

УДК 616-092:618.3:612.352.122

https://doi.org/10.33619/2414-2948/113/31

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

©*Султаналиева Р. Б.*, ORCID: 0000-0002-4567-4215, SPIN-код: 2554-2441,  
д-р мед. наук, Кыргызский медицинский институт переподготовки и повышения  
квалификации, г. Бишкек, Кыргызстан, [sultanalieva\\_r@mail.ru](mailto:sultanalieva_r@mail.ru)

©*Жунусова Б. З.*, ORCID: 0009-0005-0723-2204, SPIN-код: 7237-1995, Международная  
высшая школа медицины, г. Бишкек, Кыргызстан [bermetdaniyar@mail.ru](mailto:bermetdaniyar@mail.ru)

## PATHOPHYSIOLOGY OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: CURRENT CONCEPTS

©*Sultanalieva R.*, ORCID: 0000-0002-4567-4215, SPIN-code: 2554-2441, Dr. habil., Kyrgyz  
Medical Institute of Advanced Training and Retraining,  
Bishkek, Kyrgyzstan, [sultanalieva\\_r@mail.ru](mailto:sultanalieva_r@mail.ru)

©*Zhunosova B.*, ORCID: 0009-0005-0723-2204, SPIN-code: 7237-1995, International Higher  
School of Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan, [bermetdaniyar@mail.ru](mailto:bermetdaniyar@mail.ru)

*Аннотация.* Гестационный сахарный диабет (ГСД) является одним из наиболее распространенных метаболических нарушений в акушерской практике, оказывающим значительное влияние на течение беременности и состояние здоровья матери и плода. Патогенез ГСД представляет собой сложное взаимодействие различных органов и систем, включающее инсулинорезистентность, дисфункцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, провоспалительные процессы, повышение липолиза, нарушение митохондриальной функции и активацию окислительного стресса.

*Abstract.* Gestational diabetes mellitus (GDM) is one of the most common metabolic disorders in obstetric practice, significantly affecting pregnancy outcomes and maternal and fetal health. The pathogenesis of GDM is a complex interplay of various organs and systems, including insulin resistance,  $\beta$ -cell dysfunction of the pancreas, proinflammatory processes, increased lipolysis, mitochondrial dysfunction, and activation of oxidative stress.

*Ключевые слова:* беременность, гестационный сахарный диабет, патогенез, инсулинорезистентность, гипергликемия.

*Keywords:* pregnancy, gestational diabetes mellitus, pathogenesis, insulin resistance, hyperglycemia.

Гестационный сахарный диабет (ГСД) представляет собой одно из наиболее распространенных метаболических нарушений в акушерской практике, сопровождающееся повышенным риском неблагоприятных исходов беременности. В 2021 году Международная федерация по диабету (IDF) провела мета анализ данных для оценки глобальной и региональной распространенности ГСД по критериям Международной ассоциации по изучению диабета у беременных (IADPSG). В ходе метаанализа было проанализировано 57 исследований и была сформирована карта распространенности ГСД. Объединенная глобальная стандартизированная распространенность ГСД составила 14,0% (95% ДИ: 13,97–14,04%). Региональная стандартизированная распространенность ГСД составила 7,1% (7,0–

7,2%) в Северной Америке и странах карибского бассейна, 7,8% (7,2–8,4%) в Европе, 10,4% (10,1–10,7%) в Южной и Центральной Америке, 14,2% (14,0–14,4%) в Африке, 14,7% (14,7–14,8%) в Западной части Тихого океана, 20,8% (20,2–21,4%) в Юго-Восточной Азии, и 27,6% (26,9–28,4%) на Ближнем Востоке и в Северной Африке [1].

Патогенез ГСД характеризуется сложным взаимодействием различных органов и систем, что приводит к нарушению углеводного обмена у беременных женщин. Основные патофизиологические изменения включают инсулинорезистентность, дисфункцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, активацию провоспалительных процессов, повышение липолиза, нарушение функции митохондрий и накопление реактивных форм кислорода (РФК).

В период беременности происходит адаптационная перестройка метаболизма, необходимая для обеспечения потребностей растущего плода. Однако у предрасположенных женщин эти адаптации выходят за пределы физиологической нормы, что способствует развитию гипергликемии и ГСД. Формирование этих изменений происходит под влиянием комплексного взаимодействия эндокринных, метаболических и ряда других факторов (Таблица).

Таблица

#### ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГСД

<i>Орган/система</i>	<i>Механизм</i>
Плацента	Усиление продукции контринсулярных гормонов (плацентарный лактоген, прогестерон, кортизол).
Жировая ткань	Активация липолиза, повышение уровня свободных жирных кислот. Снижение секреции адипонектина, повышение продукции лептина и провоспалительных цитокинов.
Мышцы	Снижение митохондриальной функции, повышение уровня реактивных форм кислорода (РФК).
Головной мозг	Повышение аппетита, снижение энергетических затрат.
Печень	Усиление глюконеогенеза, стеатоз.
Поджелудочная железа	Дисфункция $\beta$ -клеток.
Кишечник	Изменение состава кишечной микробиоты, повышение проницаемости кишечника, активация системного воспаления.

Дисфункция  $\beta$ -клеток на фоне хронической инсулинорезистентности во время беременности является центральным звеном в развитии ГСД. В большинстве случаев нарушения функции  $\beta$ -клеток присутствуют еще до беременности и могут прогрессировать, что повышает вероятность развития СД2 в последующем.

Основной задачей  $\beta$ -клеток поджелудочной железы является хранение и секреция инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы в крови. Когда  $\beta$ -клетки утрачивают способность точно распознавать концентрацию глюкозы или не могут вырабатывать достаточное количество инсулина, это свидетельствует о развитии их дисфункции.

Чаще всего нарушение функции  $\beta$ -клеток связано с длительной гиперсекрецией инсулина в условиях хронически повышенной гликемии. Однако механизмы, приводящие к их дисфункции, весьма сложны и разнообразны. Дефекты могут затрагивать разные этапы процесса: синтез проинсулина, посттрансляционные модификации, хранение инсулиносодержащих гранул, распознавание уровня глюкозы в крови, процесс экзоцитоза инсулиновых гранул.

Нарушение этих процессов способствует прогрессированию метаболических изменений, что в долгосрочной перспективе может привести к развитию СД2 после беременности. Действительно, большинство генов восприимчивости, связанных с ГСД,

связаны с функцией  $\beta$ -клеток, включая калиевый потенциалзависимый KQT-подобный 1 (Kcnc1) канал и глюкокиназу (Gck). Незначительные недостатки в механизме  $\beta$ -клеток могут проявиться только во время метаболического стресса, например, во время беременности [2].

Дисфункция  $\beta$ -клеток усугубляется на фоне инсулинорезистентности. Снижение способности тканей усваивать глюкозу под действием инсулина приводит к развитию гипергликемии, которая дополнительно перегружает  $\beta$ -клетки, вынуждая их к усиленной секреции инсулина. Этот процесс, при котором избыточная концентрация глюкозы оказывает негативное влияние на  $\beta$ -клетки, известен как глюкотоксичность [3]. В результате запускается порочный круг, включающий прогрессирующую гипергликемию, нарастающую инсулинорезистентность и дальнейшее ухудшение функции  $\beta$ -клеток.

*Хроническая инсулинорезистентность.* Инсулинорезистентность развивается, когда клетки теряют способность адекватно реагировать на инсулин. На молекулярном уровне это связано с нарушением передачи инсулиновых сигналов, что приводит к снижению транслокации транспортера глюкозы 4 (GLUT4) через плазматическую мембрану. GLUT4 является ключевым белком, обеспечивающим транспорт глюкозы внутрь клеток для последующего использования в качестве источника энергии.

При гестационном сахарном диабете (ГСД) скорость поглощения глюкозы, стимулированного инсулином, уменьшается на 54% по сравнению с нормальной беременностью. Несмотря на то, что количество инсулиновых рецепторов остается неизменным, снижение тирозинового и усиление серин/треонинового фосфорилирования этих рецепторов ослабляет передачу инсулинового сигнала. Кроме того, при ГСД наблюдаются изменения в экспрессии и фосфорилировании ключевых компонентов сигнального каскада инсулина, включая субстрат инсулинового рецептора (IRS-1), фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K) и GLUT4. Многие из этих молекулярных нарушений сохраняются и после завершения беременности [4].

*Роль жировой ткани.* Избыточная активация жировой ткани играет ключевую роль в развитии гестационного сахарного диабета (ГСД), так как именно в ней инициируется воспалительный процесс [5, 6]. Жировая ткань служит основным источником моноцитов и макрофагов, которые продуцируют воспалительные медиаторы [7].

Одним из значимых факторов является фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), секретируемый как жировой тканью, так и плацентой. Этот цитокин обладает проапоптотической активностью, регулирует дифференцировку и привлечение клеток, стимулирует выработку простагландинов и способствует развитию окислительного стресса. Кроме того, TNF- $\alpha$  играет важную роль в нарушении углеводного обмена, подавляя экспрессию транспортера глюкозы 4 типа (GLUT4) в жировой ткани, скелетных мышцах и миокарде, что способствует снижению поглощения глюкозы клетками, что снижает способность тканей поглощать глюкозу в ответ на инсулин, тем самым усиливая инсулинорезистентность и способствуя развитию ГСД [8].

Ожирение, СД 2 типа и ГСД сопровождаются увеличением количества макрофагов в жировой ткани, которые выделяют такие провоспалительные цитокины, как TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-1 $\beta$ . Недавно была выявлена важная роль хронического воспаления в развитии инсулинорезистентности. Эти цитокины одновременно нарушают инсулиновую сигнализацию и подавляют секрецию инсулина  $\beta$ -клетками. Инсулинорезистентность развивается через несколько механизмов: снижение активности тирозинкиназы инсулинового рецептора (IR), повышение серинового фосфорилирования IRS-1, а также через путь STAT3-SOCS3, который разрушает IRS-1. При ГСД в крови наблюдается повышенное содержание провоспалительных цитокинов, в частности TNF- $\alpha$ , уровень которого тесно связан с

инсулинорезистентностью. Также при ГСД усиливается экспрессия генов TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и их рецепторов в плаценте, что способствует воспалению [9].

В ранние сроки беременности происходит увеличение массы жировой ткани, тогда как в более поздние периоды наблюдается активная мобилизация жировых запасов для обеспечения роста плода. Однако при гестационном сахарном диабете (ГСД) оба этих процесса нарушены.

ГСД характеризуется сниженной дифференцировкой адипоцитов и увеличением их размера (гипертрофией), что сопровождается уменьшением экспрессии генов, регулирующих инсулиновую сигнализацию, транспорт жирных кислот и ключевые адипогенные факторы транскрипции, такие как PPAR $\gamma$ . В условиях сочетания инсулинорезистентности и нарушенной дифференцировки адипоцитов организм теряет способность эффективно перерабатывать избыточную энергию, что приводит к развитию глюко- и липотоксичности в периферических органах [10].

При ГСД также повышается глюконеогенез в печени. Глюконеогенез усиливается натощак и не подавляется должным образом при приеме пищи. Считается, что это не является полностью результатом неточного определения уровня глюкозы из-за резистентности к инсулину, поскольку большая часть поглощения глюкозы печенью (~70%) не зависит от инсулина. Этим эффектам могут способствовать общие факторы между сигнальным путем инсулина и путями, контролирующими глюконеогенез, такие как PI3K. Повышенное потребление белка и распад мышц также могут стимулировать этот процесс, обеспечивая избыток субстратов для глюконеогенеза.

*Окислительный стресс.* Окислительный стресс представляет собой нарушение баланса между прооксидантами и антиоксидантами в клетках, что приводит к повреждению белков, липидов и ДНК. Он играет важную роль в патогенезе различных заболеваний, включая ГСД.

АФК включают свободно радикальные и нерадикальные производные кислорода, такие как супероксид-анион (O $_2^-$ ), гидроксильный радикал ( $\bullet$ ОН) и перекись водорода (H $_2$ O $_2$ ). Гипергликемия ассоциирована с повышенным уровнем окислительного стресса, и при ГСД наблюдается усиленное образование свободных радикалов наряду с нарушением механизмов их нейтрализации.

АФК подавляют инсулинозависимое поглощение глюкозы, влияя на работу субстрата инсулинового рецептора 1 (IRS-1) и транспортера глюкозы 4-го типа (GLUT4). Кроме того, они замедляют синтез гликогена в печени и мышцах, что усугубляет нарушения углеводного обмена. Провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), дополнительно способствуют окислительному стрессу, усиливая экспрессию и активность ферментов, участвующих в образовании АФК, например, НАДФН-оксидазы 4 (NOX4) [11].

Гомоцистеин, небелковая  $\alpha$ -аминокислота, образующаяся в процессе деметилирования метионина, считается одним из факторов, способствующих развитию гестационного сахарного диабета (ГСД) через механизмы окислительного стресса. Даже незначительное повышение уровня гомоцистеина может отрицательно сказаться на  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, вызывая их дисфункцию и снижение секреции инсулина.

Недавний метаанализ выявил значительную связь между уровнем гомоцистеина в сыворотке и риском ГСД, показав, что у женщин с этим заболеванием концентрация гомоцистеина была достоверно выше, чем у беременных без нарушений углеводного обмена. Витамины группы В, включая фолиевую кислоту, В2, В6 и В12, играют ключевую роль в поддержании гомеостаза гомоцистеина, что объясняет, почему их дефицит и дисбаланс могут повышать риск развития ГСД [12].

Кроме того, прегестационное ожирение и чрезмерный набор веса во время беременности являются значимыми факторами риска ГСД. Жировая ткань активно секретирует адипокины — гормоны, влияющие на метаболизм, которые способствуют развитию инсулинорезистентности, усугубляя метаболические нарушения, характерные для ГСД.

Нейрогормональная дисфункция также вовлечена в патогенез заболеваний, связанных с инсулинорезистентностью, включая, ГСД. Одними из наиболее важных регуляторов нейрогормонального метаболического контроля являются адипокины - клеточные сигнальные белки, которые секретируются преимущественно жировой тканью. К ним относятся лептин и адипонектин. Лептин, известный как «гормон сытости», играет важную роль в регуляции метаболических процессов, в том числе влияя на инсулинозависимый транспорт глюкозы в адипоциты. Повышенная концентрация лептина может способствовать инсулинорезистентности, нарушая транспорт глюкозы и влияя на секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Во время беременности уровень лептина возрастает, что связано не только с увеличением массы жировой ткани, но и с его продукцией плацентой [13, 14]. Максимальная концентрация лептина отмечается во втором триместре беременности, после чего, сразу после родов, его уровень резко снижается.

Беременные женщины с ожирением имеют значительно повышенные концентрации лептина в плазме на протяжении всей беременности по сравнению с беременными женщинами, не страдающими ожирением, на протяжении всей беременности. Высокие уровни лептина в плазме могут усиливаться резистентностью к лептину на центральном уровне [15]. Лептин оказывает основное влияние на нейроны дугообразного ядра гипоталамуса, снижая аппетит и увеличивая энергетические затраты. Его действие включает ингибирование нейропептида Y (NPY) и агутирелатед-пептида (AgRP), которые стимулируют аппетит, а также активацию анорексигенного полипептида проопиомеланокортина (POMC) [16].

Плацентарный лептин может играть значительную роль в эндокринных изменениях энергетического баланса во время беременности, способствуя мобилизации жировых запасов матери. Этот процесс, в свою очередь, может усугублять инсулинорезистентность, связанную с беременностью и развитием гестационного сахарного диабета (ГСД) [17].

Резистентность к лептину может быть обусловлена либо нарушением его транспорта через гематоэнцефалический барьер, либо внутриклеточными механизмами, аналогичными инсулинорезистентности. В норме резистентность к лептину наблюдается во время беременности, что, предположительно, необходимо для увеличения запасов жировой ткани сверх уровня, характерного для небеременного состояния. Однако при ГСД этот процесс становится более выраженным, приводя к гиперлептинемии [18].

Плацента является основным источником лептина во время беременности, а его продукция увеличивается при ГСД, вероятно, вследствие плацентарной инсулинорезистентности. Это способствует еще большему повышению уровня лептина в плазме, что, в свою очередь, может облегчать транспорт аминокислот через плаценту и повышать риск макросомии плода [19].

Плацента – это жизненно важный орган, который обеспечивает связь между матерью и плодом. Помимо выполнения транспортной и барьерной функций, она действует как эндокринный орган, секретируя широкий спектр цитокинов и адипокинов, включая адипонектин, которые регулируют развитие плода и метаболические процессы у матери [20].

Под влиянием плацентарных гормонов клетки организма постепенно теряют чувствительность к инсулину, что приводит к повышению уровня глюкозы в крови. По мере



роста плода продукция плацентарных гормонов усиливается, способствуя нарастающей инсулинорезистентности и развитию гипергликемии. Этот процесс играет ключевую роль в метаболической адаптации во время беременности, однако при гестационном сахарном диабете он выходит за пределы физиологической нормы, что может негативно сказаться как на здоровье матери, так и на состоянии плода. Адипонектин, подобно лептину, является гормоном, преимущественно секретируемым адипоцитами. Однако, в отличие от лептина, его концентрация в плазме обратно пропорциональна массе жировой ткани, и у людей с ожирением уровень адипонектина обычно снижен. При гестационном сахарном диабете (ГСД) также наблюдается снижение уровня этого гормона, причем его связь с инсулинорезистентностью выражена сильнее, чем с ожирением. Это указывает на важную роль адипонектина в патогенезе ГСД, независимо от избыточной массы тела. Адипонектин способствует улучшению передачи инсулинового сигнала, повышает окисление жирных кислот и подавляет глюконеогенез. Он реализует эти эффекты через активацию АМР-активируемой протеинкиназы (АМПК) в клетках-мишенях инсулина, что облегчает действие субстрата инсулинового рецептора 1 (IRS-1), а также путем активации рецептора PPAR $\alpha$  в печени. Кроме того, адипонектин стимулирует секрецию инсулина за счет усиления экспрессии генов инсулина и экзоцитоза инсулиновых гранул из  $\beta$ -клеток. В небольших количествах адипонектин также экспрессируется в синцитиотрофобласте плаценты, где его активность регулируется рядом цитокинов, включая фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-6 (IL-6), гамма-интерферон (IFN- $\gamma$ ) и лептин. Хотя точная роль плацентарного адипонектина при беременности и ГСД остается неясной, новые данные свидетельствуют о его возможном влиянии на инсулиновую сигнализацию и транспорт аминокислот через плаценту, что может ограничивать рост плода. Метилирование гена адипонектина в плаценте связывают с нарушением толерантности к глюкозе у матери и макросомией плода [21].

Помимо хорошо изученных молекул, таких как адипонектин и лептин, в последние годы внимание исследователей привлекают новые потенциальные биомаркеры, связанные с патогенезом ГСД. Среди них галектины, GDF-15, хемерин, оментин-1, остеокальцин, резистин, висфатин, васпин, иризин, апелин, FABP4, FGF21 и липокалин-2 [22]. Их участие в развитии ГСД остается предметом активных исследований, что открывает перспективы для новых диагностических и терапевтических подходов.

Таким образом, ГСД представляет собой сложное метаболическое нарушение, связанное с инсулинорезистентностью и дисфункцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Важную роль в его развитии играют воспалительные процессы, нарушение липидного обмена, окислительный стресс и изменения в продукции адипокинов. Понимание этих процессов позволит улучшить подходы к диагностике, профилактике и лечению ГСД, снизив риск осложнений для матери и ребенка.

#### *Список литературы:*

1. Wang H., Li N., Chivese T., Werfalli M., Sun H., Yuen L., Yang X. IDF diabetes atlas: estimation of global and regional gestational diabetes mellitus prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria // Diabetes research and clinical practice. 2022. V. 183. P. 109050. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109050>
2. Plows J. F., Stanley J. L., Baker P. N., Reynolds C. M., Vickers M. H. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus // International journal of molecular sciences. 2018. V. 19. №11. P. 3342. <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>
3. Ashcroft F. M., Rohm M., Clark A., Brereton M. F. Is type 2 diabetes a glycogen storage disease of pancreatic  $\beta$  cells? // Cell metabolism. 2017. V. 26. №1. P. 17-23.

4. Catalano P. M. Trying to understand gestational diabetes // *Diabetic Medicine*. 2014. V. 31. №3. P. 273-281. <https://doi.org/10.1111/dme.12381>
5. McIntyre H. D. Gestational diabetes mellitus // *Nature reviews Disease primers*. 2019. V. 5. №1. P. 47. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0098-8>
6. Akash M. S. H., Rehman K., Liaqat A. Tumor necrosis factor-alpha: role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus // *Journal of cellular biochemistry*. 2018. V. 119. №1. P. 105-110. <https://doi.org/10.1002/jcb.26174>
7. Gao L., Gu Y., Yin X. High serum tumor necrosis factor-alpha levels in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis // *PloS one*. 2016. V. 11. №10. P. e0164021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164021>
8. Fischer R., Maier O. Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF // *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2015. V. 2015. №1. P. 610813. <https://doi.org/10.1155/2015/610813>
9. Fasshauer M., Blüher M., Stumvoll M. Adipokines in gestational diabetes // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014. V. 2. №6. P. 488-499. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70176-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70176-1)
10. Rojas-Rodriguez R. Human adipose tissue expansion in pregnancy is impaired in gestational diabetes mellitus // *Diabetologia*. 2015. V. 58. P. 2106-2114. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3662-0>
11. Zhu C., Yang H., Geng Q., Ma Q., Long Y., Zhou C., Chen M. Association of oxidative stress biomarkers with gestational diabetes mellitus in pregnant women: a case-control study // *PloS one*. 2015. V. 10. №4. P. e0126490. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126490>
12. Wang J. Inhibition of METTL3 attenuates renal injury and inflammation by alleviating TAB3 m6A modifications via IGF2BP2-dependent mechanisms // *Science Translational Medicine*. 2022. V. 14. №640. P. eabk2709. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abk2709>
13. Izquierdo A. G., Crujeiras A. B., Casanueva F. F., Carreira M. C. Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later? // *Nutrients*. 2019. V. 11. №11. P. 2704. <https://doi.org/10.3390/nu11112704>
14. Thagaard I. N. Adiponectin and leptin as first trimester markers for gestational diabetes mellitus: a cohort study // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2017. V. 55. №11. P. 1805-1812. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0427>
15. Pérez-Pérez A., Vilariño-García T., Fernández-Riejos P., Martín-González J., Segura-Egea J. J., Sánchez-Margalet V. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system // *Cytokine & growth factor reviews*. 2017. V. 35. P. 71-84. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2017.03.001>
16. Farr O. M., Gavioli A., Mantzoros C. S. Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity? // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2015. V. 22. №5. P. 353-359. <https://doi.org/10.1097/MED.000000000000184>
17. Alwarawrah Y., Kiernan K., MacIver N. J. Changes in nutritional status impact immune cell metabolism and function // *Frontiers in immunology*. 2018. V. 9. P. 1055. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01055>
18. Honnorat, D.; Disse, E.; Millot, L.; Mathiotte, E.; Claret, M.; Charrie, A.; Drai, J.; Garnier, L.; Maurice, C.; Durand, E.; et al. Are third-trimester adipokines associated with higher metabolic risk among women with gestational diabetes? *Diabetes Metabolism* 2015, 41, 393–400.
19. Pérez-Pérez, A.; Maymó, J.L.; Gambino, Y.P.; Guadix, P.; Dueñas, J.L.; Varone, C.L.; Sánchez-Margalet, V. Activated translation signaling in placenta from pregnant women with gestational diabetes mellitus: Possible role of leptin. *Horm. Metab. Res.* 2013, 45, 436–442.

20. Bao W. Adipokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review // *Metabolism*. 2015. V. 64. №6. P. 756-764.

21. Fasshauer M., Blüher M., Stumvoll M. Adipokines in gestational diabetes // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014. V. 2. №6. P. 488-499. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.01.013>

22. Iliodromiti S. et al. Accuracy of circulating adiponectin for predicting gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Diabetologia*. 2016. V. 59. P. 692-699. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3855-6>

#### References:

1. Wang, H., Li, N., Chivese, T., Werfalli, M., Sun, H., Yuen, L., ... & Yang, X. (2022). IDF diabetes atlas: estimation of global and regional gestational diabetes mellitus prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. *Diabetes research and clinical practice*, 183, 109050. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109050>

2. Plows, J. F., Stanley, J. L., Baker, P. N., Reynolds, C. M., & Vickers, M. H. (2018). The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*, 19(11), 3342. <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>

3. Ashcroft, F. M., Rohm, M., Clark, A., & Brereton, M. F. (2017). Is type 2 diabetes a glycogen storage disease of pancreatic  $\beta$  cells?. *Cell metabolism*, 26(1), 17-23.

4. Catalano, P. M. (2014). Trying to understand gestational diabetes. *Diabetic Medicine*, 31(3), 273-281. <https://doi.org/10.1111/dme.12381>

5. McIntyre, H. D., Catalano, P., Zhang, C., Desoye, G., Mathiesen, E. R., & Damm, P. (2019). Gestational diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 5(1), 47. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0098-8>

6. Akash, M. S. H., Rehman, K., & Liaqat, A. (2018). Tumor necrosis factor-alpha: role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Journal of cellular biochemistry*, 119(1), 105-110. <https://doi.org/10.1002/jcb.26174>

7. Gao, L., Gu, Y., & Yin, X. (2016). High serum tumor necrosis factor-alpha levels in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *PloS one*, 11(10), e0164021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164021>

8. Fischer, R., & Maier, O. (2015). Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2015(1), 610813. <https://doi.org/10.1155/2015/610813>

9. Fasshauer, M., Blüher, M., & Stumvoll, M. (2014). Adipokines in gestational diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(6), 488-499. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70176-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70176-1)

10. Rojas-Rodriguez, R., Lifshitz, L. M., Bellve, K. D., Min, S. Y., Pires, J., Leung, K., ... & Moore Simas, T. A. (2015). Human adipose tissue expansion in pregnancy is impaired in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*, 58, 2106-2114. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3662-0>

11. Zhu, C., Yang, H., Geng, Q., Ma, Q., Long, Y., Zhou, C., & Chen, M. (2015). Association of oxidative stress biomarkers with gestational diabetes mellitus in pregnant women: a case-control study. *PloS one*, 10(4), e0126490. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126490>

12. Wang, J. N., Wang, F., Ke, J., Li, Z., Xu, C. H., Yang, Q., ... & Meng, X. M. (2022). Inhibition of METTL3 attenuates renal injury and inflammation by alleviating TAB3 m6A modifications via IGF2BP2-dependent mechanisms. *Science Translational Medicine*, 14(640), eabk2709. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abk2709>



13. Izquierdo, A. G., Crujeiras, A. B., Casanueva, F. F., & Carreira, M. C. (2019). Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later?. *Nutrients*, 11(11), 2704. <https://doi.org/10.3390/nu11112704>
14. Thagaard, I.N.; Krebs, L.; Holm, J.C.; Lange, T.; Larsen, T.; Christiansen, M. Adiponectin and leptin as first trimester markers for gestational diabetes mellitus: A cohort study. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2017, 55, 1805–1812. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0427>
15. Pérez-Pérez, A., Vilariño-García, T., Fernández-Riejos, P., Martín-González, J., Segura-Egea, J. J., & Sánchez-Margalet, V. (2017). Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. *Cytokine & growth factor reviews*, 35, 71-84. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2017.03.001>
16. Farr, O. M., Gavrieli, A., & Mantzoros, C. S. (2015). Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity?. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 22(5), 353-359. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000184>
17. Alwarawrah, Y., Kiernan, K., & MacIver, N. J. (2018). Changes in nutritional status impact immune cell metabolism and function. *Frontiers in immunology*, 9, 1055. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01055>
18. Honnorat, D.; Disse, E.; Millot, L.; Mathiotte, E.; Claret, M.; Charrie, A.; Draï, J.; Garnier, L.; Maurice, C.; Durand, E.; et al. Are third-trimester adipokines associated with higher metabolic risk among women with gestational diabetes? *Diabetes MeTable* 2015, 41, 393–400.
19. Pérez-Pérez, A.; Maymó, J.L.; Gambino, Y.P.; Guadix, P.; Dueñas, J.L.; Varone, C.L.; Sánchez-Margalet, V. Activated translation signaling in placenta from pregnant women with gestational diabetes mellitus: Possible role of leptin. *Horm. Metab. Res.* 2013, 45, 436–442.
20. Bao, W., Baecker, A., Song, Y., Kiely, M., Liu, S., & Zhang, C. (2015). Adipokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Metabolism*, 64(6), 756-764.
21. Fasshauer, M., Blüher, M., & Stumvoll, M. (2014). Adipokines in gestational diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(6), 488-499. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.01.013>
22. Iliodromiti, S., Sassarini, J., Kelsey, T. W., Lindsay, R. S., Sattar, N., & Nelson, S. M. (2016). Accuracy of circulating adiponectin for predicting gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 59, 692-699. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3855-6>

Работа поступила  
в редакцию 02.02.2025 г.

Принята к публикации  
14.02.2025 г.

Ссылка для цитирования:

Султаналиева Р. Б., Жунусова Б. З. Патофизиология гестационного сахарного диабета: современные представления // Бюллетень науки и практики. 2025. Т. 11. №4. С. 231-239. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/113/31>

Cite as (APA):

Sultanalieva, R., & Zhunusova, B. (2025). Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus: Current Concepts. *Bulletin of Science and Practice*, 11(4), 231-239. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/113/31>