и дитя», 7-й: Тезисы. М 2005.
- Савельева И.А., Конев В.П., Баринев С.В. и др. Прогностическое значение плацентарного фактора роста в снижении функциональной активности формирующегося эмбриона. Акуш и гин 2012; 7: 26—29.
- Метаболический синдром. Под. ред. В. Фонсеки. Пер. с англ. М: Практика 2011.
- МакДермотт М.Т. Секреты эндокринологии. Пер. с англ. М: БИНОМ, 2001.
- Mazze R.S. Detection of glucose intolerance in pregnancy. Intern J Ther Toxycol 1993; 31: 9: 440—448.
- Репродуктивная эндокринология. В 2 т. Т. 2. Пер. с англ. Под ред. С.С.К. Йен, Р.Б. Джаффе. М: Медицина 1998.
- Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. Петрозаводск: ИнтелТек 2003.
- Strevens H., Wide—Swensson D., Hansen A. et al. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. BJOG 2004; 111: Issue 2: 191—195.
- Luciano A.A., Varner M.W. Decidual, amniotic fluid, maternal and fetal prolactin in normal and abnormal pregnancy. Obstet Gynecol 1984; 63: 3: 384—388.
- Орлов А.В. Вазоактивная система эндотелин-оксид азота — NO-синтаза при физиологическом и осложненном течении беременности. Всероссийский форум «Мать и дитя», 7-й: Тезисы. М 2005.
- Шестакова М.В., Северина И.С., Дедов И.И. Эндотелиальный фактор релаксации в развитии диабетической нефропатии. Вестн РАМН 1995; 5: 30—34.
- Зиганшина М.М., Кречетова Л.В., Ванько Л.В., Ходжаева З.С. и др. Про- и антиангиогенные факторы в патогенезе ранних потерь беременности. Часть 1. Особенности содержания про- и антиангиогенных сывороточных факторов в ранние сроки беременности. Акуш и гин 2012; 3: 14—19.
- Айламазян Э.К., Павлов О.В., Сельков С.А. Роль иммунной системы фето-плацентарного комплекса в механизмах преждевременного прерывания беременности. Акуш и гин 2004; 2: 9—11.
- Besser G.M., Bodansky H.J. Clinical Diabetes. An Illustrated text. Cudworth A.G. Philadelphia: J B Lippincott Comp 1990; 20.1—20.10.
- Chen X., School T.O., Leskiw M.J. et al. Association of glutathione peroxidase activity with insulin resistens and dietary fat intake during normal pregnancy. J Clin Endocrinol Metabol 2004; 89: 9: 4772—4773.
- Салов И.А., Глухова Т.Н., Понукальева Е.В. Особенности нарушений гемореологии у беременных с гестозом. Конгресс международного общества по изучению патофизиологии беременности организации гестоза, 36-й: Тезисы. М 2004; 202—203.
- Ma R.M., Lao T.T. Maternal mean arterial pressure and oral glucose tolerance test results. Relationship in normotensive women. J Reprod Med 2001; 46: 8: 747—751.
- Тютюнник В.Л., Бурлев В.А., Зайдиева З.С. Морфофункциональное состояние системы мать—плацента—плод при плацентарной недостаточности и инфекции. Акуш и гин 2003; 6: 11—16.
- Айламазян Э.К., Кветной И.М. Молекулярные маркеры старения и зрелости плаценты. Всероссийский форум «Мать и дитя», 7-й: Тезисы. М 2005; 12—13.
- Абрамченко В.В., Николаев А.А. Современное состояние вопроса об углеводном обмене в системе мать—плод в норме и при гипоксии. Акуш и гин 1983; 10: 6—9.
- Ломова Н.А., Орджоникидзе Н.В., Ванько Л.В. Синдром системного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы). Акуш и гин 2012; 1: 23—27.
- Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности. Акуш и гин 2012; 1: 128—136.
- Duckitt K., Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. BMJ 2005; 330: 565—567.
- Hauth J.C., Clifton R.J., Roberts J.M. et al. Maternal insulin resistance and preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2011; 204: 327; e1—e6.
- Kaaja R., Laivuori H., Laakso M. et al. Evidence of state of increased insulin resistance in preeclampsia. Metabolism 1999; 48: 7: 892—896.

43. *Martin A.O., Sullivan A.J., Brown M.A.* Body composition and energy metabolism in normotensive and hypertensive pregnancy. *BJOG* 2001; 108: 1263—1271.
44. *Wolf M., Sandler L., Munoz K. et al.* First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002; 87: 4: 1563—1568.
45. *Villa P.M., Laivuori H., Kajantie E., Kaaya R.* Free fatty acid profiles in preeclampsia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 81: 1: 17—21.
46. *Кузнецова В.А., Слободин В.Б.* Роль энергетической недостаточности в формировании нейродистресс-синдрома у новорожденных. *Рос вест перинатол и педиатр* 1993; 38: 6: 18—20.
47. *Полянчикова О.Л.* Клинические и метаболические факторы в патогенезе задержки развития плода и выборе акушерской тактики (30.11.2009). *Dibase.ru /article/30112009polyanchikovaol/6*
48. *Синаташвили К.Е.* Клинико-лабораторные критерии диагностики, прогнозирования преждевременных родов и перинатальных исходов. http://www.msmsu.ru/usedata/manual/doc/avtoref/2010_04/sina
49. *Verlohren S., Galindo A., Schlembach D. et al.* An automated method for determination of sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 161:e1—e11.
50. *Долгих В.Т., Баринев С.В., Есипович В.Т.* Нарушения функции поджелудочной железы при тяжелых формах гестоза. *Съезд акушеров-гинекологов России*; 4-й. Тезисы. М 2008; 75—76.
51. *Innes K.E., Wimsatt J.H., McDuffie R.* Relative glucose tolerance and subsequent development of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001; 96: 6: 905—910.
52. *Li X., Zhuang Y., Zhang J.* The relationship of insulin resistance and the pathogenesis and perinatal outcome of pregnancy induced hypertension. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1998; 33: 10: 581—584.
53. *Seely E.W., Solomon C.G.* Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension. *Endocrinol Metabol* 2003; 88: 6: 2393—2398.
54. *Чайковски К., Сиенько Ю., Вуйцицка-Бентын Ю. и др.* Липиды и гормоны у женщин с преэклампсией. Конгресс между-народного общества по изучению патофизиологии беременности организации гестоза, 36-й: Тезисы. М 2004; 296—297.
55. *Вилкинсон Я.Б., Стефен Уоринг В., Кокрофт Д.Р.* Артериальная гипертензия. Будапешт: Elsevier Sci Limited 2005.
56. *Pouta A., Hartikainen A.L., Sovio U. et al.* Manifestation of metabolic syndrome after hypertensive pregnancy. *Hypertension* 2004; 43: 4: 825—831.
57. *Волобуев А.И., Бурлев В.А., Высоколян Э.И., Оганесян А.Ж.* Взаимосвязь между показателями некоторых ферментов крови и состоянием маточно-плацентарного кровотока у беременных с высоким риском перинатальной патологии. *Акуш и гин* 1989; 1: 38—42.
58. *Михно И.В.* Патогенетическая интенсивная терапия у женщин с гестозом в периоперационном периоде. *Vak. ed. gov. ru /common/eploaded/ files/Vak /2010/anno...*
59. *Мазовецкий А.Г., Великов В.К.* Сахарный диабет. М: Медицина 1987.
60. *Lorentzen B., Drevon C.A., Endresen V.J. et al.* Fatty acid pattern of esterified and free fatty acids in sera of women with normal and pre-eclamptic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 7: 530—537.
61. *Parretti E., Lapolla A., Dalfra M.G. et al.* Preeclampsia in lean normotensive normotolerant pregnant women can be predicted by simple insulin sensitivity indexes. *Hypertension* 2006; 47: 449—453.
62. *Гипертензивные нарушения при беременности. Серия технических докладов ВОЗ. Женева: Медицина 1989.*
63. *Ванько Л.В., Сухих Г.Т.* Фактор некроза опухоли в иммунологии репродукции. *Акуш и гин* 1993; 4: 9—14.
64. *Орлова В.Г.* Уровень экскреции стероидов при физиологическом течении беременности. В кн.: *Невынашивание беременности*. Под ред. В.М. Сидельниковой. М 1984; 47—55.
65. *Обут Т.А.* Дегидроэпиандростерон, сетчатая зона коры надпочечников и устойчивость к стрессовым воздействиям и патологиям. *Вестн РАМН* 1998; 10: 18—20.