

DOI: 10.26693/jmbs06.02.108

УДК 618.2/3-056.5-07

Тарасенко К. В., Ліхачов В. К., Громова А. М., Тарановська О. О.

## ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ ТА ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

Українська медична стоматологічна академія, Полтава, Україна

tarasenko.konstantin50@gmail.com

*Мета роботи* – проаналізувати вплив інсулінорезистентності та ендотеліальної дисфункції на розвиток ускладнень вагітності у жінок з ожирінням та прееклампсією.

*Об'єкт та методи.* Було обстежено 393 вагітних жінок на базі Полтавського міського клінічного пологового будинку в ранні (9-13 тижнів) та пізні терміни гестації (34-38 тижнів). Вагітних за ступенем тяжкості ожиріння та наявності прееклампсії розподілили на три групи: перша група – 149 вагітних з ожирінням I ступеня, друга група – 73 вагітних з ожирінням II ступеня, третя група – 46 вагітних з ожирінням III ступеня, четверта група – 6 вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та прееклампсією, п'ята група – 6 вагітних жінок із ожирінням I ступеня та прееклампсією, шоста група – 6 вагітних жінок із ожирінням II-III ступенів та прееклампсією.

У вагітних жінок визначали індекс інсулінорезистентності HOMA-IR, рівень експресії CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup> циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок, який визначали методом проточної цитофлуориметрії. У жінок дослідних і контрольної груп співставляли частоту ускладнень перебігу вагітності.

*Результати.* У вагітних з ожирінням внаслідок підвищення інсулінорезистентності та зниження поглинання глюкози тканинами виникають передумови для розвитку енергетичної недостатності, а також було відмічене зростання кількості CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup> циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок у периферичній крові у вагітних жінок, у яких приєдналась прееклампсія, що підтверджує наявність ендотеліальної дисфункції. Погіршення даних показників прогресували у міру зростання вираженості ожиріння. Порівняння частоти ускладнень вагітності у дослідних і контрольній групах жінок свідчать про те, що ожиріння є фактором ризику виникнення даних ускладнень вагітності.

*Висновки.* Прогресування інсулінорезистентності протягом вагітності у жінок з ожирінням різного ступеня та нею індукована ендотеліальна дисфункція є патогенетичною основою енергетичної недостатності та зниження адаптаційних механізмів вагітних з ожирінням, про що переконливо свідчить збільшення частоти акушерських і перинатальних ускладнень.

**Ключові слова:** вагітність, ожиріння, інсулінорезистентність, ендотеліальна дисфункція, прееклампсія.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом ініціативної НДР «Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції та генетичні особливості при патології під час вагітності та гінекологічних захворюваннях», № державної реєстрації 0117U005253.

**Вступ.** Ожиріння є однією із найважливіших медико-соціальних проблем багатьох країн світу, так як асоціюється з розвитком найбільш розповсюджених неінфекційних захворювань: кардіоваскулярних, цукрового діабету II типу, порушень рухового апарату, неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та інших [1, 2, 3].

Ожиріння або синдром переїдання пов'язаний зі змінами способу життя сучасної людини – доступністю висококалорійних продуктів та різким обмеженням фізичної активності. Поширеність ожиріння серед жіночого населення України становить 29,7-35,5%, при цьому аліментарно-конституційне ожиріння складає майже 95%. Підкреслюють, що показник росту розповсюдженості дитячого ожиріння постійно збільшується і на сьогоднішній день він в 10 разів вищий, чим в 1970-х роках. У більшості дорослих ожиріння розпочинається в дитячому і підлітковому віці. Ці дані переконливо доводять, що провідну роль в генезі ожиріння відіграє аліментарний фактор [4].

Медико-соціальна значимість ожиріння у вагітних жінок полягає у великій частоті акушерських ускладнень: невиношування вагітності, прееклампсії (ПЕ), плацентарної дисфункції, аномалій пологової діяльності, акушерських кровотеч, а також внутрішньоутробного програмування інфекційних та екстрагенітальних захворювань у нащадків [5, 6].

Ключову роль у розвитку метаболічних порушень при ожирінні відіграє інсулінорезистентність – зниження чутливості клітин до біологічних ефектів інсуліну. Вагітність у жінок з нормальною масою тіла супроводжується фізіологічною інсулінорезистентністю, яка має пристосувальне значення, так як забезпечує зростаючі потреби плоду в енергетичних субстратах [7, 8].

Ушкодженню ендотелію сприяють такі фактори як інсулінорезистентність, токсичні впливи, артеріальна гіпертензія, ожиріння, дисліпідемія, вазоактивні пептиди та інші [9]. Ряд клінічних форм перинатальної патології пов'язують з ендотеліальною дисфункцією, що є основою розвитку системних судинних порушень.

Тривале пошкодження судин призводить до ураження ендотеліальних клітин уздовж судинної стінки, що проявляється зростанням у кровообігу циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок (ЦЕМ). Існують дані про зростання рівня CD31<sup>+</sup>/42<sup>+</sup>/CD62<sup>+</sup>/CD105<sup>+</sup> ЦЕМ у жінок з ПЕ [10], а також відомо, що ЦЕМ виступають маркером пошкодження ендотелію, а зміни їх рівня відображають посилення прогресування ЕД при патологічних станах або регенерацію ендотелію [11].

Ендотеліальна дисфункція є провідною патогенетичною ланкою у патогенезі ПЕ. Сьогодні ПЕ розглядають як клінічно маніфестовану форму гестаційної ендотеліопатії. Пошкодження ендотелію судин і порушення цілісності судинної стінки є наслідком некомпенсованої, надлишкової продукції певних субстанцій (ендотеліну, прозапальних цитокінів), адже доведено, що ПЕ асоціюється з системною запальною відповіддю, ендотеліальною дисфункцією (ЕД), дисбалансом ангиогенних та антиангиогенних факторів і метаболічними порушеннями [12].

**Мета роботи** – проаналізувати вплив інсулінорезистентності та ендотеліальної дисфункції на розвиток ускладнень вагітності у жінок з ожирінням та прееклампсією.

**Матеріал та методи дослідження.** Обстежено 393 вагітних жінок на базі Полтавського міського клінічного пологового будинку в ранні (9-13 тижнів) та пізні терміни гестації (34-38 тижнів).

Дослідження проведено відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожної учасниці дослідження, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнток.

Вагітних за ступенем тяжкості ожиріння та наявності прееклампсії розподілили на три групи: перша група – 149 вагітних з ожирінням I ступеня, друга група – 73 вагітних з ожирінням II ступеня, третя група – 46 вагітних з ожирінням III ступеня, четверта група – 6 вагітних жінок із фізіологічною масою тіла та ПЕ, п'ята група – 6 вагітних жінок із ожирінням I ступеня та ПЕ, шоста група – 6 вагіт-

них жінок із ожирінням II-III ступенів та ПЕ. Маса тіла у вагітних з ожирінням I ступеня в пізні терміни вагітності становила 85,2±1,2 кг, у вагітних з ожирінням II ступеня – 88,3±1,0 кг, у жінок з ожирінням III ступеня – 102,8±2,7 кг.

Контрольну групу склали 107 вагітних жінок з фізіологічною масою тіла (ІМТ=18,5-25 кг/м<sup>2</sup>). Ступінь ожиріння у вагітних оцінювали згідно розрахункових таблиць Н. С. Луценко (26) [13]. Рівень глюкози в сироватці крові визначали глюкозоксидазним методом, імунореактивного інсуліну – в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу з використанням реактивів фірми «DRG Instrument GmbH» (Німеччина). Індекс інсулінорезистентності HOMA-IR розраховували за формулою:

$$\text{HOMA-IR} = \text{Рівень інсуліну (МО/мл)} \times \text{Глюкоза крові (ммоль/л)} / 22,5.$$

Рівень експресії CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup> ЦЕМ визначали методом проточної цитофлуориметрії на проточному цитофлуориметрі «EPIX LX-MCL» (Beckman Coulter, США) за допомогою мишачих анти-людських моноклональних антитіл CD40, мічених FITC (ізотип IgG<sub>1</sub>, BD Pharmingen, США) та мишачих анти-людських моноклональних антитіл CD32, мічених PE (IgG<sub>2b</sub>, BD Pharmingen, США) у периферичній крові обстежуваних жінок. Контролем були мічені флуоресцентними барвниками мишачі IgG. Дані підрахунку абсолютної кількості частинок, з урахуванням розведення у процесі визначення, були представлені у вигляді  $A \times 10^7/\text{л}$  [14].

У жінок дослідних і контрольної груп співставляли частоту ускладнень перебігу вагітності. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми «STATISTICA 6.0» (StatSoftInc, США).

**Результати дослідження та їх обговорення.** В ранні терміни гестації у вагітних з ожирінням різного ступеня індекс HOMA-IR достовірно в 2,8 рази перевищував відповідний показник контрольної групи (**табл. 1**), що відображає зниження чутливості клітин до інсуліну, гальмування проникності глюкози в клітини з участю транспортерів GLUT-4, зниження її концентрації в цитозолі клітин (глікопенія) та погіршення їх енергозабезпечення.

В пізні терміни гестації спостерігалось прогресування інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням, особливо у жінок з II ступенем ожиріння (**табл. 1**). Слід зазначити, що у вагітних з ожирінням III ступеня в пізньому терміні вагітності достовірно підвищилась також концентрація глюкози в крові порівняно з контролем (з 4,12±0,19 до 4,63±0,68 ммоль/л;  $p < 0,05$ ), що може свідчити про початок метаболічної декомпенсації обміну вуглеводів із-за інсулінової недостатності. При цьому у

**Таблиця 1** – Показники інсулінорезистентності у вагітних залежно від ступеня ожиріння в ранні та пізні терміни гестації (M±m)

Показники	Вагітні з ожирінням				Контрольна група вагітних
	I ступеня	II ступеня	III ступеня	I-III ступеня	
Індекс НОМА-IR в ранні терміни гестації	4,14±0,51* (n=78)	3,74±0,44* (n=35)	4,10±1,68* (n=9)	4,02±0,37* (n=122)	1,70±0,23 (n=31)
Індекс НОМА-IR в пізні терміни гестації	4,22±1,48 (n=16)	6,98±1,52* (n=13)	4,63±0,68* (n=16)	5,18±0,75* (n=45)	2,57±0,42 (n=21)

**Примітка:** \* – вірогідність відмінностей показників груп вагітних з ожирінням та контрольної групи, p<0,05.

контрольній групі вагітних індекс НОМА-IR не перевищував фізіологічний показник (2,77 ум. од). У осіб з інсулінорезистентністю стимульована інсуліном швидкість поглинання глюкози м'язами була на 60% нижчою, порівняно з чутливими до інсуліну особами контрольної групи [15].

Таким чином, у вагітних з ожирінням внаслідок підвищення інсулінорезистентності та зниження поглинання глюкози тканинами виникають передумови для розвитку енергетичної недостатності.

Аналізуючи одержані дані, відмічено, що показники експресії CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup> ЦЕМ у вагітних жінок із ожирінням I ступеня та з ПЕ були майже в 3 рази вищими за показники експресії CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup> ЦЕМ у вагітних жінок із ожирінням I ступеня без ПЕ (9,76±2,66 × 10<sup>7</sup>/л проти 3,29±0,83 × 10<sup>7</sup>/л відповідно, p<0,05) (табл. 2).

**Таблиця 2** – Показники рівня експресії CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup> ЦЕМ у периферичній крові вагітних із ожирінням та прееклампсією (A × 10<sup>7</sup>/л)

Групи вагітних	Вагітні в III триместрі	Вагітні з прееклампсією
Вагітні із фізіологічною масою тіла	1,33±0,54	7,64±1,26
Вагітні з ожирінням I ступеня	3,29±0,83	9,76±2,66
Вагітні з ожирінням II-III ступеня	8,86±1,48	13,13±0,55

Рівень CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup> ЦЕМ у вагітних жінок із ожирінням I ступеня у та з ПЕ був на 27,7% вищим від показника CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup> ЦЕМ у групі вагітних жінок із фізіологічною масою тіла, вагітність яких також ускладнилась ПЕ (9,76±2,66 × 10<sup>7</sup>/л проти 7,64±1,26 × 10<sup>7</sup>/л відповідно, p>0,05) та в 7,3 рази вищий від показника контрольної групи (9,76±2,66 × 10<sup>7</sup>/л проти 1,33±0,54 × 10<sup>7</sup>/л відповідно, p<0,05) (табл. 2).

Зіставляючи показники CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup> ЦЕМ у периферичній крові вагітних жінок із ожирінням II-III ступенів, в яких розвинулась ПЕ із показниками CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup> ЦЕМ у групі із аналогічним ожирінням без ПЕ відмічалась їх збільшення в 1,5 рази

(13,13±0,55 × 10<sup>7</sup>/л проти 8,86±1,48 × 10<sup>7</sup>/л відповідно, p<0,05). Різниця показників CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup> ЦЕМ у периферичній крові вагітних жінок із ожирінням II-III ступенів в яких було діагностовано ПЕ та вагітних із фізіологічною масою тіла, вагітність яких також ускладнилась ПЕ була статистично достовірною (13,13±0,55 × 10<sup>7</sup>/л проти 7,64±1,26 × 10<sup>7</sup>/л відповідно, p<0,05) (табл. 2).

Порівнюючи середні показники груп вагітних із ожирінням II-III та I ступенів, в яких виникла ПЕ, відмічається підвищення показників CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup> ЦЕМ на 34,5% у групі вагітних із ожирінням II-III ступенів зіставляючи із середніми показниками групи вагітних із ожирінням I ступеня, проте достовірності не спостерігалось (13,13±0,55 × 10<sup>7</sup>/л проти 9,76±2,66 × 10<sup>7</sup>/л відповідно, p>0,05) (табл. 2).

Одержані у даному дослідженні дані про зростання кількості ЦЕМ при ПЕ ототожнюються із даними інших науковців, які доводять, що при ПЕ зростає не тільки кількість мікрочастинок отриманих з тромбоцитів, ендотелію та різних лейкоцитів, але також мікрочастинок, які походять із синцитіотрофобластів та взаємодіють як із імунними, так і із ендотеліальними клітинами і можуть сприяти системному запаленню, яке притаманне вагітності ускладненій ПЕ [16, 17].

Підсумовуючи одержані результати проточної цитофлуориметрії було відмічене зростання кількості CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup> ЦЕМ у периферичній крові у вагітних жінок, у яких приєдналась ПЕ, що підтверджує наявність ЕД. Погіршення даних показників прогресували у міру зростання вираженості ожиріння, а максимальні показники відмічались у жінок із ожирінням вагітність яких ускладнювалась ПЕ та може свідчити про більш значну ураженість ендотелію.

Таким чином, ендотеліальна дисфункція, як один із компонентів ожиріння і МС, є фактором ризику розвитку гемодинамічних порушень та розладів функцій фізіологічних систем.

Загальним патогенним наслідком прогресування інсулінорезистентності протягом вагітності у жінок з ожирінням є зростання енергетичної недостатності, яка обумовлює підвищення частоти загрозливих акушерських і перинатальних ускладнень (табл. 3).

Таблиця 3 – Частота акушерських ускладнень під час вагітності у жінок обстежених груп

Ускладнення	Ожиріння I ступеня (n=149)		Ожиріння II ступеня (n=73)		Ожиріння III ступеня (n=46)		Контрольна група (n=101)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Загроза раннього самовільного викидня	28	18,8*	19	26,0*	11	23,9*	9	8,9
Загроза пізнього самовільного викидня	33	22,2	16	21,9	11	23,9	16	15,8
Загроза передчасних пологів	34	22,8	14	19,2	11	23,9	14	13,9
Плацентарна дисфункція	56	37,6*	39	53,4*	24	52,2*	30	29,7
Дистрес плода під час вагітності	8	5,4	7	9,6	8	17,4*, #	4	4,0
ЗВУР плода	2	1,3	0	0	3	6,5*, #,##	0	0
Ранній гестоз	7	4,7	4	5,5	5	10,9	6	5,9
Прееклампсія	37	24,8*	33	45,2*,#	23	50,0*,#	7	6,9
Прееклампсія легкого ступеня	36	24,2*	29	39,7*,#	16	34,8*	7	6,9
Прееклампсія середнього ступеня	1	0,7	2	2,7*	3	6,5*	0	0
Прееклампсія тяжка	0	0	2	2,7	4	8,7*,#	0	0
Патологія амніона: багатоводдя	21	14,1*	15	20,6*	12	26,1*	7	6,9
Патологія амніона: маловоддя	20	13,4	12	16,4	5	10,9	15	14,9
ВУІ	30	20,1*	15	20,6*	6	13,0	11	10,9

**Примітки:** \* – порівняння з контрольною групою ( $p < 0,05$ ); # – порівняння з ожирінням I ступеня ( $p < 0,05$ ); ## – порівняння з ожирінням II ступеня ( $p < 0,05$ ).

У жінок з ожирінням II та III ступенів відмічено підвищення частоти розвитку раннього гестозу без статистичної значущості (табл. 3). Щодо прееклампсії, слід відзначити достовірне зростання її частоти у вагітних з ожирінням залежно від ступеня тяжкості. Прееклампсія спостерігалась у кожній четвертій жінки з ожирінням I ступеня та у кожній другій жінки з III ступенем ожиріння (табл. 3). Прееклампсія легкого ступеня спостерігалась частіше в 3,5 рази у жінок з ожирінням I ступеня ( $p < 0,05$ ), в 5,8 та 5,0 раз – у жінок з ожирінням II і III ступеня, відповідно, ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою.

В механізмі розвитку прееклампсії найбільш відповідальну роль відводять генералізованому спазму судин з порушенням проникності ендотелію, реологічних властивостей крові, гіповолемією, постгіпоксичними метаболічними розладами та поліорганною недостатністю [18, 19].

Варто підкреслити, що тяжкі форми прееклампсії зустрічались лише в групах жінок з ожирінням, а в контрольній групі дане ускладнення було відсутнє (табл. 3). Так, у вагітних з ожирінням I ступеня прееклампсія легкого ступеня спостерігалась майже у чверті від загальної кількості жінок; при цьому лише у одній жінки мала місце прееклампсія середнього ступеня та була відсутня тяжка прееклампсія. При ожирінні II ступеня ускладнення прееклампсією легкого ступеня від-

мічалось майже у 40 % жінок, а середні і тяжкі форми прееклампсії – біля 3 %. Отже, зі збільшенням ступеня ожиріння підвищувалась частота прееклампсії середнього та тяжкого ступеня, тоді як в контрольній групі дані ускладнення не реєструвались. Вагітність у жінок з ожирінням III ступеня ускладнювалась подальшим достовірним збільшенням частоти прееклампсії середнього та тяжкого ступенів (6,5 % та 8,7 % відповідно,  $p < 0,05$ ) (табл. 3).

В патогенезі прееклампсії і плацентарної дисфункції важливе значення надають ангиогенному дисбалансу з переважанням антиангиогенної активності, що призводить до розвитку системних порушень, зриву адаптаційних механізмів та поліорганної недостатності [20].

**Висновки.** Таким чином, прогресування інсулінорезистентності протягом вагітності у жінок з ожирінням різного ступеня та нею індукована ендотеліальна дисфункція є патогенетичною основою енергетичної недостатності та зниження адаптаційних механізмів вагітних з ожирінням, про що переконливо свідчить збільшення частоти акушерських і перинатальних ускладнень.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані дані обґрунтовують можливість подальшого пошуку шляхів для зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних жінок з ожирінням та прееклампсією.

## References

1. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019; 92: 6-10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005
2. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet. 2015 Jan; 311. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>
3. Kaydashev IP. Evolyutsiya ponyatiya metabolicheskoy sindrom i ego sovremennoye znachenie [The evolution of the concept of metabolic syndrome and its modern meaning]. *Ukrayinskiy medichniy chasopis*. 2012; 2: 157-160. [Russian]
4. Zhabchenko IA, Syudmak OR, Kovalenko TM. Ozhyrinnya u zhinky yak prychna reproduktyvnykh problem [Obesity in a woman as a reason for reproductive problems]. *Zdorove zhenshchyny*. 2017; 10: 34-38. [Ukrainian]
5. Korytko OO. Vplyv nadmirnoi masy tila ta ozhyrinnya na fertylnist i vynoshuvannya vagitnosti [Influence of excessive body weight and obesity on fertility and pregnancy]. *Mizhnarodnyy endokrynologichnyy zhurnal*. 2016; 7: 22-26. [Ukrainian]. doi: 10.22141/22240721.7.79.2016.86415
6. Christians JK, Huicochea Munoz MF. Pregnancy complications recur independently of maternal vascular malperfusion lesions. *PLoS One*. 2020 Feb 6; 15(2): e0228664. PMID: **32027702**. PMCID: PMC7004354. doi: 10.1371/journal.pone.0228664
7. Tarasenko KV, Gromova AM, Pikul KV, Lysenko RB, Nesterenko LA. Patogenesis of insulin resistance in pregnant women with obesity. *Wiadomosci Lekarskie*. 2018; LXXI(4): 801-806.
8. Gordyunina SV. Insulinorezistentnost pri beremennosti (obzor literatury) [Insulin resistance during pregnancy (review)]. *Problemy endokrinologii*. 2013; 5: 61-66. [Russian]
9. Berezin AE. Rol endotelialnoy disfunktsii v razvitii kardiovaskulyarnykh zabolovaniy: perspektivy farmakologicheskoy korrektsii donatorami oksida azota [The role of endothelial dysfunction in the development of cardiovascular diseases: Perspectives of pharmacological correction by Donators Nitrogen oxide]. *Ukrayinskiy medichniy chasopis*. 2015; 5: 50-54. [Russian]
10. Petrozella L, Mahendroo M, Timmons B, Roberts S, McIntire D, Alexander JM. Endothelial microparticles and the antiangiogenic state in preeclampsia and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Aug; 207(2): 140.e20-6. PMID: 22840727. PMCID: PMC3432453. doi: 10.1016/j.ajog.2012.06.011
11. Heimrath J, Paprocka M, Czekanski A, Ledwozyw A, Kantor A, Dus D. Pregnancy-Induced Hypertension is Accompanied by Decreased Number of Circulating Endothelial Cells and Circulating Endothelial Progenitor Cells. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014 Aug; 62(4): 353-356. doi: 10.1007/s00005-014-0278-x
12. Loskutova TO. Polimorfizm geniv systemy gemostazu, endotelialnoi dysfunktsiyi ta regulyatsiyi arterialnogo tysku u vagitnykh iz preeklampsii ta zatrymkoyu rozvytku ploda [Polymorphism of genes of hemostasis, endothelial dysfunction and blood pressure regulation in pregnant women with preeclampsia and the delay in the fetus]. *Patologiya*. 2018; 1(42): 29-33. [Ukrainian]. doi: 10.14739/2310-1237. 2018.1.127709
13. Lutsenko NS. *Beremennost i rody u zhenshchin s ozhireniem* [Pregnancy and childbirth in women with obesity]. K: Zdorov'ya; 1986. 112 s. [Russian]
14. Kutsenko NL, Savchenko LG, Kaydasheva EI, Kutsenko LA, Solochina IL, Kaydashev IP. Determination of circulating CD32+ CD40+ microparticles - modification of degradation assessment of endothelial cells. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2011; 7: 20-23.
15. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004; 350(7): 664-71. PMID: 14960743. PMCID: PMC2995502. doi: 10.1056/NEJMoa031314
16. Redman CWG, Sargent L. Circulating Microparticles in Normal Pregnancy and Pre-Eclampsia. *Placenta*. 2008; 29: 73-77. doi: 10.1016/j.placenta.2007.11.016
17. Paudel KR, Panth N, Kim DW. Circulating Endothelial Microparticles: A Key Hallmark of Atherosclerosis Progression. *Scientifica*. 2016; 2016: Article ID 8514056. doi: 10.1155/2016/8514056
18. Likhachev VK. *Prakticheskoe akusherstvo s neotlozhnymi sostoyaniyami: Rukovodstvo dlya vrachey* [Practical obstetrics with urgent states: Guide for doctors]. M: MIA; 2010. 720 s. [Russian]
19. Ventskivskyy BM, Zaporozhan VM, Senchuk AY, Ventskivskyy BM. *Gestozy vagitnykh* [Gestosis of pregnant women]. K: Akonit; 2012. 112 s. [Ukrainian]
20. Makarov OV, Volkova EV, Lysyuk EYu. Rol angiogenykh faktorov rosta v patogeneze preeklampsii i platsentarnoy nedostatochnosti [The role of angiogenic growth factors in the pathogenesis of preeclampsia and placental insufficiency]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 12: 64-70. [Russian]

УДК 618.2/.3-056.5-07

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ И ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

*Тарасенко К. В., Лихачев В. К., Громова А. М., Тарановская Е. А.*

**Резюме.** *Цель работы* - проанализировать влияние инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции на развитие осложнений беременности у женщин с ожирением и преэклампсией.

Для достижения поставленной цели было обследовано 393 беременных женщин на базе Полтавского городского клинического родильного дома в ранние (9-13 недель) и поздние сроки гестации (34-38 недель). Беременных по степени тяжести ожирения и наличию преэклампсии разделили на три группы: первая группа - 149 беременных с ожирением I степени, вторая группа - 73 беременных с ожирением II степени, третья группа - 46 беременных с ожирением III степени, четвертая группа - 6 беременных женщин с физиологической массой тела и преэклампсией, пятая группа - 6 беременных женщин с ожирением I степени и преэклампсией, шестая группа - 6 беременных женщин с ожирением II-III степеней и преэклампсией.

У беременных женщин определяли индекс инсулинорезистентности HOMA-IR, уровень экспрессии CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup> циркулирующих эндотелиальных микрочастиц, который определяли методом проточной цитофлуориметрии. У обследованных женщин и женщин контрольной группы сопоставляли частоту осложнений течения беременности.

У беременных с ожирением вследствие повышения инсулинорезистентности и снижения поглощения глюкозы тканями возникают предпосылки для развития энергетической недостаточности, а также было отмечено увеличение количества CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup> циркулирующих эндотелиальных микрочастиц в периферической крови у беременных женщин, у которых присоединилась преэклампсия, что подтверждает наличие эндотелиальной дисфункции. Ухудшение данных показателей прогрессировали по мере прогрессирования ожирения. Сравнение частоты осложнений беременности в опытных и контрольной группах женщин свидетельствуют о том, что ожирение является фактором риска возникновения данных осложнений беременности.

**Выводы.** Прогрессирование инсулинорезистентности у беременных женщин с ожирением различной степени и индуцированная ею эндотелиальная дисфункция является патогенетической основой энергетической недостаточности и снижения адаптационных механизмов беременных с ожирением, о чем свидетельствует увеличение частоты акушерских и перинатальных осложнений.

**Ключевые слова:** беременность, ожирение, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, преэклампсия.

UDC 618.2/.3-056.5-07

## Pathogenetic Significance of Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction in the Development of Pregnancy Complications in Women with Obesity and Pre-eclampsia

*Tarasenko K. V., Likhachov V. K., Gromova A. M., Taranovskaya E. A.*

**Abstract.** *The purpose of the study* was to analyze the effect of insulin resistance and endothelial dysfunction on the development of pregnancy complications in a group of obese women and women with pre-eclampsia.

*Materials and methods.* To achieve this goal, we examined 393 pregnant women on the basis of the Poltava city clinical maternity hospital at the early (9-13 weeks) and later gestation (34-38 weeks). Pregnant women according to a degree of obesity and presence of pre-eclampsia were divided into three groups: the first group – 149 pregnant women with obesity of the first degree, the second group – 73 pregnant women with obesity of the second degree, the third group – 46 pregnant women with obesity of the third degree, the fourth group – 6 pregnant women with physiological body weight and pre-eclampsia, the fifth group – 6 pregnant women with obesity of the first degree and pre-eclampsia, the sixth group – 6 pregnant women with obesity of 2<sup>nd</sup>-3<sup>rd</sup> degrees and pre-eclampsia.

The index of insulin resistance HOMA-IR, the level of expression of CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup> of circulating endothelial microparticles, which was determined by flow cytometry, were determined in pregnant women. In women of experimental and control groups the frequency of complications of pregnancy was compared.

*Results and discussion.* In pregnant women with obesity as a result of increased insulin resistance and reducing glucose absorption by tissues there are preconditions for the development of energy insufficiency, as well as an increase in the amount of CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup> of circulating endothelial microparticles in the peripheral blood in pregnant women, who had pre-eclampsia, which joined. It confirms the existence of endothelial

dysfunction. The deterioration of these indicators progressed as the severity of obesity increases. Comparisons of the frequency of pregnancy complications in experimental and control groups of women indicate that obesity is a risk factor for the emergence of these complications of pregnancy.

*Conclusion.* Thus, the progression of insulin resistance during pregnancy in a group of women with obesity of varying degrees and induced endothelial dysfunction is a pathogenic basis for energy insufficiency and reduction of adaptive mechanisms of pregnant women with obesity, as convincingly indicates an increase in the frequency of obstetric and perinatal complications.

**Keywords:** pregnancy, obesity, insulin resistance, endothelial dysfunction, pre-eclampsia.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 11.02.2021 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*