

АСОЦІАЦІЯ МІЖ ЕКСПРЕСІЄЮ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ТНФ-А, ІЛ-1В, ІЛ-6, С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕЇНУ І СТАНОМ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ЖІНОК З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА НА ПРЕГРАВІДАРНОМУ ЕТАПІ ТА ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

МАКСИМЕНКО Л. Я.

Івано-Франківський національний медичний університет,
Івано-Франківськ, Україна

Метаболічні порушення та імунна дисрегуляція спричинюють стрес і дисфункцію жирової тканини у людей із надлишковою масою тіла. Накопичення імунних клітин у жировому мікрооточенні вважається причиною інсулінорезистентності та метаболічної дисфункції.

Мета дослідження. Дослідити взаємозв'язок показників прозапального цитокінового профілю з розвитком стану інсулінорезистентності у жінок з надлишковою масою тіла на прегравідарному етапі та під час вагітності.

Матеріал і методи. Обстежено 117 жінок (68 з надлишковою та 49 з нормальною масою тіла) на прегравідарному етапі та у 9-12, 37-40 тижнів вагітності. Діагностували відсоток жирової маси тіла на основі спектральної біоімпедансометрії сироваткові концентрації глюкози, інсуліну імуноферментним методом; індекс інсулінорезистентності (НОМА-ІR); вміст цитокінів - фактору некрозу пухлини-альфа (ФНП- α), інтерлейкінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6) - тест-системи «Diacclone» (Франція), С-реактивного протеїну (СРП) - «Diagnostik Automatik Ins» (США) методом ELISA. Використовували Statistica 10 (Serial Number: STA999K347150-W) та MEDCALC®.

Результати. Встановлено вищі рівні ТНФ- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, СРП у жінок з надлишковою масою тіла та наявності стану інсулінорезистентності на прегравідарному етапі. Вагітність на фоні надлишкової маси тіла характеризується вищими рівнями прозапальних цитокінів порівняно з групою з нормальною вагою. Показано позитивний кореляційний зв'язок між відсотком жирової маси тіла і рівнями цитокінів, взаємозв'язок між НОМА-ІR і ТНФ- α ($r=0,86$, $p<0,001$), ІЛ-1 β ($r=0,88$, $p<0,001$), ІЛ-6 ($r=0,90$, $p<0,001$) та СРП ($r=0,90$, $p<0,001$) у третьому триместрі. Шанси розвитку гестаційного діабету зростають при наявності надлишкової маси тіла (OR=8,28; 95% CI: 1,02-66,97; $p=0,04$) та стану інсулінорезистентності до вагітності (OR=9,97; 95% CI: 2,22-44,83; $p=0,002$). У пацієнток з гестаційним діабетом рівень прозапальних цитокінів перевищував показники вагітних без гестаційного діабету вже в першому триместрі (ТНФ- α у 1,7, ІЛ-1 β у 1,2, ІЛ-6 у 1,5, СРП у 1,7 рази) з наростанням до пологів.

Висновок. Збільшена експресія ТНФ- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 та СРП під час вагітності асоціюється з порушенням чутливості тканин до інсуліну, що посилюється за наявності прегравідарної надлишкової маси тіла зі зростанням ризику розвитку гестаційного діабету.

Ключові слова: надлишкова маса тіла, цитокіни, інсулінорезистентність, хронічне системне запалення, гестаційний діабет

Надлишкова маса тіла та пов'язані з нею ускладнення є глобальною проблемою охорони здоров'я. У 2010 році в усьому світі 11,5 % дорослих мали надлишкову масу тіла/ожиріння, а у 2020 році цей показник зріс май-

же втричі до 30,0 % (2,1 мільярда). Оскільки жінки є невід'ємною частиною цієї масової тенденції, а вплив надмірної ваги на здоров'я та благополуччя матерів та їхніх дітей є глибоким, материнське ожиріння кидає виклик

сучасній перинатології [1]. Надлишкова маса тіла вагітних асоціюється зі зростанням ризику материнських ускладнень (гестаційний діабет, гіпертензивні розлади, преєклампсія та еклампсія, підвищена частота кесаревого розтину, тромбоемболія легеневої артерії та материнська смертність) та плодових ускладнень (вроджені вади розвитку, мертвонародження та макросомія) [2, 3]. Окрім того, як мати, так і немовля мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних, метаболічних захворювань у подальшому житті [4].

На сучасному етапі відомо, що метаболічні порушення та імунна дисрегуляція спричинюють стрес і дисфункцію жирової тканини у людей із надлишковою масою тіла [5]. Накопичення імунних клітин у жировому мікрооточенні вважається основною причиною інсулінорезистентності та метаболічної дисфункції. Інфільтровані імунні клітини, адипоцити та стромальні клітини беруть участь у виробленні прозапальних цитокінів і хемокінів у жировій тканині та впливають на системний гомеостаз [6].

Нормальна вагітність і надлишкова маса тіла мають спільні ознаки. Механізми, залучені у патогенез надмірної ваги/ожиріння, є частиною фізіологічних процесів, пов'язаних з адаптацією матері до вагітності, наприклад гестаційне збільшення маси тіла та хронічне запалення. «Мета-запалення», стійке запалення нижчого ступеня, опосередковане клітинами і молекулярними медіаторами імунітету та запалення у відповідь до надлишку метаболітів і поживних речовин є центральною ознакою надмірної ваги/ожиріння. Підвищена інсулінорезистентність (ІР) також присутня у осіб і з надмірною вагою, і при нормальній вагітності [7]. Однак, надлишкова маса тіла при вагітності приводить до вищого ступеня ІР та більш інтенсивної запальної реакції, що підвищує ризик негативних акушерських та перинатальних наслідків.

Відомо, що у здорових вагітних маркери ІР зазвичай на 40-50 % вищі, ніж у невагітних жінок [8]. Підвищення ІР під час вагітності є результатом вироблення плацентарних гормонів та накопичення жиру у матері [9]. Однак останні дослідження показують вагому роль цитокінів у цьому процесі [10, 11]. Авторами показано, що цитокіни мають численні ефекти, включаючи індукцію імунних і неімунних реакцій. Під час вагітності, прозапальні ци-

токіни (наприклад, інтерлейкін (ІЛ)-1, фактор некрозу пухлини-альфа (ФНП- α) та ІЛ-6) індуюють ІР, одночасно діючи протизапальні цитокіни (наприклад, ІЛ-10) знижують ІР. ФНП- α може сприяти запаленню як безпосередньо (індукуючи вивільнення ІЛ-6 та ІЛ-1b), так і опосередковано, інгібуючи протизапальні адипокіни (адипонектин та ІЛ-10). ІЛ-1b відіграє центральну роль у розвитку запалення та вродженій імунній відповіді. У свою чергу ІЛ-6 пригнічує дію клітин Treg і бере участь у метаболічних механізмах [9, 12].

На сьогодні жирова тканина більше не розглядається лише як депо енергії, а є складний ендокринний орган, який виділяє біологічно активні молекули (відомі як адипокіни) і прозапальні цитокіни [13]. Жирова тканина жінок з надлишковою масою тіла відрізняється від жирової тканини осіб з нормальним індексом маси тіла (ІМТ) не тільки збільшеною чисельністю адипоцитів, але також через інтенсивну інфільтрацію макрофагів, особливо із запальним профілем. Це призводить до дисбалансу у виробленні адипокінів, ініціює розвиток запального стану, порушення толерантності до глюкози та розвитку метаболічної дисфункції [14, 15].

Незважаючи на широкі дослідження в цій галузі, на даний момент зв'язок між надлишковою масою тіла під час вагітності, запаленням і порушеною чутливістю до інсуліну, що є предиктором акушерських та перинатальних ускладнень все ще залишається дискусійним.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ: дослідити взаємозв'язок показників прозапального цитокінового профілю з розвитком стану інсулінорезистентності у жінок з надлишковою масою тіла на прегравідарному етапі та під час вагітності.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

До представленого проспективного дослідження включено 117 жінок, які спостерігалися на прегравідарному етапі та впродовж вагітності у жіночих консультаціях і у міському клінічному перинатальному центрі м. Івано-Франківська, Україна. Перша група мстила 68 жінок з надлишковою (ІМТ 25,0-29,9 кг/м²), друга – 49 з нормальною (ІМТ 18,5-24,9 кг/м²) прегравідарною масою тіла. Обстеження проводили у першому і третьому триместрах

вагітності (відповідно у 9-12, 37-40 тижнів). Критерії включення пацієнок у дослідження: вік від 18 до 45 років, відсутність тяжкої екстрагенітальної патології, одноплідна вагітність, термін пологів 37 тижнів і більше, письмова згода пацієнтки. Критерії виключення: вік до 18 років та понад 45 років, ІМТ < 18,5 кг/м² та ≥ 30,0 кг/м², багатоплідна вагітність, тяжкі хронічні соматичні захворювання.

Робота є фрагментом комплексної НДР «Розробка діагностичної тактики та патогенетичне обґрунтування ефективних методів збереження та відновлення репродуктивного потенціалу та покращення параметрів якості життя жінки при акушерській та гінекологічній патології» (№ держреєстрації 0121U109269, до 02.2026 р.). Права пацієнтів були дотримані згідно з Гельсінською декларацією «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», розробленій Всесвітньою медичною асоціацією, «Загальною декларацією про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)». Усі вагітні оформили «Інформовану згоду на участь у дослідженні». Дизайн наукової роботи схвалено комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 118/20 від 15.12.2020 р.).

Середній вік жінок був 27,6±5,0 років (95% СІ 26,9-28,3) і статистично вірогідно не різнився у групах (p>0,05). У осіб першої групи середній ІМТ становив 27,3±1,2 кг/м² (95% СІ 27,1-27,5), другої групи – 22,4±1,3 кг/м² (95% СІ 22,2-22,6). Відмічено відсутність статистичної значущості між часом від першого звернення до настання вагітності у пацієнок першої та другої груп – відповідно 5,1±0,6 тижнів (95% СІ 5,0–5,2) та 3,7±0,6 тижнів (95% СІ 3,6–3,8) (p>0,05). Переважна більшість були першонароджуючі – 49/68 (72,1 %) жінок першої групи та 43/49 (87,8 %) – другої групи (p>0,05). У всіх вагітних пологи відбулися у терміні доношеної вагітності 39,1±1,3 тижнів (95 % СІ 38,9–39,3).

Обстеженням проводили антропометрію – масу тіла визначали на електронних вагах з точністю до 0,01 кг, замір зросту здійснювали за допомогою ростоміру з точністю до 1 см., вираховували ІМТ (кг/м²) за формулою Кетле (1865): відношення маси тіла (кг) до квадрату зросту (м²) [16]. Жирову масу тіла (ЖМТ) і

відсоток ЖМТ встановлювали на основі спектральної біоімпедансометрії (аналізатор «Діамант-аіст»). Визначали концентрації глюкози у сироватці крові натще глюкозоксидазним методом, вмісту інсуліну в сироватці крові імуноферментним методом («Insulin Test System-2425-300» (Monobind Inc., USA)); розраховували індекс інсулінорезистентності (НОМА-ІR) за формулою: глюкоза натще (ммоль/л) x інсулін натще (мкМО/мл) / 22,5. Проводили пероральний глюкозо-толерантний тесту у терміні вагітності 24-26 тижнів. Визначали вміст прозапальних цитокінів ТНФ-α, інтерлейкіна-1b та інтерлейкіна-6 за допомогою тест-систем з використанням стандартних наборів «Diacclone» (Франція), С-реактивного протеїну – за допомогою наборів реактивів «Diagnostik Automatik Ins» (США) методом ELISA.

Обробляли цифровий матеріал із використанням пакету статистичного аналізу Statistica 10 (Serial Number: STA999K347150-W) та MEDCALC® (інтернет-ресурс з відкритим доступом, <https://www.medcalc.org/calc/>). Міра центральної тенденції показників представлена у вигляді інтервалу M±SD, де M – середня арифметична величина, SD – стандартне відхилення середньої арифметичної. Для демонстрації точності обчисленої середньої арифметичної показали 95% довірчий інтервал (Confidence Interval (CI)). Для оприлюднення ризику виникнення ускладнень використаний метод розрахунку показника відношення шансів (Odds Ratio (OR)) та його СІ 95%. Оцінку достовірності різниці даних у групах порівняння проводили на основі t-тесту Ст'юдента. Різницю між величинами вважали статистично значущою при p<0,05 [17].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У представленій роботі на етапі підготовки до вагітності у 18/68 (26,5 %) жінок з надлишковою масою тіла діагностовано стан інсулінорезистентності (ІР+), а у 50/68 (73,5 %) відмічено збереження нормальної чутливості до інсуліну (ІР-). Як продемонстровано у таблиці 1, у групі осіб з ІР+ виявлено вірогідно вищі показники інсуліну та НОМА-ІR, порівняно з групою з ІР- (у обох випадках p<0,05).

Таблиця 1. Показники вуглеводного обміну у обстежених жінок на прегравідарному етапі, $M \pm SD$

Показники	Надлишкова маса тіла (n=68)		Нормальна маса тіла (n=49)
	IP+ (n=18)	IP- (n=50)	
Глюкоза, ммоль/л	5,31±0,21*		4,50±0,30
	5,56±0,05	5,23±0,17	
Інсулін, мкМО/мл	10,99±0,33*		8,51±1,00
	11,43±0,20**	10,82±0,16	
НОМА-IR	2,59±0,13*		1,70±0,23
	2,83±0,06**	2,51±0,08	

Примітки: * – порівняно з показниками у групі з нормальною масою тіла ($p < 0,05$); ** – порівняно з показниками у групі без інсулінорезистентності ($p < 0,05$). IP – інсулінорезистентність, НОМА-IR – індекс інсулінорезистентності

У групі з надлишковою масою тіла встановлено достовірно вищі рівні ТНФ- α у 2,0 рази, ІЛ-1b у 1,3 рази, ІЛ-6 у 1,6 разів та СРП у 2,8 рази (у всіх випадках $p < 0,05$) порівняно з групою з нормальною масою тіла (табл. 2). Також встановлено позитивний кореляційний зв'язок між масою тіла та рівнями досліджуваних ци-

токінів: ТНФ- α ($r=0,64$, $p < 0,001$), ІЛ-1b ($r=0,51$, $p < 0,001$), ІЛ-6 ($r=0,71$, $p < 0,001$) та СРП ($r=0,72$, $p < 0,001$). Прослідковано сильний позитивний зв'язок між відсотком ЖМТ та рівнями ТНФ- α ($r=0,79$, $p < 0,001$), ІЛ-1b ($r=0,75$, $p < 0,001$), ІЛ-6 ($r=0,85$, $p < 0,001$) та СРП ($r=0,92$, $p < 0,001$).

Таблиця 2. Показники цитокінового профілю у обстежених жінок на прегравідарному етапі, $M \pm SD$

Показники	Надлишкова маса тіла (n=68)		Нормальна маса тіла (n=49)
	IP+ (n=18)	IP- (n=50)	
ТНФ- α , пг/мл	5,99±1,02*		3,02±1,09
	7,34±0,73**	5,41±0,58	
ІЛ-1b, пг/мл	15,94±1,09*		12,62±0,68
	17,39±0,58**	15,41±0,68	
ІЛ-6, пг/мл	7,23±0,81*		4,61±0,39
	8,28±0,39**	6,78±0,63	
СРП, мг/л	12,30±1,21*		4,46±0,53
	13,76±0,37**	11,60±0,96	

Примітки: * – порівняно з показниками у групі з нормальною масою тіла ($p < 0,001$);

** – порівняно з показниками у групі без інсулінорезистентності ($p < 0,05$).

IP – інсулінорезистентність, НОМА-IR – індекс інсулінорезистентності

Як продемонстровано у таблиці 2, у групі жінок з надлишковою масою тіла виявлено достовірно вищі рівні медіаторів запалення (ТНФ- α , ІЛ-1b, ІЛ-6, СРП) при наявності стану інсулінорезистент-

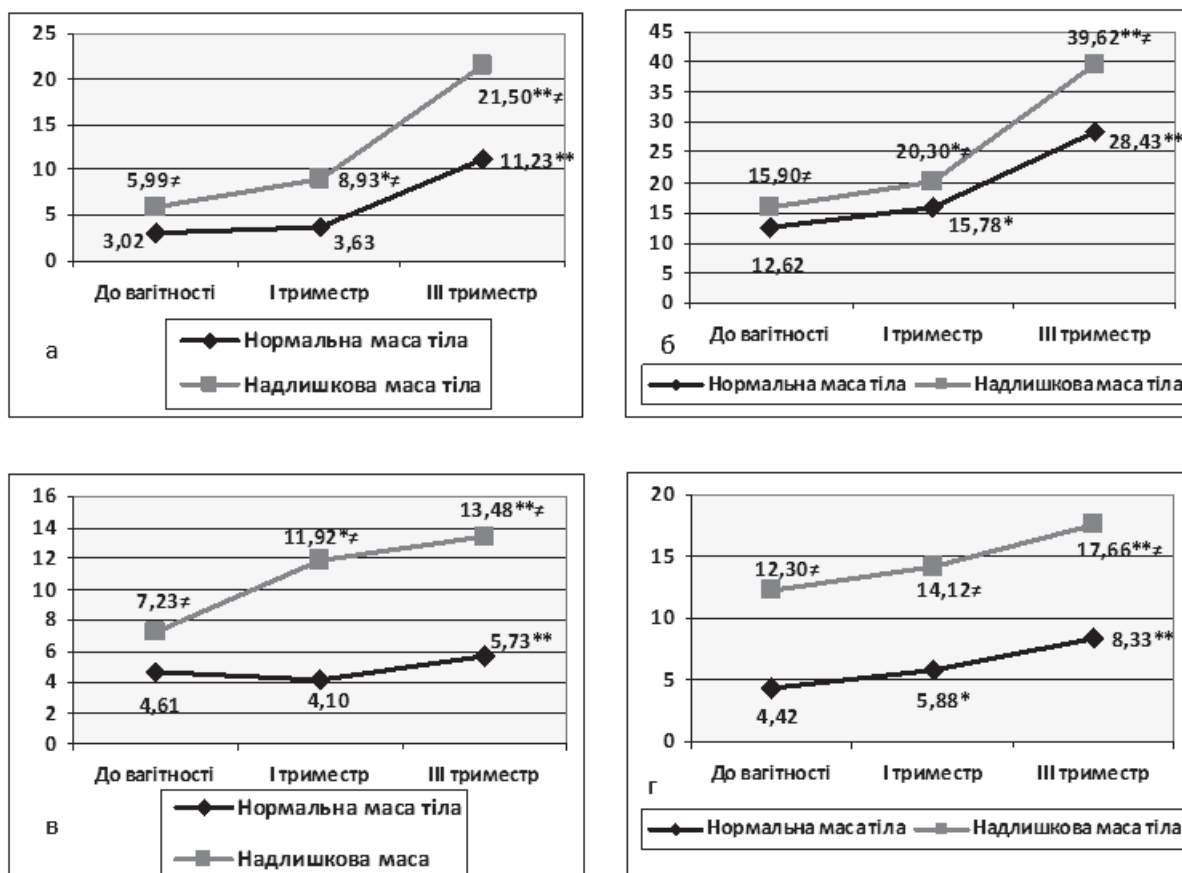
ності, порівняно з особами з нормальною чутливістю до інсуліну (у всіх випадках $p < 0,05$). Визначено позитивний кореляційний зв'язок між рівнями прозапальних цитокінів і НОМА-IR (табл. 3).

Таблиця 3. Зв'язок показників цитокінового профілю з індексом інсулінорезистентності у обстежених жінок на прегравідарному етапі

Показники	ТНФ- α	ІЛ-1b	ІЛ-6	СРП
НОМА-IR	$r=0,76$, $p < 0,001$	$r=0,74$, $p < 0,001$	$r=0,82$, $p < 0,001$	$r=0,87$, $p < 0,001$

Прослідкована динаміка рівнів прозапальних цитокінів під час вагітності

у жінок з різною масою тіла (рис. 1).



* - порівняно з показником до вагітності ($p < 0,05$), ** - порівняно з показником у I триместрі ($p < 0,05$), \neq - порівняно з показником жінок з нормальною масою тіла ($p < 0,05$)

Рисунок 1. Динаміка рівнів цитокінів на прегравідарному етапі, в першому та в третьому триместрах вагітності у жінок з нормальною ($n=49$) та надлишковою масою тіла ($n=68$):

а - TNF- α , пг/мл, б - ІЛ-1b, пг/мл, в - ІЛ-6, пг/мл, г - СРП, мг/л.

Вагітність у групі з нормальною вихідною масою тіла не супроводжувалася зростанням показників TNF- α і ІЛ-6 у першому триместрі порівняно з прегравідарним рівнем ($p > 0,05$), однак із достовірним збільшенням відповідно у 3,1 та у 1,4 рази до кінця вагітності порівняно з ранніми термінами (у обох випадках $p < 0,05$). У цій групі у першому триместрі відмічено достовірне підвищення рівнів ІЛ-1b у 1,2 рази, СРП у 1,3 рази порівняно з показниками до вагітності та вірогідне збільшення ІЛ-1b у 1,8 рази і СРП у 1,4 рази у третьому триместрі порівняно з першим (у всіх випадках $p < 0,05$).

Як проілюстровано на рисунку 1, вагітність у групі з надлишковою масою тіла характеризується достовірно вищими рівнями прозапальних цитокінів порівняно з групою з нормальним ІМТ (у всіх випадках $p < 0,05$).

Відбувається вірогідне зростання усіх представлених цитокінів у першому триместрі порівняно з прегравідарними рівнями: TNF- α у 1,5 разів, ІЛ-1b у 1,3 рази, ІЛ-6 у 1,6 разів та достовірне наростання до кінця вагітності (у всіх випадках $p < 0,05$). СРП на ранніх термінах статистично достовірно не відрізнявся від прегравідарного достатньо високого рівня ($p > 0,05$), однак у 1,3 рази був вищим у третьому триместрі порівняно з початком вагітності ($p < 0,05$).

У роботі встановлено сильний прямий взаємозв'язок між зростанням відсотка ЖМТ і TNF- α ($r=0,87$, $p < 0,001$), ІЛ-1b ($r=0,84$, $p < 0,001$), ІЛ-6 ($r=0,87$, $p < 0,001$) та СРП ($r=0,87$, $p < 0,001$) у третьому триместрі. Визначено позитивний кореляційний зв'язок між рівнями прозапальних цитокінів і індексом інсулінорезистентності (рис. 2).

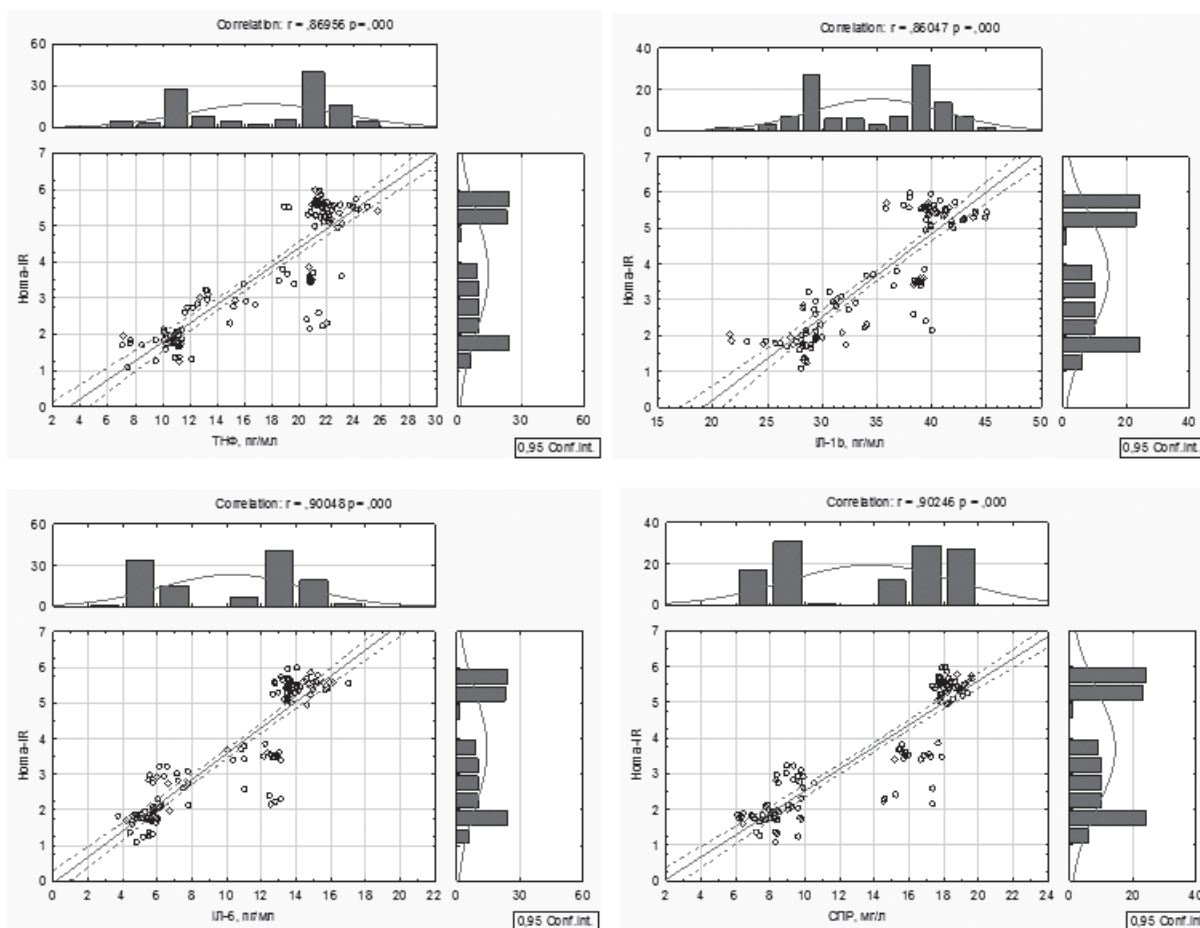


Рисунок 2. Зв'язок концентрації цитокінів з НОМА-ІR у третьому триместрі. НОМА-ІR індекс інсулінорезистентності

Проведення перорального глюкозо-толерантного тесту у терміні вагітності 24-26 тижнів показало розвиток гестаційного діабету у 11/117 (9,4 %) вагітних, з яких 10 вагітних були з групи з надлишковою, а 1 пацієнтка з групи з нормальною масою тіла до вагітності. Детальний аналіз показав, що 7 (38,9 %) вагітних мали стан ІР+ до вагітності, а 3 (6,0 %) були з групи з ІР-. Отже, результати свідчать, що шанси розвитку гестаційного діабету достовірно зростають при наявності вихідної надлишкової маси тіла у 8,2 рази (OR=8,28; 95% CI: 1,02-66,97; p=0,04), стану ін-

сулінорезистентності на прегравідарному етапі у 9,9 разів (OR=9,97; 95% CI: 2,22-44,83; p=0,002).

У роботі встановлено, що у групі пацієнток з розвитком гестаційного діабету рівень прозапальних цитокінів достовірно перевищував показники групи вагітних без гестаційного діабету вже в першому триместрі (ТНФ-α у 1,7 рази, ІЛ-1b у 1,2 рази, ІЛ-6 у 1,5 разів та СРП у 1,7 рази) (у всіх випадках p<0,05) з наростанням до кінця вагітності (табл. 4).

Таблиця 4. Показники цитокінового профілю під час вагітності у групах жінок з/без гестаційним діабетом, M±SD

	Гестаційний діабет (n=11)		Без гестаційного діабету (n=106)	
	I триместр	III триместр	I триместр	III триместр
ТНФ-α, пг/мл	10,37±1,46*	22,78±2,14*	5,83±1,72	16,11±2,50
ІЛ-1b, пг/мл	22,13±0,97*	41,78±1,26*	18,12±1,68	34,22±3,56
ІЛ-6, пг/мл	15,56±1,05*	19,12±0,94*	10,16±2,36	13,18±2,73
СРП, мг/л	13,46±0,74*	15,22±1,01*	8,14±2,50	9,72±2,75

Примітка: * – порівняно з показниками у групі без гестаційного діабету (p<0,05)

Проведений аналіз рівня цитокінів протягом вагітності виявив, що надлишкова маса тіла у матері характеризується підвищенням рівня прозапальних цитокінів (ТНФ- α , ІЛ-1b, ІЛ-6, СРП) починаючи з першого триместру порівняно з прегравідарним рівнем та до пізніх термінів. Найбільш виражене збільшення концентрацій діагностовано для ІЛ-6. Також відмічено значне перевищення усіх представлених медіаторів запалення впродовж всієї вагітності порівняно з показниками групи жінок з нормальним ІМТ, найбільш виражене підвищення характерно для ІЛ-6, СРП, що асоціюється з вищими рівнями прозапального цитокінового профілю до вагітності у пацієнток з надлишковою масою тіла.

У роботі показано, що підвищена експресія прозапальних цитокінів ТНФ- α , ІЛ-1b, ІЛ-6 та СРП під час вагітності асоціюється зі станом резистентності до інсуліну, що особливо виражено прослідковується у групі вагітних з надлишковою масою тіла. Зважаючи на отримані результати можна стверджувати, що гестаційний діабет є запальним станом і тому цитокіни беруть участь у його розвитку.

Висновки по те, що інсулінорезистентність пов'язана з аномальною секрецією прозапальних цитокінів, таких як ТНФ- α та ІЛ-6 присутні у роботах Hart et al. [18], Tagoma et al. [11], Huang et al. [19], хоча інші цього не підтверджують [20]. Дослідження Corrka-Silva et al. показало підвищені рівні факторів запалення (ІЛ-1 b і ІЛ-6) у плазмі матері та у плаценті при гіперглікемічних станах під час вагітності [21].

Отримані у роботі результати свідчать про дисрегуляцію імунної системи при надлишкової масі тіла, що характеризується хронічним системним запаленням низького ступеня. Підвищений рівень цитокінів під час вагітності поглиблює існуючу резистентність до інсуліну на прегравідарному етапі та є передумовою до поширення даного процесу впродовж вагітності і збільшення ризику несприятливого перинатального результату.

ВИСНОВОК

Збільшена експресія прозапальних цитокінів ТНФ- α , ІЛ-1b, ІЛ-6 та СРП під час вагітності асоціюється з порушенням чутливості тканин до інсуліну, що посилюється за наявності прегравідарної надлишкової маси тіла із зростанням ризику розвитку гестаційного діабету.

Джерела фінансування досліджень. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Інформація про конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cheng C, Xianglong X, Yan Y. Estimated global overweight and obesity burden in pregnant women based on panel data model. PLoS ONE. 2018;13(8):e0202183. doi:org/10.1371/journal.pone.0202183
2. Wang AM, Lee AJ, Clark SM. The effects of overweight and obesity on pregnancy-related morbidity. Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2021;48(5):999–1009. doi: org/10.31083/j.ceog4805161
3. Остафійчук СО, Генік НІ, Нейко ОВ, Сніжко ТБ, Римарчук МІ, Вдовиченко ЮП. Материнські адипокіни та інсулін як біомаркери акушерської та перинатальної патології у жінок з надлишковою масою тіла. Світ біології і медицини. 2022;4(82):133-8. doi:10.26724/2079-8334-2022-4-82-133-138
4. Ganeshan M, Bujang MA, Soelar SA, Karalasingam SD, Suharjono H, Jeganathan R. Importance of adopting BMI classifications using public health action points to delineate obstetric risk factors resulting in worsening obstetric outcomes among Asian population. J Obstet Gynaecol India. 2018;68(3):173–8. doi: 10.1007/s13224-017-1000-9
5. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. Am J Physiol Cell Physiol. 2021;320:375–91. doi: org/10.1152/ajpcell.00379.2020
6. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. Biomed Pharmacother. 2021;137:111315. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111315.
7. Pendelowski KPT, Ono E, Torloni MR, Mattar R, Daher S. Maternal obesity and inflammatory mediators: a controversial association. Am J Reprod Immunol. 2017;77:e12674. doi: 10.1111/aji.12674
8. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of maternal insulin resistance during pregnancy: an updated overview. J Diabetes Res. 2019;Nov 19:5320156. doi: 10.1155/2019/5320156.
9. Abell SK, De Courten B, Boyle JA, Teede HJ. Inflammatory and other biomarkers: role in pathophysiology and prediction of gestational diabetes mellitus. Int. J. Mol. Sci. 2015;16:13442-73. doi: 10.3390/ijms160613442
10. Nayak M, Eekhoff ME, Peinhaupt M, Heinemann A, Desoye G, van Poppel MN. Cytokines and their association with insulin resistance in obese pregnant women with different levels of physical activity. Cytokine. 2016 Jan;77:72-8. doi: 10.1016/j.cyt.2015.11.003.
11. Tagoma A, Haller-Kikkatalo K, Oras A, Roos K, Kirss A, Uibo R. Plasma cytokines during pregnancy provide insight into the risk of diabetes in the gestational diabetes risk group. J Diabetes Investig. 2022 Sep;13(9):1596-1606. doi: 10.1111/jdi.13828.

12. Nurul-Farehah S, Rohana AJ. Maternal obesity and its determinants: A neglected issue? *Malays Fam Physician*. 2020 Jul 6;15(2):34-42.
13. Jarmund AH, Giskemdegerd GF, Ryssdal M, et al. Cytokine patterns in maternal serum from first trimester to term and beyond. *Front. Immunol*. 2021;12:752660. doi: 10.3389/fimmu.2021.752660
14. Bashir H, Bhat AS, Majid S, et al. Role of inflammatory mediators (TNF- α , IL-6, CRP), biochemical and hematological parameters in type 2 diabetes mellitus. *Med J Islam Repub Iran*. 2020 Feb 12;34:5. doi: 10.34171/mjiri.34.5
15. Spence T, Allsopp PJ, Yeates AJ, Mulhern MS, Strain JJ, McSorley EM. Maternal serum cytokine concentrations in healthy pregnancy and preeclampsia. *J Pregnancy*. 2021 Feb 23;2021:6649608. doi: 10.1155/2021/6649608.
16. Лясота ТІ. Моніторинг фізичного стану. Навчально-методичний. Посібник. – Чернівці: Чернівецький нац. ун-т, 2018. – 136 с.
17. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ, Чалий КО, Цехмістер ЯВ. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics). Навчальний посібник. К.:Вістка, 2018:208.
18. Hart PMB, Stephenson NL, Scime NV, Tough SC, Slater DM, Chaput KH. Second trimester cytokine profiles associated with gestational diabetes and hypertensive disorders of pregnancy. *PLoS One*. 2022 Dec 14;17(12):e0279072. doi: 10.1371/journal.pone.0279072.
19. Huang LY, Chiu CJ, Hsing CH, Hsu YH. Interferon family cytokines in obesity and insulin sensitivity. *Cells*. 2022;11:4041. doi: org/10.3390/cells11244041
20. Gueuvoghlian-Silva BY, Torloni MR, Mattar R, de Oliveira LS, Scomparini FB, Nakamura MU, Daher S. Profile of inflammatory mediators in gestational diabetes mellitus: phenotype and genotype. *Am J Reprod Immunol*. 2012;67:241-50. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01090.x.
21. Corrêa-Silva S, Alencar AP, Moreli JB, et al. Hyperglycemia induces inflammatory mediators in the human chorionic villous. *Cytokine*. 2018;111:41-8. doi: 10.1016/j.cyto.2018.07.020
2. Ostafiichuk S. O., Henyk N. I., Neiko O. V., Snizhko T. B., Rymarchuk M. I., Vdovichenko Yu. P. Maternal adipokines and insulin as biomarkers of obstetric and perinatal pathology in overweight women. *World of Medicine and Biology*. 2022; 4(82):133-8. doi:10.26724/2079-8334-2022-4-82-133-138 (In Ukrainian).
4. Ganeshan M, Bujang MA, Soelar SA, Karalasingam SD, Suharjono H, Jeganathan R. Importance of adopting BMI classifications using public health action points to delineate obstetric risk factors resulting in worsening obstetric outcomes among Asian population. *J Obstet Gynaecol India*. 2018;68(3):173-8. doi: 10.1007/s13224-017-1000-9
5. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021;320:375-91. doi: org/10.1152/ajpcell.00379.2020
6. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother*. 2021;137:111315. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111315.
7. Pendeloski KPT, Ono E, Torloni MR, Mattar R, Daher S. Maternal obesity and inflammatory mediators: a controversial association. *Am J Reprod Immunol*. 2017;77:e12674. doi: 10.1111/aji.12674
8. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of maternal insulin resistance during pregnancy: an updated overview. *J Diabetes Res*. 2019;Nov 19:5320156. doi: 10.1155/2019/5320156.
9. Abell SK, De Courten B, Boyle JA, Teede HJ. Inflammatory and other biomarkers: role in pathophysiology and prediction of gestational diabetes mellitus. *Int. J. Mol. Sci*. 2015;16:13442-73. doi: 10.3390/ijms160613442
10. Nayak M, Eekhoff ME, Peinhaupt M, Heinemann A, Desoye G, van Poppel MN. Cytokines and their association with insulin resistance in obese pregnant women with different levels of physical activity. *Cytokine*. 2016 Jan;77:72-8. doi: 10.1016/j.cyto.2015.11.003.
11. Tagoma A, Haller-Kikkatalo K, Oras A, Roos K, Kirss A, Uibo R. Plasma cytokines during pregnancy provide insight into the risk of diabetes in the gestational diabetes risk group. *J Diabetes Investig*. 2022 Sep;13(9):1596-1606. doi: 10.1111/jdi.13828.
12. Nurul-Farehah S, Rohana AJ. Maternal obesity and its determinants: A neglected issue? *Malays Fam Physician*. 2020 Jul 6;15(2):34-42.
13. Jarmund AH, Giskemdegerd GF, Ryssdal M, et al. Cytokine patterns in maternal serum from first trimester to term and beyond. *Front. Immunol*. 2021;12:752660. doi: 10.3389/fimmu.2021.752660
14. Bashir H, Bhat AS, Majid S, et al. Role of inflammatory mediators (TNF- α , IL-6, CRP), biochemical and hematological parameters in type 2 diabetes mellitus. *Med J Islam Repub Iran*. 2020 Feb 12;34:5. doi: 10.34171/mjiri.34.5

ЛІТЕРАТУРА

1. Cheng C, Xianglong X, Yan Y. Estimated global overweight and obesity burden in pregnant women based on panel data model. *PLoS ONE*. 2018;13(8):e0202183. doi:org/10.1371/journal.pone.0202183
2. Wang AM, Lee AJ, Clark SM. The effects of overweight and obesity on pregnancy-related morbidity. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol*. 2021;48(5):999-1009. doi: org/10.31083/j.ceog4805161

15. Spence T, Allsopp PJ, Yeates AJ, Mulhern MS, Strain JJ, McSorley EM. Maternal serum cytokine concentrations in healthy pregnancy and preeclampsia. J Pregnancy. 2021 Feb 23;2021:6649608. doi: 10.1155/2021/6649608.
16. Lyasota TI. Monitoring of physical condition. Educational and methodical. Manual. Chernivtsi: Chernivtsi National University. University, 2018. 136. (In Ukrainian).
17. Gur'yanov VG, Lyakh YuE, Parii VD, Korotky OV, Chaly OV, Chaly KO, Tsekhmister YaV. Handbook of biostatistics. Analysis of the results of medical research in the EZR (R-statistics) package. Tutorial. K.: Vistka, 2018:208. (In Ukrainian).
18. Hart PMB, Stephenson NL, Scime NV, Tough SC, Slater DM, Chaput KH. Second trimester cytokine profiles associated with gestational diabetes and hypertensive disorders of pregnancy. PLoS One. 2022 Dec 14;17(12):e0279072. doi: 10.1371/journal.pone.0279072.
19. Huang LY, Chiu CJ, Hsing CH, Hsu YH. Interferon family cytokines in obesity and insulin sensitivity. Cells. 2022;11:4041. doi: org/10.3390/cells11244041
20. Gueuvoghlian-Silva BY, Torloni MR, Mattar R, de Oliveira LS, Scomarini FB, Nakamura MU, Daher S. Profile of inflammatory mediators in gestational diabetes mellitus: phenotype and genotype. Am J Reprod Immunol. 2012;67:241–50. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01090.x.
21. Corrêa-Silva S, Alencar AP, Moreli JB, et al. Hyperglycemia induces inflammatory mediators in the human chorionic villous. Cytokine. 2018;111:41–8. doi: 10.1016/j.cyto.2018.07.020

SUMMARY

ASSOCIATION BETWEEN THE EXPRESSION OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES TNF-A, IL-1B, IL-6, C-REACTIVE PROTEIN AND THE STATE OF INSULIN RESISTANCE IN OVERWEIGHT WOMEN ON PRECONCEPTIONAL PERIOD AND IN PREGNANCY

L. MAKSYMENKO

Metabolic disturbances and immune dysregulation cause adipose tissue stress and dysfunction in overweight individuals. The accumulation of immune cells in the fat microenvironment is considered to be the cause of insulin resistance and metabolic dysfunction. The objective of the study was to evaluate the relationship between the indicators of the pro-inflammatory cytokine profile and the development of insulin resistance state in overweight women on

preconceptional period and in pregnancy.

Material and methods. 117 women (68 with excessive and 49 with normal body weight) were studied on preconceptional period and at 9-12, 37-40 weeks of pregnancy. The percentage of body fat mass (BFM) was diagnosed based on spectral bioimpedance measurement; serum concentrations of glucose and insulin by the immunoenzymatic method; insulin resistance index (HOMA-IR); the cytokines levels - tumor necrosis factor-alpha (TNF-a, interleukins (IL-1b IL-6) - "Diacclone" test system (France), C-reactive protein (CRP) - "Diagnostik Automatik Ins" (USA) by ELISA method. Statistica 10 statistical analysis package (Serial Number: STA999K347150-W) and MEDCALC® were used

Results. The study demonstrated higher levels of inflammatory mediators (TNF-a, IL-1b, IL-6, CRP) in overweight women and the presence of insulin resistance on preconceptional period. Pregnancy in overweight women is characterized by higher levels of pro-inflammatory cytokines compared to normal weight group. A relationship was studied between the percentage of BMI and TNF-a ($r=0.87$, $p<0.001$), IL-1b ($r=0.84$, $p<0.001$), IL-6 ($r=0.87$, $p<0.001$) and CRP ($r=0.87$, $p<0.001$) in the third trimester. A positive correlation between the levels of pro-inflammatory cytokines and the HOMA-IR was determined. It is shown that the risks of developing gestational diabetes increase in the presence of initial excessive body weight (OR=8.28; 95% CI:1.02-66.97; $p=0.04$), the state of insulin resistance on preconceptional period (OR=9.97; 95% CI: 2.22-44.83; $p=0.002$). In the group of patients with gestational diabetes the level of pro-inflammatory cytokines exceeded the indicators of the group of pregnant without gestational diabetes in the first trimester (TNF-a by 1.7 times, IL-1b by 1.2 times, IL-6 by 1.5 times, and CRP in 1.7 times) ($p<0.05$) with an elevation until the labor.

Conclusion. It has been proven that the increased expression of pro-inflammatory cytokines TNF-a, IL-1b, IL-6 and CRP during pregnancy is associated with a violation of tissue sensitivity to insulin, which increases in the presence of preconceptional excessive body weight with an increased risk of developing gestational diabetes.

Key words: overweight women, cytokines, insulin resistance, chronic systemic inflammation, gestational diabetes