

Поиск новых биомаркеров для создания технологий в прогнозировании перинатального исхода беременности, осложненной гестационным диабетом

Куценко А.А.¹, Васильева А.Г.¹, Мельх Д.Р.¹, Белокозов Е.В.¹, Попова И.С.¹, Бирулина Ю.Г.¹, Юрьев С.Ю.¹, Франкевич В.Е.²

¹ФГБОУ ВО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России. Томск; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии им. акад. В.И. Кулакова" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Поиск новых маркеров с применением омиксных технологий для использования в качестве предикторов аномалий роста и развития плода при гестационном сахарном диабете (ГСД).

Материал и методы. Долгосрочной целью работы является создание уникальной биологической коллекции образцов, на базе которой можно оценивать риск развития диабетической фетопатии (ДФ) и других негативных перинатальных исходов, выявляя ранние доклинические маркеры. Для реализации данной цели на первом этапе были запланированы следующие исследования: формирование референсной коллекции биоматериала от женщин с известным перинатальным исходом и ее последующий комплексный анализ для идентификации ключевых маркеров. Проведение комплексных экспериментов с использованием генетического, иммунологического и масс-спектрометрического подходов позволяет всесторонне оценить молекулярные механизмы патогенеза ГСД и выявить взаимодополняющие биомаркеры. С целью выполнения исследований была сформирована коллекция образцов плазмы крови беременных в первом триместре, рожениц, амниотической жидкости, плазмы крови пуповинного остатка. Полученные образцы биоматериала замораживали и хранили при температуре не >-80 °С. Из коллекции в настоящее исследование была включена выборка из 100 рожениц в возрасте 18-45 лет, в сроке беременности 34 нед. 1 день — 41 нед. 6 дней из групп с ГСД и без него. Проведен иммуноферментный анализ образцов на ряд регуляторных протеинов, эмбриотропных антител, молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов гемостаза, масс-спектрометрический анализ аминокислот.

Результаты. В результате сравнительного анализа выявлено, что беременные с ГСД чаще имели полиморфизм гена фибриногена FGB 455 G/A ($p=0,008$), профиль аутоиммунных антител был изменен соответственно супрафизиологическому апоптозу и инсулинорезистентности. При отсутствии макросомии плода в плазме матери с ГСД выявлен более низкий уровень тканевого активатора плазминогена ($p=0,001$). Основными находками масс-спектрометрического

анализа аминокислот в крови рожениц с ГСД были более низкие концентрации триптофана ($p=0,025$) и γ -аминомасляной кислоты ($p=0,023$). В амниотической жидкости и пуповинной крови при ГСД выявлены сниженные концентрации аминокислот, ответственных за синтез белка — лизина и метионина, и повышение концентрации аминокислот, ассоциированных с макросомией.

Заключение. Результаты исследования подтверждают наличие метаболических, иммунных и гемореологических нарушений при ГСД у матери, ассоциированных с нарушением аминокислотного состава пуповинной крови и амниотической жидкости при макросомии новорожденного. Выявленные различия метаболизма можно рассматривать как потенциальные маркеры для выявления риска негативных перинатальных исходов.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, беременность, макросомия, метаболизм, биомаркер, биобанкирование.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-64-00006, <http://rscf.ru/project/24-64-00006>.

Поступила 22/05-2025

Рецензия получена 18/06-2025

Принята к публикации 18/09-2025



Для цитирования: Куценко А.А., Васильева А.Г., Мельх Д.Р., Белокозов Е.В., Попова И.С., Бирулина Ю.Г., Юрьев С.Ю., Франкевич В.Е. Поиск новых биомаркеров для создания технологий в прогнозировании перинатального исхода беременности, осложненной гестационным диабетом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(11):4454. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4454. EDN: RUUZSZ

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kutsenko.aa@ssmu.ru

[Куценко А.А.* — аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ORCID: 0009-0007-6146-561X, Васильева А.Г. — соискатель кафедры акушерства и гинекологии, ORCID: 0009-0006-7975-1115, Мельх Д.Р. — соискатель кафедры акушерства и гинекологии, ORCID: 0009-0002-1624-3122, Белокозов Е.В. — ординатор кафедры акушерства и гинекологии, ORCID: 0009-0002-7692-1714, Попова И.С. — к.м.н., н.с. центральной научно-исследовательской лаборатории, ORCID: 0009-0008-8900-4943, Бирулина Ю.Г. — к.б.н., зам. заведующего центральной научно-исследовательской лабораторией, ORCID: 0000-0003-1237-9786, Юрьев С.Ю. — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, ORCID: 0000-0002-1343-5471, Франкевич В.Е. — д.ф.м.н., руководитель отдела системной биологии и репродукции, ORCID: 0000-0002-9780-4579].

Адреса организационных авторов: ФГБОУ ВО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России, Московский тракт, д. 2, Томск, 634050, Россия; ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова" Минздрава России, ул. Академика Опарина, д. 4, Москва, 117997, Россия.

Addresses of the authors' organizations: Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moskovsky Trakt, 2, Tomsk, 634050, Russia; V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Akademika Oparina St., 4, Moscow, 117997, Russia.

Search for novel biomarkers for predicting perinatal outcomes in pregnancy complicated by gestational diabetes

Kutsenko A. A.¹, Vasilyeva A. G.¹, Melykh D. R.¹, Belokorovskiy E. V.¹, Popova I. S.¹, Birulina Yu. G.¹, Yuryev S. Yu.¹, Frankevich V. E.²

¹Siberian State Medical University. Tomsk; ²Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology. Moscow, Russia

Aim. To identify new markers using omics technologies for use as predictors of fetal growth and developmental abnormalities in gestational diabetes (GD).

Material and methods. The long-term goal of this study is to create a unique biological sample collection that can be used to assess the risk of diabetic fetopathy (DF) and other adverse perinatal outcomes by identifying early preclinical markers. To achieve this goal, the following studies were planned for the first stage: the formation of a reference collection of biomaterial from women with a known perinatal outcome and its subsequent comprehensive analysis to identify key markers. Conducting complex experiments using genetic, immunological, and mass spectrometric approaches allows for a comprehensive assessment of molecular GD pathogenesis and the identification of complementary biomarkers. For this study, a collection of plasma samples from pregnant women in the first trimester, women in labor, amniotic fluid, and umbilical cord plasma was compiled. The resulting biomaterial samples were frozen and stored at a temperature not exceeding -80 °C. A sample of 100 women aged 18-45 years, at 34 weeks 1 day to 41 weeks 6 days of gestation, from both groups with and without GD, was included in the current study. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was performed on samples for a number of regulatory proteins and embryotropic antibodies, molecular genetic analysis of hemostasis gene polymorphisms, and mass spectrometric analysis of amino acids.

Results. A comparative analysis revealed that pregnant women with GD were more likely to have the *FGB* 455 G/A fibrinogen gene polymorphism ($p=0,008$), and their autoimmune antibody profile was altered, consistent with supraphysiological apoptosis and insulin resistance. In the absence of fetal macrosomia, maternal plasma levels of tissue plasminogen activator were lower ($p=0,001$). The main findings of mass spectrometry of amino acids in the blood of women with GD were lower concentrations of tryptophan ($p=0,025$) and γ -aminobutyric acid ($p=0,023$). In amniotic fluid and cord blood in GD, decreased concentrations of amino acids responsible for protein synthesis

(lysine and methionine) and increased concentrations of amino acids associated with macrosomia were detected.

Conclusion. The study results confirm metabolic, immune, and hemorheological disturbances in maternal GD, associated with abnormal amino acid composition in cord blood and amniotic fluid in neonates with macrosomia. The identified differences in the metabolome can be considered potential markers for identifying the risk of unfavorable perinatal outcomes.

Keywords: gestational diabetes, pregnancy, macrosomia, metabolome, biomarker, biobanking.

Relationships and Activities. The research was carried out at the expense of the grant of the Russian Science Foundation № 24-64-00006, <http://rscf.ru/project/24-64-00006>.

Kutsenko A. A.* ORCID: 0009-0007-6146-561X, Vasilyeva A. G. ORCID: 0009-0006-7975-1115, Melykh D. R. ORCID: 0009-0002-1624-3122, Belokorovskiy E. V. ORCID: 0009-0002-7692-1714, Popova I. S. ORCID: 0009-0008-8900-4943, Birulina Yu. G. ORCID: 0000-0003-1237-9786, Yuryev S. Yu. ORCID: 0000-0002-1343-5471, Frankevich V. E. ORCID: 0000-0002-9780-4579.

*Corresponding author: kutsenko.aa@ssmu.ru

Received: 22/05-2025

Revision Received: 18/06-2025

Accepted: 18/09-2025

For citation: Kutsenko A. A., Vasilyeva A. G., Melykh D. R., Belokorovskiy E. V., Popova I. S., Birulina Yu. G., Yuryev S. Yu., Frankevich V. E. Search for novel biomarkers for predicting perinatal outcomes in pregnancy complicated by gestational diabetes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(11):4454. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4454. EDN: RUUZSZ

AT2 — антитела второго порядка, ГАМК — γ -аминомасляная кислота, ГСД — гестационный сахарный диабет, ДФ — диабетическая фетопатия, ИМТ — индекс массы тела, ХГЧ — хорионический гонадотропин человека, KiSS1 — кисспептин 1, PAI-1 — plasminogen activator inhibitor, type 1 (ингибитор тканевого активатора плазминогена-1), tPA — tissue plasminogen activator (тканевой активатор плазминогена), PGLF — placental growth factor (плацентарный фактор роста).

Введение

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — наиболее распространенное нарушение метаболизма во время беременности, характеризующееся впервые возникшей гипергликемией и нарушением толерантности к глюкозе. Его общая мировая стандартизированная распространенность достигает 14,0% [1]. ГСД ассоциирован с повышенным риском целого ряда осложнений, включая преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, макросомию и дистресс плода. Макросомия, в свою очередь, повышает риск родового травматизма как для плода (дистоция плечиков), так и для матери (травмы родовых путей, кровопо-

тери), а также увеличивает вероятность оперативного родоразрешения. В отдаленном периоде женщины, перенесшие ГСД, более подвержены риску развития сахарного диабета (СД) 2 типа, ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Стандартные диагностические тесты на ГСД, такие как определение уровня гликемии и пероральный глюкозотолерантный тест на 24-28 нед. беременности, хотя и снижают риск осложнений при своевременном назначении диеты, не являются гарантией нормогликемии и отсутствия диабетической фетопатии (ДФ) на более поздних сроках [1]. В связи с этим актуальным является поиск ранних и более точных предикторов негативных исходов.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Гестационный сахарный диабет (ГСД) ассоциирован с метаболическими, иммунными и гемореологическими нарушениями, влияющими на рост и развитие плода.
- Стандартные методы диагностики ГСД, такие как глюкозотолерантный тест, не всегда позволяют предсказать негативные перинатальные исходы, включая макросомию.

Что добавляют результаты исследования?

- Найдены выраженные изменения метаболома в крови матери, пуповинной крови и амниотической жидкости при беременности, осложненной ГСД, — снижение концентрации аминокислот, важных для регуляции обменных процессов и воспалительных реакций — триптофана и γ -аминомасляной кислоты, для белкового синтеза — лизина и метионина и накопление аминокислот с разветвленной цепью, усиливающих инсулинорезистентность.
- Биобанкирование материала с первого триместра до родов позволит оценить возможность использования данных метаболитов в качестве ранних маркеров макросомии и диабетической фетопатии.

Key messages

What is already known about the subject?

- Gestational diabetes (GD) is associated with metabolic, immune, and hemorheological disturbances that affect fetal growth and development.
- Standard diagnostic methods for GD, such as the glucose tolerance test, do not always predict adverse perinatal outcomes, including macrosomia.

What might this study add?

- Significant changes in the metabolome were found in maternal blood, cord blood, and amniotic fluid during pregnancies complicated by GD. These changes include decreased concentrations of amino acids important for the regulation of metabolic processes and inflammatory responses (tryptophan and γ -aminobutyric acid); those important for protein synthesis — lysine and methionine; and an accumulation of branched-chain amino acids, which increase insulin resistance.
- Biobanking of material from the first trimester until delivery will make it possible to assess the possibility of using these metabolites as early markers of macrosomia and diabetic fetopathy.

Современные методы диагностики, включая устройства непрерывного мониторинга глюкозы и омиксные технологии, открывают новые возможности для прогнозирования перинатальных исходов у пациенток с ГСД [2, 3]. В частности, успехи, достигнутые с применением мультиомных подходов (геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика) трансформируют методы раннего выявления ГСД и оценки рисков [4]. Исследования в этой области сосредоточены на идентификации биомаркеров в разные триместры: прогностических молекул на ранних сроках и маркеров диагностики и исходов — на поздних [4].

Ключевым этапом для построения адекватной прогностической модели является валидация качественных и количественных показателей лабораторных и клинических маркеров ГСД и ДФ. Для создания такой модели необходимо формирование банка биологического материала с сопутствующей детальной клинико-анамнестической информацией, начиная с первого триместра беременности. Логика настоящего исследования заключалась в следующем: на первом этапе поиск ключевых метаболитов и маркеров был проведен в материале, полученном в доношенном сроке при известном перинатальном исходе. Результаты исследований

первого этапа представлены в настоящей работе. На следующем этапе планируется измерение найденных маркерных показателей в биологическом материале первого триместра с целью создания ранней диагностической панели.

Материал и методы

В исследование были включено 83 женщины в возрасте 18–45 лет, в сроке беременности 34 нед. 1 день — 41 нед. 6 дней.

Критериями включения в основную группу (ГСД+) являлось наличие ГСД, в группу сравнения (ГСД-) включались практически здоровые беременные с нормовесными плодами.

Из 47 женщин с ГСД в 21 случае зарегистрирована макросомия новорожденного (ГСД+М+), в 26 случаях — нормосомия (ГСД+М-). Масса новорожденных от матерей без ГСД не превышала 90 процентиля.

Критериями невключения в исследование являлись хронические заболевания в стадии декомпенсации, острые инфекционные заболевания и заболевания в стадии обострения, многоплодная беременность, психические расстройства, наличие СД 1 и 2 типов, а также отказ пациентки от участия в исследовании.

Клиническое исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим ко-

митетом (протокол № 9417 от 27.03.2023). Все пациенты подписали информированное согласие на исследование.

С целью выполнения исследований были сформированы коллекции образцов плазмы и лейкоцитарной фракции крови беременных, амниотической жидкости, плазмы крови пуповинного остатка. Для получения плазмы крови и лейкоцитарной фракции цельная венозная кровь роженицы и пуповинная кровь забирались в пробирку с антикоагулянтом (K_3 -ЭДТА), амниотическая жидкость — в коническую пробирку. В банке биологического материала выполнялись аликвотирование амниотической жидкости и пробоподготовка цельной крови. Плазму крови и лейкоцитарную фракцию получали путем центрифугирования при 2000 g в течение 15 мин (центрифуга LMC-4200R, BioSan, Латвия), последовательного отбора лейкоцитарной фракции и плазмы, аликвотирования в криопробирки. Полученные образцы биоматериала немедленно замораживали и хранили при температуре не $>-80^{\circ}\text{C}$.

Проведены иммуноферментный, молекулярно-генетический, масс-спектрометрический анализ образцов крови матери и пуповинной крови и амниотической жидкости. В материнской плазме исследованы концентрации 6 белков методом иммуноферментного анализа. Использовали соответствующие диагностические тест-системы производства компаний "BlueGene Biotech", "Cloud-Clone Corp." (Китай) для определения уровня ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), рецептора растворимого эндотелиального фактора роста сосудов (sVEGFR1), гомоцистеина, кисспептина 1 (KISS1), плацентарного фактора роста (PGLF) и тканевого активатора плазминогена (tPA) в соответствии с инструкцией производителя.

Кроме того, в материнской плазме определены уровни естественных регуляторных аутоантител класса IgG, связывающихся с двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК), Fc фрагментом иммуноглобулина (ревматоидный фактор), коллагеном, хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ), тиреоглобулином, инсулином, белком S100, β 2-гликопротеином, мембранным антигеном сперматозоидов SPR, белком паренхимы почек и белком мембран тромбоцитов с использованием набора иммунореагентов ЭЛИ-П-Комплекс (производитель МИЦ "Иммункулус", г. Москва) согласно инструкции.

Для выделения ДНК из лейкоцитарной фракции использовали набор реагентов "ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА" (ООО "ДНК-технология ТС", г. Москва) согласно инструкции. Полиморфизм генов *F2*, *F5*, *F7*, *F13*, *FGB*, *PAI1*, *ITGA2*, *ITGB3*, ассоциированных с нарушениями свертывающей системы крови, выявляли в крови матери при помощи набора реагентов "Генетика гемостаза" (ООО "ДНК-технология ТС", г. Москва) методом полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени и анализе кривых плавления.

В плазме материнской и пуповинной крови, амниотической жидкости проведен масс-спектрометрический анализ метаболитов сыворотки крови в лаборатории трансляционной медицины на tandemном квадрупольном масс-спектрометре Waters Xevo TQ-S Micro в комплекте с ВЭЖХ Acquity UPLC H-Class, Waters Corporation, США, 2023. Использовалось встроенное программное обеспечение MassLynx V4.2 IntelliStart™. Масс-спектрометрические данные были обработаны

с использованием многофакторного (OPLS-DA) анализа. Анализ на масс-спектрометре проводился в режиме мониторинга множественных реакций (MRM), который заключается в выделении иона-предшественника целевого соединения, его распаде в коллизионной ячейке и фильтрации полученных ионов-продуктов, которые попадают в детектор. Единицей измерения в масс-спектрометрии является отношение массы к зарядовому числу (m/z).

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 12.0. Для описания качественных данных использованы абсолютные и относительные частоты, количественных данных — описательный анализ. Для сравнения качественных данных использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Для сравнения непараметрически-распределенных количественных данных применяли критерий Манна-Уитни. Уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

Общая схема исследования и анализ биоматериала были направлены на комплексную оценку молекулярных нарушений при ГСД по трем основным направлениям: 1) оценка общесоматического статуса и генетической предрасположенности; 2) анализ системы гемостаза и регуляторных белков; 3) изучение метаболического профиля матери и плода. Такой многоуровневый подход позволяет выявить взаимосвязанные патогенетические звенья, ассоциированные с развитием макросомии и других осложнений ГСД.

При анализе клинико-анамнестических данных было установлено, что индекс массы тела (ИМТ) был значимо выше в общей группе рожениц с диагнозом ГСД+ по сравнению с контрольной группой (ГСД-) (таблица 1). Аналогичные различия были отмечены для плазменных концентраций глюкозы и фибриногена. При этом молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов системы гемостаза в исследованной выборке не выявил наличия мутаций высокого тромбогенного риска в генах *F5* и *F2*. Ключевой находкой стала ассоциация полиморфизма гена фибриногена (*FGB*-455 G/A) не только с развитием ГСД ($p=0,008$), но и с необходимостью назначения инсулинотерапии для достижения нормогликемии ($p=0,03$).

При сравнении подгрупп с наличием (ГСД+М+) и отсутствием (ГСД+М-) макросомии на фоне ГСД были обнаружены достоверные различия по степени плацентомегалии ($p=0,011$), предполагаемой массе плода ($p=0,001$) и массе новорожденного ($p=0,023$).

Анализ концентрации регуляторных белков в материнской плазме не показал значимых межгрупповых различий в балансе плацентарного фактора роста (PGLF) и его растворимого рецептора (sVEGFR1), а также в уровнях KISS1 и гомоцистеина (таблица 2). При исследовании фибринолитического баланса было выявлено, что нормосомия при ГСД ассоциирована достоверно более низкой

Таблица 1

Основные клинические характеристики участников исследования

Показатель	Основная группа, ГСД+ (n=47)	Контрольная группа, ГСД- (n=36)	p
Возраст, лет, Ме (Q25; Q75)	34 (29; 38)	34 (26; 36)	0,9
Срок беременности, нед., Ме (Q25; Q75)	39 (38; 39)	39 (39; 39)	0,9
ИМТ (кг/м ²), Ме (Q25; Q75)	29,1 (24,9; 36,0)	22,2 (21,5; 25,6)	<0,001
Анемия, n (%)	12 (25,5)	8 (22,2)	0,717
Артериальная гипертензия, n (%)	9 (19,1)	0 (0)	0,002
Ожирение, n (%)	19 (40,4)	5 (13,9)	0,008
Глюкоза, ммоль/л, Ме (Q25; Q75)	4,42 (3,98; 5,07)	3,93 (3,69; 4,15)	0,001
Фибриноген, г/л, Ме (Q25; Q75)	4,11 (3,49; 4,79)	3,68 (2,99; 4,36)	0,037
МВК, мм, Ме (Q25; Q75)	75 (70; 85)	45 (50; 60)	0,015
ПМП, г, Ме (Q25; Q75)	3700 (3300; 4000)	3300 (3100; 3500)	0,001
Масса новорожденного, г, Ме (Q25; Q75)	3670 (3280; 4110)	3410 (3110; 3730)	0,023

Примечание: ГСД- — здоровые, ГСД+ — наличие ГСД, ИМТ — индекс массы тела, МВК — максимальный вертикальный карман, ПМП — предполагаемая масса плода, Ме (Q25; Q75) — медиана (интерквартильный размах).

Таблица 2

Концентрация регуляторных белков в плазме крови матери в группах сравнения

Белок	ГСД- (n=36)	ГСД+М- (n=26)	ГСД+М+ (n=21)	ГСД+ (n=47)	p (ГСД-М-)/ (ГСД+М-)	p (ГСД-)/ (ГСД+М+)	p (ГСД+М-)/ (ГСД+М+)	p (ГСД-)/ (ГСД+)
KISS1, пг/мл	407,41	434,53	421,44	428,68	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
РАИ1, пг/мл	5617,4	4901,82	4798,09	4855,47	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
PGLF, пг/мл	10,22	10,02	10,08	10,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
tPA, нг/мл	0,42	0,33	0,40	0,36	0,02	>0,05	>0,05	>0,05
sVEGFR1, нг/мл	3,92	3,71	3,80	3,75	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Гомоцистеин, мкмоль/л	5,70	5,50	6,07	5,76	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: ГСД- — здоровые, ГСД+ — наличие ГСД, ГСД+М- — наличие ГСД, нормовесный плод, ГСД+М+ — наличие ГСД и макросомии плода, KISS1 — кисспептин 1, РАИ-1 — ингибитор активатора плазминогена 1 типа, PGLF — плацентарный фактор роста, sVEGFR1 — растворимый рецептор фактора роста эндотелия сосудов, tPA — тканевой активатор плазминогена.

Таблица 3

Количество образцов плазмы крови матери с супрафизиологической концентрацией аутоиммунных антител в группах сравнения

Антитело	ГСД- (n=36)	ГСД+М- (n=26)	ГСД+М+ (n=21)	ГСД+ (n=47)	p (ГСД- ГСД+М-)	p (ГСД-)/ (ГСД+М+)	p (ГСД+М-)/ (ГСД+М+)	p (ГСД-)/ (ГСД+)
АТ к ХГЧ	7	12	6	18	>0,05	0,032	>0,05	0,05
АТ к инсулину	15	14	5	19	>0,05	>0,05	0,03	>0,05
АТ к S100	20	16	6	22	0,04	0,02	>0,05	>0,05
АТ к тромбоцитам	36	26	18	44	>0,05	0,02	>0,05	>0,05

Примечание: ГСД- — здоровые, ГСД+ — наличие ГСД, ГСД+М- — наличие ГСД, нормовесный плод, ГСД+М+ — наличие ГСД и макросомии плода, АТ — антитела, ХГЧ — хорионический гонадотропин человека.

концентрацией tPA в материнской плазме по сравнению со здоровым контролем (p=0,001). При этом уровень tPA у матерей, родивших новорожденных с макросомией, практически не отличался от показателей контрольной группы. Концентрация ингибитора РАИ-1 оставалась относительно стабильной во всех группах.

С помощью иммуноферментного анализа были обнаружены различия в профиле "эмбриотропных" аутоантител в зависимости от метаболического статуса. Аномальный уровень аутоантител к ХГЧ был зарегистрирован в общей группе ГСД+. Кроме

того, макросомия плода в данной выборке ассоциировалась с изменением титра антител к тромбоцитам и белку S100 (таблица 3). При сравнении подгрупп внутри группы ГСД+ было выявлено, что у рожениц с более тяжелым течением ГСД, потребовавшим назначения инсулинотерапии, достоверно изменялись уровни антител к ХГЧ (p=0,02), двухцепочечной ДНК (p=0,03), инсулину (p=0,03) и S100 (p=0,04).

Масс-спектрометрический количественный анализ аминокислот был проведен в биологической жидкости трех типов: плазме материнской крови, пупо-

винной крови и амниотической жидкости. В плазме крови рожениц с ГСД были зарегистрированы статистически значимо более низкие концентрации триптофана и γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) по сравнению с контрольной группой (таблица 4). Детальный анализ показал, что степень снижения концентрации ГАМК имела прямую зависимость как от наличия ГСД у матери в сочетании с макросомией у ребенка ($p=0,025$), так и от превышения матерью порога ИМТ $>25 \text{ кг/м}^2$ ($p=0,011$). Схожая зависимость от ИМТ матери была выявлена и для концентрации триптофана ($p=0,023$).

Масс-спектрометрический анализ пуповинной плазмы выявил значимые различия в концентрации аминокислот как при сравнении групп с ГСД и нормогликемией, так и внутри группы ГСД в зависимости от наличия макросомии (таблица 5). В пуповинной крови новорожденных от матерей с ГСД были зарегистрированы более низкие концентрации метионина. Макросомия ассоциировалась с увеличением концентраций таких аминокислот, как изолейцин, цитруллин, серин и треонин. Исследованные аналиты могут рассматриваться в качестве потенциальных маркеров ДФ.

Анализ амниотической жидкости показал, что при ГСД у матери в ней содержится значимо большая концентрация аминокислот валина и лейцина. Макросомия плода была ассоциирована со снижением уровня лизина в околоплодных водах (таблица 6).

Обсуждение

Выявленные в настоящем исследовании различия метаболического статуса, гемостаза, характера аутоиммунных реакций и концентрации регуляторных белков в целом укладываются в современную концепцию ГСД. Можно предположить, что маркерами супрафизиологической инсулинорезистентности беременности и последующего развития ДФ будут метаболиты, ассоциированные с девиацией иммунного ответа в сторону провоспалительных реакций, дисфункцией эндотелия, гиперкоагуляцией и гипопфибринолизом.

Так, аналогично нашим данным, в опубликованных исследованиях небольших выборок при ГСД зарегистрировано снижение концентрации триптофана в материнской крови. При СД 2 типа подобный эффект достаточно исследован и связывается, как правило, с активацией индоламин-2,3-диоксигеназы и триптофан-2,3-диоксигеназы за счет провоспалительных цитокинов, повышенным катаболизмом триптофана вследствие активации кинуренинового пути. Один из метаболитов — ксантуриновая кислота — нарушает продукцию и рецепцию инсулина β -клетками поджелудочной железы [5, 6].

В исследованной выборке уровень триптофана отрицательно коррелировал с ИМТ матери. По-

Таблица 4

Статистическая значимость различий уровней аминокислот в плазме крови матери в группах сравнения

Аминокислота	ГСД-	ГСД+	p
Триптофан	ГСД- (n=29)	ГСД+ (n=41)	0,005
Триптофан	ГСД- (n=29)	ГСД+, М+ (n=16)	0,008
ГАМК	ГСД- (n=29)	ГСД+, М+ (n=16)	0,025

Примечание: ГСД- — здоровые, ГСД+ — наличие ГСД, ГСД+М+ — наличие ГСД и макросомии плода, ГАМК — γ -аминомасляная кислота.

Таблица 5

Статистическая значимость различий уровней аминокислот в пуповинной крови в группах сравнения

Аминокислота	Группа 1	Группа 2	p
Метионин	ГСД- (n=33)	ГСД+ (n=43)	0,024
Изолейцин	ГСД- (n=33)	ГСД+ (n=43)	0,004
Изолейцин	ГСД- (n=33)	ГСД+М- (n=25)	0,032
Изолейцин	ГСД- (n=33)	ГСД+М+ (n=18)	0,01
Цитруллин	ГСД- (n=33)	ГСД+М- (n=25)	0,04
Серин	ГСД- (n=33)	ГСД+М+ (n=18)	0,047
Серин	ГСД+М- (n=25)	ГСД+М+ (n=18)	0,05
Треонин	ГСД- (n=33)	ГСД+М+ (n=18)	0,023
Треонин	ГСД+М- (n=25)	ГСД+М+ (n=18)	0,019

Примечание: ГСД- — здоровые, ГСД+ — наличие ГСД, ГСД+М- — наличие ГСД, нормовесный плод, ГСД+М+ — наличие ГСД и макросомии плода.

Таблица 6

Статистическая значимость различий уровней аминокислот в амниотической жидкости в группах сравнения

Аминокислота	ГСД-	ГСД+	p
Валин	ГСД- (n=30)	ГСД+ (n=40)	0,043
Валин	ГСД- (n=30)	ГСД+М+ (n=7)	0,029
Лейцин	ГСД- (n=30)	ГСД+М+ (n=7)	0,049
Лизин	ГСД- (n=30)	ГСД+М+ (n=9)	0,042

Примечание: ГСД- — здоровые, ГСД+ — наличие ГСД, ГСД+М+ — наличие ГСД и макросомии плода.

вышенная потребность в синтезе белка при патологическом увеличении массы тела матери и плода замыкают порочный круг дефицита триптофана и усиления инсулинорезистентности. Дефицит таких производных триптофана, как серотонин и мелатонин, в свою очередь приводит к накоплению активных форм кислорода и цитокинов Th1 профиля. Можно надеяться на клиническую эффективность раннего выявления сниженной концентрации триптофана относительно референсных значений, поскольку экспериментально доказано, что дотация мелатонина позитивно влияет уже на первые этапы эмбриогенеза [7].

Зарегистрированная нами более низкая концентрация ГАМК в материнской плазме с прямой зависимостью степени снижения как от наличия ГСД у матери при макросомии у ребенка, так и от превышения ИМТ матери порога 25 кг/м² также имеет значение в патогенезе метаболических нарушений. ГАМК является важным нейротрансмиттером, который играет ключевую роль в регуляции деятельности нервной системы и метаболических процессов. Крупная молекула не проходит через плаценту, но А-рецептор ГАМК, связываясь с аллопрегнаноном, модулирует плацентарный ионный транспорт и сосудистый тонус, регулируя обменные процессы матери и плода [8]. Во время беременности, осложненной ГСД, гипергликемия может нарушить ГАМК-ергическую систему в префронтальной коре головного мозга, включая синтез нейротрансмиттеров ГАМК и количество нейронов, использующих ГАМК. Последствием нарушений будет дальнейшее подавление секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, нарушение миграции и жизнеспособности трофобласта, долгосрочные изменения в гиппокампе, гипоталамусе и неокортексе плода [9].

В качестве обоснования того, что найденные изменения аминокислотного состава материнской крови можно будет зарегистрировать и в первом триместре для использования в качестве ранних биомаркеров, исследованы основные звенья патогенеза. Так, повышение коагуляционного потенциала, включая накопление фибриногена, характерно в норме для поздних сроков беременности, но при ожирении супрафизиологическая гиперкоагуляция является звеном общего патогенеза и обусловлена взаимосвязанными механизмами, включающими дисбаланс факторов свертывания, нарушение фибринолиза, гиперактивность тромбоцитов, эндотелиальную дисфункцию и воспаление [10]. К примеру, одной из причин повышения уровня фибриногена является зарегистрированная в данной выборке значительная доля носительства аллеля А в гене фибриногена *FGB*-455. Данная генетическая вариация сопряжена с резким увеличением плазменной концентрации первого коагуляционного фактора [11]. Повышенный титр антитромбоцитарных антител, найденный в группе беременных с ГСД, является еще одним свидетельством претромботической готовности вследствие дисфункции эндотелия.

Дисбаланс системы фибринолиза присутствует при нарушении углеводного обмена вне и во время беременности. Опубликованы данные о значительном увеличении уровня PAI-1, который подавляет активность tPA. Это приводит к состоянию гипофибринолиза, повышая риск тромботических осложнений [12]. Физиологически концентрации tPA и PAI-1 растут со сроком беременности до ро-

дов [13]. В данной выборке минимальная концентрация тканевого активатора была в группе "компенсированного" ГСД без макросомии. Учитывая ассоциацию дисбаланса фибринолиза в сторону PAI-1 с плацентарной дисфункцией, подтверждение его в группе с наименьшей массой тела новорожденного можно рассматривать не как отсутствие фетопатии, а как ограничение роста плода. В этой связи целесообразно будет проследить дальнейшее развитие "нормовесных" при рождении детей и провести подобное исследование в группе новорожденных с задержкой роста плода и малых к сроку гестации. Также целесообразна одновременная оценка концентрации tPA и его активности.

Измененный профиль аутоиммунных антител в крови родильниц находит объяснение в патогенезе ГСД и его осложнений. Обнаруженное в изучаемой выборке изменение титра регуляторных аутоантител к ХГЧ было ассоциировано с развитием ГСД и необходимостью инсулинотерапии для достижения нормогликемии. В исследовании Liu Y, et al. показано, что более высокие концентрации ХГЧ на ранних сроках беременности связаны со снижением риска развития ГСД, а далее коррелируют с более низким постпрандиальным уровнем глюкозы во время перорального теста на толерантность к глюкозе [14]. Поддерживая иммунологическую толерантность при беременности, ХГЧ увеличивает присутствие регуляторных Т-клеток, усиливает продукцию интерлейкина-2 и VEGF наивными НК-клетками и за счет противовоспалительного действия снижает вероятность развития и прогрессирования метаболических нарушений [15]. Таким образом, блок рецепции ХГЧ ассоциирован с усилением синтеза провоспалительных цитокинов с последующим окислительным стрессом и усилением апоптоза.

Супрафизиологическому апоптозу соответствует и изменение уровня антител к нативной ДНК и белку S100. Белок S100, который кроме глиальных клеток нервной ткани содержится в адипоцитах, рассматривается как один из маркеров повреждения нервной ткани в отсроченной на 3-5 лет перспективе для детей от матерей с ГСД¹.

Накопление контринсулярных антител второго порядка (AT2) в материнском кровотоке и их трансплацентарный перенос чаще обсуждается при СД 1 типа, но может быть значимым звеном патогенеза и для ГСД, поскольку данные иммуноглобулины способны специфически связываться с инсулиновыми рецепторами, имитируя действие гормона или блокируя его. Их избыток может повышать то-

¹ Папышева О. В. Состояние соматического статуса у детей, родившихся от матерей больных сахарным диабетом: специализация 3.1.21. "Педиатрия": Дисс на соиск докт мед наук. Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова. Москва, 2022. 325 с.

лерантность к глюкозе в краткосрочной перспективе, ингибировать нормальное взаимодействие инсулина с рецепторами, что приводит к инсулинорезистентности. Доказано, что дисбаланс между контринсулярными антителами первого и второго порядка с накоплением АТ2 коррелирует с более тяжелым течением диабета у матери и проявлениями ДФ у плода [16].

Неоднозначные результаты дал анализ баланса регуляторных протеинов материнской крови. В качестве ключевых молекул взяты плацентарный фактор роста PLGF и его растворимый рецептор sFlt, регулирующие основные функции эндотелия микрососудистого русла плацентарного ложа, и кисспептин KISS1 как связующее звено между репродуктивной системой, ангиогенезом и углеводным обменом. В исследованной выборке отсутствовали значимые различия в концентрациях PLGF и sFlt между здоровыми и имеющими диагноз ГСД. Gul Kara SM, et al. опубликовали аналогичные результаты, объясняющие сохранение нормального баланса sFlt/PLGF усиленным при ГСД ангиогенезом [17]. Данный факт подтверждает сформированное при изучении преэклампсии мнение некоторых авторов, что при несомненном наличии эндотелиальной дисфункции и системного воспаления в патогенезе обоих состояний, гипергликемия несколько нивелирует дисфункцию эндотелия, замедляя прогрессирование преэклампсии [18]. Существует и противоположное мнение о выраженном изменении баланса при СД 1 типа и уже развившейся преэклампсии [19, 20]. Вероятно, мультифакториальный характер ГСД делает про- и антиангиогенный баланс sFlt/PLGF менее чувствительным к метаболическим изменениям в организме матери и плода.

Отсутствие значимых различий в концентрации KISS1 в плазме матери, скорее всего, свидетельствует о сравнимом состоянии синцитиотрофобласта в группах. Исследователи расходятся во мнениях по данному вопросу: опубликованы как сходные результаты подобных исследований [21], так и противоположные данные [22]. Также доказана возможность усиления плацентарной экспрессии KISS1 и его рецептора при низком уровне гормона в крови для поддержания функциональной активности [23].

Таким образом, на данном этапе нельзя утверждать, что регуляторные белки могут быть использованы в качестве биомаркеров последующего развития ГСД. Достоверные различия, вероятно, будут найдены в первом триместре, а также в группах критических состояний — задержка роста плода, кардиомиопатия и т.д.

Наличие достоверных межгрупповых различий в метаболоме пуповинной крови и амниотической жидкости подтверждает адекватность подбора групп и позволяет выделить основные пути патогенеза

ДФ. По нашим данным наличие макросомии прямо коррелирует с более высокими концентрациями таких аминокислот как изолейцин, цитруллин, серин и треонин. Связь между метаболитами аминокислот, включая ароматические аминокислоты и аминокислоты с разветвленной цепью, и риском ожирения, инсулинорезистентности и СД была установлена >40 лет назад [24]. Патогенез нарушений, связанных с аминокислотами с разветвленной цепью, ассоциирован с накоплением их окисленных метаболитов и прогрессированием инсулинорезистентности. Ключевую роль в этом играет сигнальный путь PTEN/АКТ/mTOR (компонентами которого являются фосфоинозитид-3-киназа, киназы АКТ и mTOR), регулирующий в т.ч. процессы использования энергетических субстратов и аутофагии [25]. Следует отметить, что достоверных изменений концентрации данных аминокислот в материнской крови перед родами в нашей выборке не обнаружено, хотя доказано, что повышение концентрации этих аминокислот в материнской крови может быть фактором риска развития ГСД [26-28].

В то же время в плазме пуповинной крови новорожденных от матерей с ГСД нами были зарегистрированы более низкие, чем у здоровых, концентрации метионина. Недостаток метионина может приводить к ограничению продукции S-аденозилметионина с последствиями гипометилирования в виде эпигенетических нарушений, к накоплению гомоцистеина с последующей дисфункцией эндотелия и тромбозами. Основными причинами низкого уровня метионина считаются ограничение трансплацентарного переноса материнской аминокислоты плоду и повышенное потребление матерью и плодом. Доказано, что данные процессы опосредованы плацентарными транспортерами глюкозы (например, LAT 1) и регуляторными белками пути mTOR [29]. Низкая концентрация метионина у плода в сочетании с найденным в околоплодных водах дефицитом лизина может служить базой для нарушения белкового синтеза у плода, как одного из проявлений ДФ. Схожие результаты получены несколькими группами ученых [30, 31].

Заключение

Негативное влияние метаболических нарушений на течение беременности, а также на состояние новорожденного и дальнейшее развитие ребенка доказано. В настоящем исследовании нашли подтверждение факты того, что развитие ГСД, формирование макросомии плода опосредованы генетическими особенностями, девиацией аутоиммунных реакций и изменением метаболома матери и плода. Найденные факты соответствуют основным патологическим механизмами ГСД — повышению коагуляционного потенциала, смещению баланса в сторону провоспалительной реакции,

усилению липолиза и апоптоза, тканевой гипоксии, нарушению синтеза белка и эпигенетической регуляции. Зарегистрированные изменения могут служить ориентиром для поиска предикторов негативного перинатального исхода. Сочетание точного дифференцированного прогноза на основании клинических параметров и систем их постоянного мониторинга, данных омиксных технологий с применением современных методов биоинформатики открывают новые возможности профилактики и терапии. Практически тотальное биобанкирование большой выборки материала с ранних сроков беременности является необходимым условием для

такой работы как на этапе исследования, так и при дальнейшей практической работе, поскольку решение о включении в исследование или о необходимости специфической терапии может быть принято позднее. Наличие доступного для анализа биологического материала с ранних сроков беременности до родов позволяет решать научно-практические задачи по поиску новых маркеров метаболических нарушений у матери и плода.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-64-00006, <http://rscf.ru/project/24-64-00006>.

Литература/References

1. Loginova EV, Arakelyan GA, Savenkova IV, et al. Modern view of the health of infants born to mothers with diabetes mellitus. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training]. 2019;7(3):56-62. (In Russ.) Логина Е. В., Аракелян Г. А., Савенкова И. В. и др. Современные представления о здоровье детей, рожденных матерями с сахарным диабетом. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(3):56-62. doi:10.24411/2303-9698-2019-13907.
2. Zhang Z, Yang L, Han W, et al. Machine Learning Prediction Models for Gestational Diabetes Mellitus: Meta-analysis. *J Med Internet Res*. 2022;24(3):e26634. doi:10.2196/26634.
3. Di Filippo D, Ahmadzai M, Chang MHY, et al. Continuous Glucose Monitoring for the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus: A Pilot Study. *J Diabetes Res*. 2022;1:5142918. doi:10.1155/2022/5142918.
4. Sriboonvorakul N, Hu J, Boriboonhirunsarn D, et al. Proteomics Studies in Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022;11(10):2737. doi:10.3390/jcm11102737.
5. van Zundert SK, Broekhuizen M, Smit AJ, et al. The Role of the Kynurenine Pathway in the (Patho) physiology of Maternal Pregnancy and Fetal Outcomes: A Systematic Review. *Int J Tryptophan Res*. 2022;15:11786469221135545. doi:10.1177/11786469221135545.
6. Gao J, Yang T, Song B, et al. Abnormal tryptophan catabolism in diabetes mellitus and its complications: Opportunities and challenges. *Biomed Pharmacother*. 2023;166:115395. doi:10.1016/j.biopha.2023.115395.
7. Bantounou M, Plascevic J, Galley HF. Melatonin and Related Compounds: Antioxidant and Anti-Inflammatory Actions. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(3):532. doi:10.3390/antiox11030532.
8. Licheri V, Talani G, Gorule AA, et al. Plasticity of GABAA Receptors during Pregnancy and Postpartum Period: From Gene to Function. *Neural Plast*. 2015;2015:170435. doi:10.1155/2015/170435.
9. Liu X-Q, Huang T-Li, Zhang S-Y, et al. Gestational diabetes induces autistic-like behaviors in offspring by disrupting the GABAergic system. *Front Neurosci*. 2025;12;19:1538115. doi:10.3389/fnins.2025.1538115.
10. Abid SJ, Abdulla TN, Sadiq F. The Effect of Maternal Blood Glucose on Umbilical Cord Blood Fibrinogen in Women With Gestational Diabetes. *Cureus*. 2024;16(7):e65020. doi:10.7759/cureus.65020.
11. Schwedler C, Heymann G, Bukreeva L, et al. Association of Genetic Polymorphisms of Fibrinogen, Factor XIII A-Subunit and α_2 -Antiplasmin with Fibrinogen Levels in Pregnant Women. *Life*. 2021;11:1340. doi:10.3390/life11121340.
12. Batiha GE, Al-Kuraishy HM, Al-Maiah TJ, et al. Plasminogen activator inhibitor 1 and gestational diabetes: the causal relationship. *Diabetol Metab Syndr*. 2022;14(1):127. doi:10.1186/s13098-022-00900-2.
13. Sokolova NV, Zanin SA, Tsymbalov OV. Dynamics concentration fibrinolysis inhibitors activated by thrombin and indicators of hemostasis in pregnancy. *Modern problems of science and education*. 2024;6. (In Russ.) Соколова Н. В., Занин С. А., Цымбалов О. В. Динамика концентрации тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза и показателей гемостаза при беременности. *Современные проблемы науки и образования*. 2024;6. doi:10.17513/spno.33852.
14. Liu Y, Guo F, Maraka S, et al. Associations between Human Chorionic Gonadotropin, Maternal Free Thyroxine, and Gestational Diabetes Mellitus. *Thyroid*. 2021;31(8):1282-8. doi:10.1089/thy.2020.0920.
15. Griselet V, Perrier d'Hauterive S, Polese B, et al. Human Chorionic Gonadotrophin: New Pleiotropic Functions for an "Old" Hormone During Pregnancy. *Front Immunol*. 2020;11:343. doi:10.3389/fimmu.2020.00343.
16. Protsenko AM. Effects of insulin autoantibodies of different orders in pregnant women with type 1 diabetes mellitus on the condition of the newborn. *Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal*. 2022;66(3):59-68. (In Russ.) Проценко А. М. Влияние аутоантител к инсулину у беременных с сахарным диабетом I типа на состояние новорожденных. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2022;66(3):59-68. doi:10.25557/0031-2991-2022-03-59-68.
17. Gul Kara SM, Alkan Bulbul G, Kirtis E, et al. Maternal and cord serum levels of sFlt-1 and PlGF in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2025;38(1):2491454. doi:10.1080/14767058.2025.2491454.
18. Anikeev AS, Starceva NM, Grabovskii VM, et al. Metabolic features in women with preeclampsia combined with gestational diabetes mellitus. *Doctor.ru*. 2023;22(1):62-7. (In Russ.) Аникеев А. С., Старцева Н. М., Грабовский В. М. и др. Особенности метаболизма у женщин с преэклампсией, сочетающейся с гестационным сахарным диабетом. *Доктор.Ру*. 2023;22(1):62-7. doi:10.31550/1727-2378-2023-22-1-62-67.
19. Kapustin RV, Tsybuk EM, Chepanov SV, et al. Assessment of the level of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor for development prediction of preeclampsia in pregnant women with diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and*

- Women's Diseases. 2021;70(4):43-56. (In Russ.) Капустин Р.В., Цыбук Е.М., Чепанов С.В. и др. Оценка уровня растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и плацентарного фактора роста для предикции развития преэклампсии у беременных с сахарным диабетом. Журнал акушерства и женских болезней. 2021;70(4):43-56. doi:10.17816/JOWD64108.
20. Nuzzo AM, Giuffrida D, Moretti L, et al. Placental and maternal sFlt1/PlGF expression in gestational diabetes mellitus. Sci Rep. 2021;11(2312). doi:10.1038/s41598-021-81785-5.
21. Abbara A, Al-Memar M, Phylactou M, et al. Changes in Circulating Kisspeptin Levels During Each Trimester in Women With Antenatal Complications. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(1):e71-83. doi:10.1210/clinem/dgab617.
22. Hu K-L, Chang H-M, Zhao H-C, et al. Potential roles for the kisspeptin/kisspeptin receptor system in implantation and placental. Hum Reprod Update. 2019;25(3):326-43. doi:10.1093/humupd/dmy046.
23. Musa E, Matjila M, Levitt NS. Kisspeptins and Glucose Homeostasis in Pregnancy: Implications for Gestational Diabetes Mellitus-a Review Article. Reprod Sci. 2022;29(2):321-7. doi:10.1007/s43032-020-00437-7.
24. Felig P, Marliss E, Cahill GF Jr, et al. Plasma Amino Acid Levels and Insulin Secretion in Obesity. NEJM.1969;281:811-6. doi:10.1056/NEJM196910092811503.
25. Gong L, Jiang S, Tian J, et al. STZ-induced gestational diabetes exposure alters PTEN/AKT/mTOR-mediated autophagy signaling pathway leading to increase the risk of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Reprod Toxicol. 2024;123:108494. doi:10.1016/j.reprotox.2023.108494.
26. Kong X, Zhu Q, Dong Y, et al. Analysis of serum fatty acid, amino acid, and organic acid profiles in gestational hypertension and gestational diabetes mellitus via targeted metabolomics. Front Neurosci. 2022;26;9:974902. doi:10.3389/fnui.2022.974902.
27. Li N, Li J, Wang H, et al. Branched-Chain Amino Acids and Their Interactions With Lipid Metabolites for Increased Risk of Gestational Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2022;10;107(7):e3058-65. doi:10.1210/clinem/dgac141.
28. Zhou Y, Zhao R, Lyu Y, et al. Serum and Amniotic Fluid Metabolic Profile Changes in Response to Gestational Diabetes Mellitus and the Association with Maternal-Fetal Outcomes. Nutrients. 2021;18;13(10):3644. doi:10.3390/nu13103644.
29. Rosario FJ, Urschitz J, Powell TL, et al. Overexpression of the LAT1 in primary human trophoblast cells increases the uptake of essential amino acids and activates mTOR signaling. Clin Sci (Lond). 2023;137(21):1651-64. doi:10.1042/CS20230490.
30. Xing Xn, Duan Y, Wang Y, et al. The Association between Macrosomia and Amino Acids' Levels in Maternal and Cord Sera: A Case-Control Study. Nutrients. 2023;15(15):3440. doi:10.3390/nu15153440.
31. Vladu IM, Clenciu D, Mitrea A, et al. Maternal and Fetal Metabolites in Gestational Diabetes Mellitus: A Narrative Review. Metabolites. 2022;22;12(5):383. doi:10.3390/metabo12050383.