



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EISSN 2181-2187

7 (93) 2026

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:
М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
У.О. АБИДОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Д.Т. АШУРОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Б.Б. ХАСАНОВ
Д.А. ХАСАНОВА
Б.З. ХАМДАМОВ
Э.Б. ХАККУЛОВ
Г.С. ХОДЖИЕВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ NEW DAY IN MEDICINE

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

7 (93)

2026

Июль

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com>

E: ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

УДК 618.3-06:616.379-008.64:575.1

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ
ФАКТОРАХ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГЕСТАЦИОННОГО ДИАБЕТА ПРИ
НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ**

Бутабаева Гулноза Тилаволдиевна <https://orcid.org/0009-0003-1832-568X>

Асранкулова Дилором Бахтияровна <https://orcid.org/0000-0001-5004-9468>

Ахмаджонова Гулноза Муродовна <https://orcid.org/0000-0003-2353-1229>

Бутабоева Мушаррафхон Махмуджон кизи <https://orcid.org/0009-0000-9655-6959>

Андижанский государственный медицинский институт Узбекистон, Андижон, ул. Атабеков 1
Тел:(0-374)223-94-60. E-mail: info@adti.uz

✓ **Резюме**

Невынашивание беременности и гестационный диабет относятся к числу наиболее значимых осложнений гестационного периода, оказывающих существенное влияние на репродуктивное здоровье женщины, течение беременности и перинатальные исходы. В последние годы особый интерес исследователей вызывают молекулярно-генетические механизмы, определяющие индивидуальную предрасположенность к развитию метаболических нарушений и плацентарной дисфункции. В настоящем обзоре проанализированы современные данные отечественной и зарубежной литературы, посвященные взаимосвязи гестационного диабета с невынашиванием беременности, роли оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и полиморфизмов генов антиоксидантной защиты SOD1 и CAT. Представлены результаты исследований, посвященных влиянию генетических факторов на развитие нарушений углеводного обмена, формирование плацентарной недостаточности и неблагоприятных перинатальных исходов. Анализ опубликованных данных свидетельствует, что комплексная оценка клинических, биохимических и молекулярно-генетических показателей позволяет повысить эффективность раннего прогнозирования осложнений беременности и создает предпосылки для внедрения персонализированных подходов к ведению пациенток группы высокого риска.

Ключевые слова: невынашивание беременности, гестационный диабет, оксидативный стресс, антиоксидантная система, SOD1, CAT, молекулярно-генетические полиморфизмы, персонализированная медицина, плацентарная недостаточность.

**CURRENT CONCEPTS OF MOLECULAR GENETIC FACTORS PREDICTING
GESTATIONAL DIABETES IN MISCARRIAGE**

Butabaeva Gulnoza Tilavoldievna ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1832-568X>

Asrankulova Dilorom Bakhtiyarovna ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5004-9468>.

Akhmadjonova Gulnoza Murodovna <https://orcid.org/0000-0003-2353-1229>

Butaboeva Musharrafxon Mahmudjon kizi ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9655-6959>

Andijan State Medical Institute, 170100, Uzbekistan, Andijan, Atabekova st.1
Тел:(0-374)223-94-60. E-mail: info@adti.uz

✓ **Resume**

Miscarriage and gestational diabetes are among the most significant complications of gestational age, significantly impacting a woman's reproductive health, the course of pregnancy, and perinatal outcomes. In recent years, molecular genetic mechanisms that determine individual predisposition to the development of metabolic disorders and placental dysfunction have attracted particular interest from researchers. This review analyzes current data from the Russian and

international literature on the relationship between gestational diabetes and miscarriage, the role of oxidative stress, endothelial dysfunction, and polymorphisms in the antioxidant defense genes SOD1 and CAT. It also presents the results of studies examining the influence of genetic factors on the development of carbohydrate metabolism disorders, placental insufficiency, and adverse perinatal outcomes. Analysis of published data demonstrates that a comprehensive assessment of clinical, biochemical, and molecular genetic parameters improves the early prediction of pregnancy complications and paves the way for the implementation of personalized approaches to the care of high-risk patients.

Keywords: miscarriage, gestational diabetes, oxidative stress, antioxidant system, SOD1, CAT, molecular genetic polymorphisms, personalized medicine, placental insufficiency.

ABORTDA HOMILADORLIK QANDLI DIABETINI BASHORAT QILUVCHI MOLEKULAR GENETIK OMILLARNING HOZIRGI TUSHUNCHALARI

Gulnoza Tilavoldieva Butabaeva <https://orcid.org/0009-0003-1832-568X>

Dilorom Baxtiyarovna Asranqulova <https://orcid.org/0000-0001-5004-9468>

Gulnoza Murodovna Axmadjonova <https://orcid.org/0000-0003-2353-1229>

Musharrafxon Maxmudjon Qizi Butaboeva <https://orcid.org/0009-0000-9655-6959>

Andijon Davlat tibbiyot instituti O'zbekiston, Andijon, Otabekov ko'chasi 1 Tel: (0-374) 223-94-60. E-mail: info@adti.uz

✓ Rezyume

Homiladorlikning eng muhim asoratlari qatoriga homiladorlikning tugashi va homiladorlik diabeti kiradi, bu ayolning reproduktiv salomatligiga, homiladorlikning borishiga va perinatal natijalarga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. So'nggi yillarda metabolik kasalliklar va platsenta disfunktsiyasining rivojlanishiga individual moyillikni belgilovchi molekulyar genetik mexanizmlar tadqiqotchilarning alohida qiziqishini uyg'otdi. Ushbu sharhda homiladorlik diabeti va homiladorlikning tugashi o'rtasidagi bog'liqlik, oksidlovchi stressning roli, endotelial disfunktsiya va SOD1 va CAT antioksidant himoya genlaridagi polimorfizmlar bo'yicha rus va xalqaro adabiyotlardan olingan joriy ma'lumotlar tahlil qilinadi. Uglevod almashinuvi buzilishlari, platsenta yetishmovchiligi va salbiy perinatal natijalar rivojlanishiga genetik omillarning ta'siri bo'yicha tadqiqotlar natijalari keltirilgan. Nashr qilingan ma'lumotlar tahlili shuni ko'rsatadiki, klinik, biokimyoviy va molekulyar genetik parametrlarni har tomonlama baholash homiladorlik asoratlarini erta bashorat qilish samaradorligini oshiradi va yuqori xavfli bemorlarni davolashda shaxsiylashtirilgan yondashuvlarni amalga oshirish uchun yo'l ochadi.

Kalit so'zlar: homiladorlikning tugashi, homiladorlik diabeti, oksidlovchi stress, antioksidant tizim, SOD1, CAT, molekulyar genetik polimorfizmlar, shaxsiylashtirilgan tibbiyot, platsenta yetishmovchiligi.

Актуальность

Н евынашивание беременности на протяжении последних десятилетий остается одной из наиболее актуальных проблем современного акушерства и гинекологии. Несмотря на значительный прогресс в области репродуктивной медицины, совершенствование методов диагностики и внедрение современных технологий ведения беременности, частота ранних и поздних репродуктивных потерь остается высокой, что определяет не только медицинскую, но и важную социально-демографическую значимость данной проблемы. По мнению Larsen и соавт. (2013), самопроизвольное прерывание беременности наблюдается приблизительно у 15–20 % клинически подтвержденных беременностей, тогда как истинная распространенность репродуктивных потерь значительно выше вследствие большого числа доклинических эмбриональных утрат. Аналогичной точки зрения придерживаются Magnus и соавт. (2019) [35], которые, анализируя результаты национального регистра более чем одного миллиона беременностей, подтвердили высокую распространенность ранних репродуктивных потерь независимо от уровня развития системы здравоохранения.

По данным Stephenson (2015) [35], повторное невынашивание беременности представляет собой самостоятельную клиническую проблему, характеризующуюся полиэтиологическим происхождением и сложностью патогенетических механизмов. Автор отмечает, что даже при использовании современных лабораторных и инструментальных методов обследования у значительной части пациенток установить единственную причину развития репродуктивных потерь не удастся, что свидетельствует о необходимости поиска новых молекулярно-генетических маркеров заболевания. В исследованиях Rai и Regan (2006) [31] также показано, что привычное невынашивание беременности является следствием комплексного взаимодействия иммунологических, сосудистых, генетических, эндокринных и метаболических факторов.

По мнению Jauniaux и соавт. (2020) [20], ключевым звеном патогенеза большинства осложнений беременности является нарушение процессов имплантации и плацентации. Авторы подчеркивают, что недостаточная инвазия цитотрофобласта, неполноценное ремоделирование спиральных артерий и формирование хронической плацентарной гипоперфузии приводят к развитию гипоксии, активации воспалительных реакций и эндотелиальной дисфункции. Аналогичные результаты были представлены Burton и Fowden (2015) [8], которые рассматривают плаценту как центральный регулятор метаболической адаптации беременности, нарушение функции которого сопровождается развитием большинства акушерских осложнений.

В последние годы значительное внимание исследователей уделяется изучению роли метаболических нарушений в формировании неблагоприятных исходов беременности. Согласно данным Catalano и Shankar (2017) [11], распространенность ожирения, инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена среди женщин репродуктивного возраста неуклонно увеличивается, что сопровождается ростом частоты гестационного диабета и связанных с ним акушерских осложнений. Авторы подчеркивают, что гестационный диабет следует рассматривать не только как транзиторное нарушение углеводного обмена, возникающее во время беременности, но и как системное заболевание, сопровождающееся глубокими изменениями сосудистого, иммунного и метаболического гомеостаза.

Одной из наиболее значимых работ, изменивших современные представления о гестационном диабете, стало международное многоцентровое исследование HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes), выполненное под руководством Metzger и соавт. (2008) [25]. Авторы убедительно показали существование непрерывной зависимости между уровнем материнской гликемии и частотой неблагоприятных перинатальных исходов даже при отсутствии явного сахарного диабета. Именно результаты данного исследования послужили основанием для пересмотра диагностических критериев гестационного диабета и разработки новых международных рекомендаций IADPSG (2010), позднее поддержанных WHO (2013), FIGO (2015) и American Diabetes Association (2024) [2,17,18,38].

Согласно исследованиям Buchanan и Xiang (2005) [7], патологическое влияние гестационного диабета обусловлено не только хронической гипергликемией, но и выраженной инсулинорезистентностью, сопровождающейся нарушением липидного обмена, эндотелиальной дисфункцией и хроническим воспалением. В свою очередь Lappas (2015) [21] установил, что гипергликемия индуцирует активацию провоспалительных цитокинов, усиливает экспрессию медиаторов воспаления и способствует развитию оксидативного стресса в тканях плаценты. По данным Myatt (2010) [27], именно оксидативный стресс рассматривается как один из ведущих механизмов повреждения сосудистого эндотелия и формирования плацентарной недостаточности.

В работах Coughlan и соавт. (2004) [12] было показано, что при гестационном диабете значительно возрастает образование активных форм кислорода, сопровождающееся снижением активности ферментов антиоксидантной защиты. Позднее Lappas и соавт. (2011) [22] подтвердили, что усиление процессов свободнорадикального окисления сопровождается нарушением ангиогенеза, дисфункцией митохондрий и повреждением клеток трофобласта. По мнению Aouache и соавт. (2018) [3], хронический оксидативный стресс следует рассматривать как универсальный патогенетический механизм большинства осложнений беременности,

включая преэклампсию, гестационный диабет, задержку роста плода и невынашивание беременности.

В последние годы особое внимание уделяется изучению генетически детерминированных особенностей антиоксидантной системы. Согласно исследованиям Forsberg и соавт. (2001) [15], индивидуальная активность ферментов антиоксидантной защиты во многом определяется полиморфизмами соответствующих генов. По мнению Belo и соавт. (2015) [5], изменение функциональной активности генов SOD1 и CAT может сопровождаться снижением эффективности нейтрализации активных форм кислорода и повышением восприимчивости тканей плаценты к оксидативному повреждению. Аналогичной точки зрения придерживаются Banerjee и Vats (2014) [4], рассматривающие генетические особенности антиоксидантной системы как одно из перспективных направлений персонализированной медицины.

Таким образом, анализ современной литературы свидетельствует, что большинство исследователей рассматривают невынашивание беременности как мультифакторное заболевание, формирующееся в результате сложного взаимодействия эндокринных, иммунологических, сосудистых, генетических и метаболических нарушений. Вместе с тем сочетание гестационного диабета с генетически обусловленными изменениями антиоксидантной защиты остается недостаточно изученным. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных оксидативному стрессу и нарушению углеводного обмена, роль полиморфизмов генов SOD1 и CAT в прогнозировании невынашивания беременности при гестационном диабете до настоящего времени окончательно не определена. Именно это обстоятельство определяет актуальность настоящего обзора и необходимость дальнейшего изучения молекулярно-генетических механизмов формирования данной сочетанной патологии.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ГЕСТАЦИОННОГО ДИАБЕТА В ФОРМИРОВАНИИ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

На протяжении последних двух десятилетий представления о патогенезе гестационного диабета существенно изменились. Если ранее данное заболевание рассматривалось преимущественно как транзитное нарушение углеводного обмена, возникающее во время беременности, то современные исследования свидетельствуют о значительно более сложном характере данной патологии, включающем нарушения иммунологического гомеостаза, сосудистой адаптации, окислительно-восстановительных процессов и плацентарной функции.

По мнению Buchanan и Xiang (2005) [7], гестационный диабет представляет собой модель хронической инсулинорезистентности, которая развивается у генетически предрасположенных женщин при недостаточной компенсаторной способности β -клеток поджелудочной железы. Авторы отмечают, что патологические изменения начинают формироваться задолго до клинической диагностики заболевания, а сама беременность выступает своеобразным «метаболическим стресс-тестом», выявляющим скрытые нарушения углеводного обмена.

Несколько иной точки зрения придерживаются Catalano и Nauguel-de Mouzon (2011) [10]. Авторы рассматривают гестационный диабет не только как эндокринное заболевание, но и как состояние, сопровождающееся глубокими изменениями плацентарного метаболизма. По их данным, уже на ранних сроках беременности отмечаются нарушения транспорта глюкозы, липидов и аминокислот через плаценту, сопровождающиеся изменением продукции ангиогенных факторов и цитокинов. Подобные изменения создают предпосылки для формирования плацентарной недостаточности и осложненного течения беременности.

Ключевое значение в изменении современных представлений о гестационном диабете имели результаты международного исследования Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO), выполненного Metzger и соавт. (2008) [25]. В исследование было включено более 23 тысяч беременных женщин из различных стран мира. Авторы впервые доказали наличие непрерывной зависимости между уровнем материнской гликемии и частотой неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов. Было показано, что даже умеренное повышение концентрации глюкозы крови сопровождается увеличением риска макросомии плода, оперативного родоразрешения, неонатальной гипогликемии и преэклампсии. Особое значение

данной работы заключается в том, что именно ее результаты легли в основу разработки новых международных диагностических критериев гестационного диабета.

На основании исследования HAPO International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) (2010) [19] предложила пересмотреть существующие диагностические критерии заболевания. В дальнейшем данные рекомендации были поддержаны World Health Organization (2013) [38], FIGO (2015) [17], а также ежегодно обновляемыми рекомендациями American Diabetes Association (2024) [2]. По мнению экспертов этих организаций, своевременное выявление даже минимальных нарушений углеводного обмена позволяет значительно снизить частоту тяжелых акушерских осложнений и улучшить перинатальные исходы.

В работах McIntyre и соавт. (2019) [24] подчеркивается, что распространенность гестационного диабета ежегодно увеличивается практически во всех регионах мира. Авторы связывают данную тенденцию с ростом распространенности ожирения, позднего репродуктивного возраста, малоподвижного образа жизни и метаболического синдрома. При этом отмечается, что гестационный диабет нельзя рассматривать как изолированное нарушение углеводного обмена, поскольку заболевание сопровождается выраженными изменениями липидного обмена, хроническим воспалением, нарушением сосудистой реактивности и эндотелиальной дисфункцией.

Аналогичные данные представлены Sweeting и соавт. (2022) [37], которые считают, что современные подходы к диагностике должны учитывать не только уровень гликемии, но и совокупность индивидуальных факторов риска, включая индекс массы тела, наследственную предрасположенность, особенности метаболического профиля и генетические особенности пациентки. По мнению авторов, именно персонализированный подход позволяет наиболее эффективно прогнозировать развитие осложнений беременности.

В исследованиях Lowe и соавт. (2019) [23] было показано, что неблагоприятное влияние гипергликемии реализуется посредством нескольких взаимосвязанных механизмов. Одним из первых развивается нарушение функции сосудистого эндотелия, сопровождающееся снижением биодоступности оксида азота, повышением сосудистого сопротивления и ухудшением микроциркуляции. Параллельно активируются процессы перекисного окисления липидов, усиливается образование активных форм кислорода и развивается оксидативный стресс.

По мнению Plows, Stanley, Baker и Reynolds (2018) [24], плацента является одним из первых органов-мишеней при гестационном диабете. Авторы установили, что хроническая гипергликемия сопровождается изменением структуры ворсин хориона, нарушением васкуляризации плаценты, усилением апоптоза трофобласта и повышенной продукцией провоспалительных цитокинов. Эти изменения приводят к нарушению формирования полноценного маточно-плацентарного кровотока уже на ранних этапах беременности.

Особый интерес представляют исследования Lappas (2015) [21], который показал, что при гестационном диабете значительно повышается экспрессия интерлейкинов IL-1 β , IL-6, TNF- α и других медиаторов воспаления. Автор подчеркивает, что хроническое воспаление становится одним из центральных механизмов формирования плацентарной дисфункции, нарушая процессы клеточной пролиферации, ангиогенеза и ремоделирования сосудов.

Сходные результаты были получены Myatt (2010) [27], который рассматривает оксидативный стресс как ключевое звено патогенеза большинства акушерских осложнений. По его мнению, избыточная продукция активных форм кислорода сопровождается повреждением митохондрий, нарушением энергетического обмена клеток плаценты и снижением активности антиоксидантной системы. В этих условиях даже физиологические процессы имплантации и инвазии трофобласта приобретают патологический характер.

Таким образом, результаты исследований Buchanan и Xiang (2005) [7], Metzger и соавт. (2008), Catalano и Hauguel-de Mouzon (2011), Myatt (2010) [27], Lappas (2015), McIntyre и соавт. (2019) [24], Plows и соавт. (2018) [24], Sweeting и соавт. (2022), Lowe и соавт. (2019) [23], American Diabetes Association (2024) [2,7,10,21,22,23,24,27,37] свидетельствуют, что гестационный диабет представляет собой сложное мультифакторное заболевание, в основе которого лежат нарушения углеводного обмена, хроническое воспаление, эндотелиальная

дисфункция, оксидативный стресс и плацентарные изменения. Несмотря на значительный прогресс в изучении данной проблемы, большинство исследователей отмечают, что существующие прогностические модели преимущественно основаны на клинических и биохимических показателях и недостаточно учитывают индивидуальные молекулярно-генетические особенности пациенток. В связи с этим особую актуальность приобретает изучение генетически детерминированных механизмов антиоксидантной защиты, которые могут определять индивидуальную восприимчивость беременной женщины к развитию осложнений на фоне гестационного диабета.

РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕСТАЦИОННОГО ДИАБЕТА И НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

В настоящее время оксидативный стресс рассматривается как один из универсальных молекулярно-биологических механизмов развития большинства акушерских осложнений. В отличие от прежних представлений, согласно которым образование активных форм кислорода считалось исключительно следствием патологического процесса, современные исследования свидетельствуют о том, что умеренная продукция свободных радикалов необходима для нормального течения беременности. По мнению Burton и Jauniaux (2011) [9], физиологическая беременность сопровождается контролируемым образованием активных форм кислорода, обеспечивающих процессы клеточной дифференцировки, ангиогенеза, ремоделирования сосудов и инвазии трофобласта. Однако нарушение равновесия между прооксидантной и антиоксидантной системами приводит к развитию оксидативного стресса, который становится одним из ведущих факторов повреждения плацентарной ткани.

По данным Myatt (2010) [27], оксидативный стресс представляет собой состояние, характеризующееся чрезмерным накоплением активных форм кислорода при недостаточной активности ферментативной и неферментативной антиоксидантной защиты. Автор подчеркивает, что именно плацента является одним из наиболее чувствительных органов к воздействию свободных радикалов вследствие высокой интенсивности обменных процессов и постоянной потребности в кислороде. Нарушение редокс-гомеостаза сопровождается повреждением клеточных мембран, митохондрий, нуклеиновых кислот и белковых структур, что неизбежно отражается на процессах плацентации и развитии плода.

Согласно исследованиям Coughlan и соавт. (2004) [12], хроническая гипергликемия при гестационном диабете является одним из наиболее мощных индукторов оксидативного стресса. Авторы установили, что повышение концентрации глюкозы сопровождается активацией полиолового пути, усилением образования конечных продуктов гликирования (AGEs), нарушением функции митохондрий и гиперпродукцией супероксидного аниона. Эти процессы сопровождаются повреждением сосудистого эндотелия и нарушением микроциркуляции в системе мать–плацента–плод.

По мнению Lappas (2013) [1,21], оксидативный стресс тесно связан с хроническим воспалением, поскольку активные формы кислорода индуцируют экспрессию провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α . Автор показал, что гипергликемия стимулирует активацию сигнального пути NF- κ B, что приводит к усилению продукции медиаторов воспаления клетками трофобласта и эндотелия. Таким образом, оксидативный стресс и воспалительная реакция формируют единый патологический каскад, поддерживающий прогрессирование плацентарной дисфункции.

Аналогичной точки зрения придерживаются Aouache и соавт. (2018) [3], которые рассматривают оксидативный стресс как центральное звено патогенеза преэклампсии, задержки роста плода, гестационного диабета и невынашивания беременности. Авторы отмечают, что избыточное образование свободных радикалов приводит к нарушению пролиферации и миграции клеток трофобласта, снижению продукции сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), ухудшению ангиогенеза и формированию хронической плацентарной гипоксии.

По данным Redman и Staff (2015) [32], хроническая плацентарная ишемия сопровождается выраженной активацией свободнорадикального окисления. Исследователи считают, что поврежденная плацента становится источником большого количества биологически активных

веществ, поступающих в материнский кровоток и вызывающих системную эндотелиальную дисфункцию. Данный механизм рассматривается как один из ключевых факторов формирования осложненного течения беременности.

В исследованиях Sies (2017) [34] предложено современное определение оксидативного стресса как нарушения внутриклеточного редокс-сигналинга и редокс-контроля. Автор подчеркивает, что свободные радикалы являются не только повреждающими агентами, но и важными регуляторами клеточной сигнализации. Поэтому патологические изменения возникают не столько вследствие самого образования активных форм кислорода, сколько в результате истощения механизмов антиоксидантной защиты.

Особое внимание роли митохондриальной дисфункции уделяют Muralimanoharan и соавт. (2016) [26]. Авторы установили, что при осложненной беременности нарушается работа дыхательной цепи митохондрий плаценты, что сопровождается увеличением продукции реактивных форм кислорода и снижением синтеза АТФ. В результате ухудшается энергетическое обеспечение процессов клеточной пролиферации, инвазии трофобласта и ремоделирования сосудов.

По мнению Hastie и Lappas (2014) [16], гипергликемия оказывает прямое влияние на функциональную активность клеток трофобласта, вызывая изменение экспрессии генов, ответственных за ангиогенез, воспалительный ответ и антиоксидантную защиту. Авторы подчеркивают, что данные процессы начинают развиваться задолго до появления клинических проявлений гестационного диабета.

Исследования Poston и соавт. (2011) [29] показали, что у беременных с ожирением и гестационным диабетом оксидативный стресс развивается значительно раньше и выражен сильнее по сравнению с пациентками без метаболических нарушений. Авторы объясняют это сочетанным воздействием гипергликемии, гиперлипидемии и хронического воспаления, которые взаимно усиливают образование свободных радикалов.

Согласно работам Luo и соавт. (2022) [36], современные молекулярные исследования подтверждают, что выраженность оксидативного стресса у разных пациенток существенно различается даже при одинаковом уровне гипергликемии. Это свидетельствует о наличии индивидуальных механизмов регуляции антиоксидантной защиты, среди которых особое место занимают генетические особенности ферментов, нейтрализующих активные формы кислорода.

В последние годы все большее внимание уделяется генам, кодирующим ферменты антиоксидантной системы. По мнению Forsberg и соавт. (2001) [15], функциональная активность супероксиддисмутазы и каталазы во многом определяется наследственными особенностями их генетической регуляции. Изменение структуры или экспрессии соответствующих генов может приводить к снижению эффективности нейтрализации свободных радикалов даже при отсутствии выраженных клинических проявлений заболевания.

Обобщая результаты исследований Myatt (2010) [27], Burton и Jauniaux (2011) [9], Coughlan и соавт. (2004) [12], Lappas (2013) [21], Redman и Staff (2015) [32], Aouache и соавт. (2018) [3], Sies (2017) [34], Muralimanoharan и соавт. (2016) [26], Hastie и Lappas (2014) [16], Poston и соавт. (2011) [29], Luo и соавт. (2022) [36], Forsberg и соавт. (2001) [15], можно заключить, что оксидативный стресс представляет собой одно из центральных патогенетических звеньев, объединяющих гестационный диабет и невынашивание беременности. Вместе с тем выраженность прооксидантных нарушений существенно варьирует между пациентками, что невозможно объяснить только особенностями метаболического статуса. Данный факт позволяет предположить значительную роль генетически детерминированных механизмов антиоксидантной защиты. В связи с этим особый научный интерес представляет изучение полиморфизмов генов SOD1 и CAT, кодирующих ключевые ферменты антиоксидантной системы и потенциально определяющих индивидуальную восприимчивость беременной женщины к развитию оксидативного стресса, плацентарной недостаточности и репродуктивных потерь.

Проведенный анализ современной отечественной и зарубежной литературы свидетельствует, что невынашивание беременности и гестационный диабет являются взаимосвязанными патологическими состояниями, формирование которых обусловлено сложным взаимодействием эндокринных, метаболических, иммунологических, сосудистых и

генетических механизмов. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных каждому из этих заболеваний, вопросы их сочетанного развития до настоящего времени остаются недостаточно изученными.

Результаты работ Metzger и соавт. (2008) [25], Buchanan и Xiang (2005) [7], Catalano и Hauguel-de Mouzon (2011) [10], Lappas (2015) [21], Myatt (2010) [27], McIntyre и соавт. (2019) [24], Sweeting и соавт. (2022) [37] и других исследователей убедительно демонстрируют, что гестационный диабет сопровождается выраженной инсулинорезистентностью, хроническим воспалением, эндотелиальной дисфункцией и активацией процессов оксидативного стресса, способствующих нарушению плацентарной функции и развитию осложнений беременности. Вместе с тем большинство опубликованных исследований рассматривают данные механизмы преимущественно изолированно, тогда как их комплексное влияние на развитие невынашивания беременности остается недостаточно изученным.

Особое внимание в последние годы уделяется оксидативному стрессу как одному из ведущих молекулярных механизмов формирования плацентарной недостаточности. Однако анализ современной литературы показывает, что исследования, посвященные генетическим механизмам регуляции антиоксидантной системы, носят фрагментарный характер. Работы, оценивающие влияние полиморфизмов генов SOD1 и CAT на развитие гестационного диабета у женщин с невынашиванием беременности, немногочисленны, а их результаты нередко противоречивы. До настоящего времени отсутствует единая концепция, объясняющая вклад данных генетических вариантов в нарушение процессов плацентации, развитие оксидативного стресса и формирование репродуктивных потерь [4,15,33].

Следует отметить, что существующие алгоритмы прогнозирования гестационного диабета основаны преимущественно на клинико-анамнестических и биохимических показателях [2,17,19,38]. При этом генетические факторы антиоксидантной защиты практически не включены в современные прогностические модели, несмотря на их потенциальную роль в определении индивидуальной восприимчивости к развитию метаболических нарушений и осложнений беременности. Это существенно ограничивает возможности ранней стратификации риска и своевременного проведения профилактических мероприятий.

Заключение

Таким образом, анализ современной литературы убедительно свидетельствует о необходимости комплексного изучения взаимосвязи между полиморфизмами генов SOD1 и CAT, состоянием антиоксидантной системы, выраженностью оксидативного стресса и особенностями клинического течения беременности при гестационном диабете. Именно комплексная оценка молекулярно-генетических, биохимических и клинических показателей позволит разработать научно обоснованную модель персонифицированного прогнозирования гестационного диабета у женщин с невынашиванием беременности, выделять группы высокого риска на ранних сроках гестации и совершенствовать алгоритмы профилактики, мониторинга и ведения беременности. Решение данной задачи имеет не только теоретическое значение для понимания молекулярных механизмов развития сочетанной патологии, но и важную практическую направленность, открывая перспективы внедрения принципов персонализированной медицины в современное акушерство.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational diabetes mellitus. ACOG Practice Bulletin No. 190. Obstet Gynecol. 2018;131(2):e49-e64.
2. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2024;47(Suppl 1):S1-S350. doi:10.2337/dc24-SINT.
3. Aouache R, Biquard L, Vaiman D, Miralles F. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases. Int J Mol Sci. 2018;19(5):1496. doi:10.3390/ijms19051496.
4. Banerjee M, Vats P. Reactive metabolites and antioxidant gene polymorphisms in disease susceptibility. Redox Biol. 2014;2:170-177. doi:10.1016/j.redox.2013.12.017.

5. Belo L, Caslake M, Gaffney D, et al. Changes in LDL size and antioxidant enzyme activity in women with gestational diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2005;177(2):391-398. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2004.07.018.
6. Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(11):639-649. doi:10.1038/nrendo.2012.96.
7. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 2005;115(3):485-491. doi:10.1172/JCI24531.
8. Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015;370(1663):20140066. doi:10.1098/rstb.2014.0066.
9. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(3):287-299. doi:10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016.
10. Catalano PM, Hauguel-de Mouzon S. Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):479-487. doi:10.1016/j.ajog.2010.11.039.
11. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short-term and long-term adverse consequences for mother and child. *BMJ*. 2017;356:j1. doi:10.1136/bmj.j1.
12. Coughlan MT, Vervaaert PP, Permezel M, Georgiou HM, Rice GE. Altered placental oxidative stress status in gestational diabetes mellitus. *Placenta*. 2004;25(1):78-84. doi:10.1016/S0143-4004(03)00183-8.
13. Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(6):654.e1-654.e6. doi:10.1016/j.ajog.2010.04.006.
14. ESHRE Guideline Group on Recurrent Pregnancy Loss. ESHRE Guideline: Recurrent Pregnancy Loss. European Society of Human Reproduction and Embryology; 2022.
15. Forsberg L, de Faire U, Morgenstern R. Oxidative stress, human genetic variation and disease. *Arch Biochem Biophys*. 2001;389(1):84-93. doi:10.1006/abbi.2001.2292.
16. Hastie R, Lappas M. The effect of hyperglycemia on oxidative stress and inflammation in the placenta. *J Endocrinol*. 2014;223(2):R31-R45. doi:10.1530/JOE-14-0147.
17. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;131(Suppl 3):S173-S211. doi:10.1016/S0020-7292(15)30007-2.
18. Hussain T, Murtaza G, Kalhor DH, et al. Oxidative stress and inflammation: what polyphenols can do for us? *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:6678562. doi:10.1155/2021/6678562.
19. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676-682. doi:10.2337/dc09-1848.
20. Jauniaux E, Burton GJ. The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020;49(8):101848. doi:10.1016/j.jogoh.2020.101848.
21. Lappas M. HIF-1 α is increased in gestational diabetes mellitus and regulates pro-inflammatory cytokine release from human placenta. *Placenta*. 2015;36(5):542-547. doi:10.1016/j.placenta.2015.02.001.
22. Lappas M. Mitogen-activated protein kinase signaling is increased in adipose tissue, skeletal muscle and placenta from women with gestational diabetes mellitus. *J Mol Endocrinol*. 2011;47(1):53-65. doi:10.1530/JME-11-0010.
23. Lowe WL Jr, Scholtens DM, Kuang A, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS). *Diabetes Care*. 2019;42(3):372-380. doi:10.2337/dc18-2032.
24. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):47. doi:10.1038/s41572-019-0098-8.
25. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991-2002. doi:10.1056/NEJMoa0707943.

26. Muralimanoharan S, Maloyan A, Myatt L. Mitochondrial function and oxidative stress in the placenta. *Placenta*. 2016;45:46-52. doi:10.1016/j.placenta.2016.06.002.
27. Myatt L. Review: Reactive oxygen and nitrogen species and functional adaptation of the placenta. *Placenta*. 2010;31(Suppl):S66-S69. doi:10.1016/j.placenta.2009.12.021.
28. Phoswa WN, Khaliq OP. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(11):1803. doi:10.3390/antiox10111803.
29. Poston L, Igosheva N, Mistry HD, Seed PT, Shennan AH, Rana S, et al. Role of oxidative stress and antioxidant supplementation in pregnancy disorders. *Placenta*. 2011;32(Suppl A):S66-S72. doi:10.1016/j.placenta.2010.12.024.
30. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1103-1111. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.06.048.
31. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 2006;368(9535):601-611. doi:10.1016/S0140-6736(06)69204-0.
32. Redman CWG, Staff AC. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4 Suppl):S9-S11. doi:10.1016/j.ajog.2015.08.003.
33. Shimoda-Matsubayashi S, Matsumine H, Kobayashi T, et al. Structural dimorphism in the mitochondrial targeting sequence in the manganese superoxide dismutase gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;226(2):561-565. doi:10.1006/bbrc.1996.1393.
34. Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress. *Redox Biol*. 2017;11:613-619. doi:10.1016/j.redox.2016.12.035.
35. Stephenson MD. *Recurrent Pregnancy Loss*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2015.
36. Stopińska K, Bomba-Opoń D, Wielgoś M. Oxidative stress in gestational diabetes mellitus—current knowledge and future perspectives. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7348. doi:10.3390/ijms24087348.
37. Sweeting AN, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A clinical update on gestational diabetes mellitus. *Endocr Rev*. 2022;43(5):763-793. doi:10.1210/endo/bnac003.
38. World Health Organization. *Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy*. Geneva: WHO; 2013.
39. Zejnullahu VA, Zejnullahu VA, Kosumi E, et al. The role of oxidative stress in recurrent pregnancy loss. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21:197. doi:10.1186/s12884-021-03634-9.
40. Zhang X, Wang Y, Zhao L, et al. Oxidative stress and recurrent pregnancy loss: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Reprod Sci*. 2024;31(2):345-359.

Поступила 20.06.2026