

Особенности метаболомного профиля при гестационном сахарном диабете

Л.Г. Газарян¹ ✉, И.М. Ордиянц¹, М.Г. Лебедева¹, Н.С.А. Аль Хатиб¹, А.Г. Кулиева², Е.В. Нещерова³

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; Россия, г. Москва

² ГБУЗ «Городская клиническая больница имени А.К. Ерамишанцева»; Россия, г. Москва

³ ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница»; Россия, г. Калуга

РЕЗЮМЕ

Цель. Выявить особенности метаболомного профиля у женщин с гестационным сахарным диабетом (ГСД).

Дизайн. Одноцентровое наблюдательное исследование по принципу «случай — контроль».

Материалы и методы. В основную группу были включены 24 пациентки с ГСД, в контрольную группу — 21 беременная без ГСД. У всех пациенток изучены концентрации 26 аминокислот в утренней порции мочи. Определение содержания аминокислот выполнено в ООО «Хромолаб» на хроматографической системе HPLC Agilent 1200. Статистическую обработку полученных данных осуществляли в программной среде IBM SPSS v. 26.

Результаты. В результате анализа метаболомного профиля выявлено сниженное общее содержание аминокислот в моче на фоне ГСД: в основной группе этот показатель составил 931,5 (658–1020,6), в контрольной — 1197,4 (710,9–1290,8) ммоль/моль креатинина, однако статистически значимых различий не установлено ($p = 0,09$). Концентрации большинства аминокислот в основной группе были снижены, но по сравнению с контрольной группой в ней отмечено несколько более высокое содержание глутаминовой кислоты, серина, орнитина, цитруллина и гамма-аминомасляной кислоты ($p > 0,05$). При этом между группами исследования выявлены статистически значимые различия в показателях концентраций трех аминокислот: валина, лизина и глутамин.

Заключение. Позволяя измерять тысячи метаболитов в сложных биологических системах, в частности в организме человека, метаболомика становится широко используемым методом для выявления биомаркеров и в области исследований, связанных с ГСД. Метаболиты в моче могут стать информативными биомаркерами ГСД и способствовать дальнейшему пониманию этиологии и патофизиологии этого осложнения беременности.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, биомаркеры, метаболомика, аминокислоты.

Для цитирования: Газарян Л.Г., Ордиянц И.М., Лебедева М.Г., Аль Хатиб Н.С.А., Кулиева А.Г., Нещерова Е.В. Особенности метаболомного профиля при гестационном сахарном диабете. Доктор.Ру. 2025;24(5):63–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-63-67

Features of the Metabolomic Profile in Gestational Diabetes Mellitus

L.G. Gazaryan¹ ✉, I.M. Ordiyants¹, M.G. Lebedeva¹, N.S.A. Al Khateeb¹, A.G. Kulieva², E.V. Nescherova³

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; Moscow, Russian Federation

² City Clinical Hospital named after A.K. Eramishantsev; Moscow, Russian Federation

³ Perinatal Center of the Kaluga Regional Clinical Hospital; Kaluga, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To identify the features of the metabolomic profile in women with gestational diabetes mellitus (GDM).

Design. A single-center observational study based on the "case — control" design.

Materials and methods. The main group included 24 patients with GDM, while the control group consisted of 21 pregnant women without GDM. The concentrations of 26 amino acids in morning urine samples were studied in all patients. The amino acid content determination was performed at Chromolab LLC using an HPLC Agilent 1200 chromatographic system. Statistical analysis of the obtained data was carried out using IBM SPSS v. 26 software.

Results. Analysis of the metabolomic profile revealed reduced total urinary amino acid content in the presence of GDM: in the main group this indicator was 931.5 (658–1020.6), in the control group — 1197.4 (710.9–1290.8) mmol/mol creatinine, however, no statistically significant differences were found ($p = 0.09$). The concentrations of most amino acids in the main group were decreased, but compared to the control group it showed slightly higher levels of glutamic acid, serine, ornithine, citrulline, and gamma-aminobutyric acid ($p > 0.05$). However, statistically significant differences were found between the study groups in the concentration levels of three amino acids: valine, lysine, and glutamine.

Conclusion. Enabling the measurement of thousands of metabolites in complex biological systems, particularly in the human body, metabolomics is becoming a widely used method for biomarker identification and in research related to GDM. Metabolites in urine can become biomarkers of GDM and provide further understanding of the etiology and pathophysiology of this disease.

Keywords: gestational diabetes mellitus, biomarkers, metabolomics, amino acids.

For citation: Gazaryan L.G., Ordiyants I.M., Lebedeva M.G., Al Khateeb N.S.A., Kulieva A.G., Nescherova E.V. Features of the metabolomic profile in gestational diabetes mellitus. Doctor.Ru. 2025;24(5):63–67. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-5-63-67

✉ Газарян Лусине Гавриловна / Gazaryan, L.G. — E-mail: gazaryanlusine007.lg@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Аминокислоты играют ключевую роль в энергетическом обмене, нейротрансмиссии и транспорте липидов, а их количественный анализ приобретает все большее значение в диагностике многих заболеваний. Одним из ассоциированных заболеваний, при котором изменения концентраций аминокислот также могут быть значимыми, является гестационный сахарный диабет (ГСД)¹. В последние годы число случаев ГСД увеличилось, что связано с такими факторами, как рост распространенности ожирения и метаболических нарушений в популяции [1].

Причины развития ГСД до конца не ясны, однако ключевым механизмом выступает дисфункция β -клеток поджелудочной железы вследствие формирования толерантности к глюкозе во время беременности. Основная функция β -клеток поджелудочной железы — хранение и высвобождение инсулина в ответ на накопление глюкозы в крови [2, 3].

ГСД ассоциирован с высокими показателями неблагоприятных перинатальных исходов, таких как преждевременные роды, дистоция плечиков, макросомия, родовые травмы, неонатальная гипогликемия, сердечно-сосудистые нарушения у новорожденных и мертворождение [1, 4]. Кроме того, в ряде исследований было продемонстрировано, что у женщин с ГСД увеличивается риск сахарного диабета 2 типа (СД2), артериальной гипертензии, дислипидемии и метаболического синдрома [5, 6].

Изучение метаболома биологических жидкостей, таких как моча, плазма крови и амниотическая жидкость, позволяет проследить динамику биохимических показателей на протяжении всей беременности. Так, метаболический профиль плазмы крови был проанализирован H. Luan и соавт. в 2014 году. В исследовании, охватившем шесть временных точек на протяжении трех триместров беременности, приняли участие 180 женщин с нормальным течением гестации. Было установлено, что метаболизм биоптеренов, фосфолипидов, аминокислот и жирных кислот изменяется с прогрессированием беременности [7].

Моча, на наш взгляд, более предпочтительная для анализа среда, поскольку ее получение осуществляется неинвазивным методом. Впервые метаболом мочи у беременных был изучен в 2012 году. Проведено большое когортное исследование с участием 823 женщин. Образцы мочи собирали в трех временных точках (8–20 недель, 28 ± 2 недели беременности и через 10–16 недель после родов). Было доказано, что метаболомный профиль меняется на протяжении беременности и после родов, но в этой работе не удалось выявить биомаркеры ГСД [8].

К настоящему времени выполнены исследования, в которых в качестве маркеров ГСД изучены различные аминокислоты, однако большинство работ были проведены на образцах плазмы крови, и результаты достаточно противоречивы. Кроме того, в отечественной научной литературе мы не обнаружили публикаций на эту тему, что послужило причиной проведения настоящего исследования.

Цель исследования — выявить особенности метаболомного профиля аминокислот у женщин с ГСД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в период 2022–2024 годов по принципу «случай — контроль» с одобрения коми-

тета по этике Медицинского института РУДН (протокол № 14 от 19.01.2023). В исследование включены две группы беременных в III триместре. В основную группу вошли 24 женщины с ГСД, диагностированным на основе клинических и функциональных методов исследования, контрольную группу составила 21 беременная без ГСД. Все пациентки были ознакомлены с целью исследования и подписали информированное согласие.

Определение концентраций аминокислот было выполнено в ООО «Хромолаб» на хроматографической системе HPLC Agilent 1200. Изучено содержание 26 аминокислот в утренней порции мочи: аргинин, валин, гистидин, метионин, треонин, лейцин, лизин, изолейцин, триптофан, фенилаланин, аланин, аспарагин, аспарагиновая кислота, глицин, глутамин, глутаминовая кислота, серин, таурин, тирозин, орнитин, цитруллин, гомоцистеин, цистин, альфа-аминодипиновая кислота, альфа-аминомасляная кислота, гамма-аминомасляная кислота.

Статистическую обработку полученных данных выполняли в программной среде IBM SPSS v. 26. Распределение количественных (параметрических) переменных на нормальность проверено с помощью критерия Шапиро — Уилка с дополнительной оценкой асимметрии, эксцесса и гистограм и представлено в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q1–Q3). Межгрупповые различия изучены с помощью U-критерия Манна — Уитни. Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст беременных, включенных в исследование, в основной группе составил 28 (21–41) лет, в контрольной группе — 29,5 (27–31) года ($p > 0,05$).

В результате анализа метаболомного профиля было установлено сниженное содержание аминокислот в моче на фоне ГСД: в основной группе этот показатель составил 931,5 (658–1020,6), в контрольной — 1197,4 (710,9–1290,8) ммоль/моль креатинина, но статистически значимых различий не установлено ($p = 0,09$).

Концентрации аминокислот в основной группе в большинстве случаев были снижены, однако по сравнению с контрольной группой в ней отмечено несколько более высокое содержание глутаминовой кислоты, серина, орнитина, цитруллина и гамма-аминомасляной кислоты ($p > 0,05$). При этом между группами исследования выявлены статистически значимые различия в показателях концентраций трех аминокислот: валина, лизина и глутамин (табл.).

При сравнительном анализе полученных нами данных было установлено, что в основной группе концентрация лизина была снижена в сравнении с контрольной в 5,3 раза, валина — в 2 раза, глутамата — в 1,61 раза (рис. 1–3).

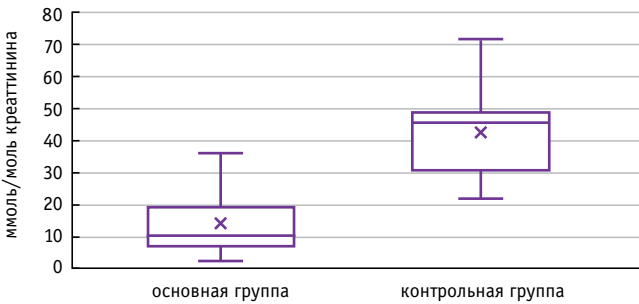
Обращает на себя внимание тот факт, что процентное соотношение концентраций аминокислот в исследуемых группах различалось. Так, в основной группе наблюдалась следующая иерархия: глицин > серин > гистидин > аланин > треонин > глутамин > триптофан > тирозин > лизин > таурин > глутаминовая кислота > фенилаланин > цистин > альфа-аминодипиновая кислота > лейцин > изолейцин > валин > аспарагиновая кислота > аргинин > альфа-аминомасляная кислота > орнитин > метионин > цитруллин > гамма-аминомасляная кислота > гомоцистеин.

¹ Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение: клинические рекомендации. М.: Российская ассоциация эндокринологов; Российское общество акушеров-гинекологов; 2020. 53 с.

Таблица. Содержание аминокислот в моче обследованных женщин, Ме (Q1–Q3), ммоль/моль креатинина
Table. Urine amino acid levels of examined female patients, Me (Q1–Q3), mmol/mol creatinine

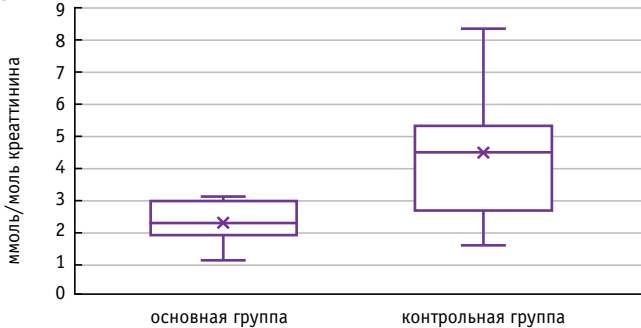
Показатель	Основная группа (n = 24)	Контрольная группа (n = 210)	p	U-критерий
Аргинин	1,95 (1,69–2,95)	2,14 (0,88–2,80)	0,722	36,0
Валин	2,28 (1,86–2,95)	4,48 (2,62–5,33)	0,013	12,0
Гистидин	86,6 (136,2–65,6)	144,5 (177,0–155,8)	0,091	21,0
Метионин	0,99 (0,61–1,43)	1,76 (0,76–2,28)	0,248	27,0
Треонин	69,2 (53,3–100,6)	82,7 (63,7–87,8)	0,859	38,0
Лейцин	4,02 (2,01–5,05)	4,90 (3,11–7,00)	0,286	28,0
Лизин	8,51 (5,70–18,3)	45,1 (29,4–48,5)	0,001	3,0
Изолейцин	2,30 (1,49–4,59)	2,79 (1,80–3,12)	0,657	35,0
Триптофан	26,5 (22,1–36,4)	27,0 (14,5–36,6)	0,790	37,0
Фенилаланин	5,70 (5,22–6,36)	7,21 (5,12–10,6)	0,110	22,0
Аланин	84,6 (49,0–108,0)	132,7 (45,2–181,7)	0,155	24,0
Аспарагин	23,8 (13,0–30,0)	27,4 (17,2–36,6)	0,374	30,0
Аспарагиновая кислота	2,19 (1,32–6,81)	2,32 (1,26–2,88)	0,594	34,0
Глицин	395,3 (270,5–427,7)	452,9 (239,4–541,1)	0,424	31,0
Глутамин	31,6 (23,6–38,9)	50,9 (36,1–62,3)	0,016	13,0
Глутаминовая кислота	7,22 (5,52–9,12)	5,15 (4,0–7,94)	0,131	23,0
Серин	101,4 (88,2–115,3)	85,0 (60,6–137,6)	0,594	34,0
Таурин	7,61 (5,20–12,7)	10,4 (8,02–16,6)	0,374	30,0
Тирозин	14,8 (10,5–17,6)	16,3 (9,60–17,73)	0,722	36,0
Орнитин	1,11 (0,78–1,62)	0,94 (0,82–1,88)	0,929	39,0
Цитруллин	0,79 (0,48–1,32)	0,53 (0,31–1,02)	0,155	24,0
Гомоцистеин	0,43 (0,34–0,95)	0,50 (0,33–1,04)	0,657	35,0
Цистин	4,79 (3,83–6,33)	5,8 (4,83–6,13)	0,248	27,0
Альфа-аминоадипиновая кислота	4,28 (3,80–6,55)	6,44 (5,35–8,73)	0,142	23,5
Альфа-аминомасляная кислота	1,58 (1,29–2,29)	1,65 (1,33–2,23)	1,000	40,0
Гамма-аминомасляная кислота	0,74 (0,40–1,72)	0,44 (0,37–0,84)	0,374	30,0

Рис. 1. Концентрация лизина в группах исследования
Fig. 1. Lysine concentrations in study groups



В контрольной группе показатели метаболомного профиля распределились следующим образом: глицин > гистидин > аланин > серин > треонин > глутамин > лизин > аспарагин > триптофан > тирозин > таурин > фенилаланин > альфа-аминоадипиновая кислота > цистин > лейцин > валин > изолейцин > аспарагиновая кислота > аргинин > метионин > альфа-аминомасляная кислота > орнитин > цитруллин > гомоцистеин > гамма-аминомасляная кислота.

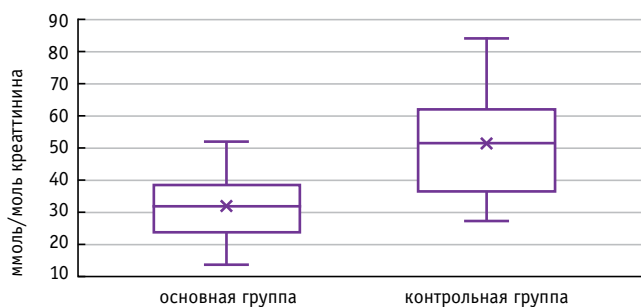
Рис. 2. Концентрация валина в группах исследования
Fig. 2. Valine concentrations in study groups



ОБСУЖДЕНИЕ

Беременность связана с различными адаптационными процессами. Глюкоза, стероиды, аминокислоты и липиды используются фетоплацентарной системой — таким образом материнский метаболизм должен подстраиваться для удовлетворения потребностей плода. Глюкоза — это важнейший питательный субстрат для внутриутробного развития плода,

Рис. 3. Содержание глутамина в группах исследования
Fig. 3. Glutamine concentrations in study groups



и беременные женщины становятся все более резистентными к инсулину, особенно со II триместра [9]. Кроме того, концентрация липидов у матери резко возрастает, а содержание циркулирующих аминокислот также изменяется в значительной степени в ответ на увеличение синтеза белка для роста плаценты и плода в течение III триместра. Большая часть изменений метаболизма — это нормальные физиологические реакции. Однако у некоторых беременных эти изменения могут нарушаться, обуславливая такие осложнения, как развитие ГСД.

В настоящее время накоплено большое количество данных, указывающих на тесную связь между изменениями концентраций аминокислот и нарушениями обмена веществ, такими как предиабет и СД2 [10, 11].

На развитие ГСД влияют многие факторы, которые включают различные нарушения метаболических путей, в том числе аминокислоты, липиды и пурины [1]. Метабомика становится широко используемым методом для обнаружения биомаркеров и в области исследований ГСД [12]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что концентрации аминокислот понижаются в той или иной степени на фоне ГСД.

H.D. Scott и соавт. (2021) сообщили о более низких концентрациях глицина в моче у женщин с ГСД [7]. В нашем исследовании также было установлено снижение уровня глицина в основной группе по сравнению с контрольной, однако эти различия были статистически незначимыми.

В ряде работ было показано, что содержание в моче цистидина, глутамина, фенилаланина, триптофана, аланина, цистина повышается, тогда как концентрация метионина уменьшается на фоне ГСД [8, 13]. Тенденции к повышению перечисленных аминокислот мы не наблюдали, а снижение уровня метионина в моче было статистически незначимым.

Следует отметить, что нами выявлено значимое снижение концентраций валина и лизина в моче женщин основной группы в сравнении с контрольной. Публикаций о содержании этих аминокислот в моче в III триместре мы не обнаружили. Однако в работе H. Wang и соавт. (2022) была прослежена динамика концентрации валина и лизина в I триместре, когда они были повышены, и во II триместре, когда произошло снижение содержания этих аминокислот [14].

Глутамин — это физиологический предшественник аргинина при синтезе оксида азота, образование которого в β -клетках поджелудочной железы усиливает секрецию инсулина. Было установлено, что глутамин выступает основным источником глутамата для выработки глутатиона, дефицит которого приводит к развитию окислительного стресса, инициирующего воспалительные процессы в β -клетках поджелудочной железы при сахарном диабете. Более того, глутамин оказывает положительное действие на окисление глюкозы и резистентность к инсулину [15].

Практический интерес, на наш взгляд, представляет работа F. Nap и соавт. (2024) по изучению концентраций аминокислот, ассоциированных с риском развития СД2. Было установлено, что наибольшей информативностью обладает соотношение глутамина к глутаминовой кислоте (Gln/Glu), которое обратно коррелирует не только с вероятностью развития, но и прогнозирует утяжеление заболевания [16]. В работе было установлено, что пороговое значение Gln/Glu составляет 2,24. В нашем исследовании этот показатель в основной группе был 4,32 (3,49–5,05), а в контрольной — 9,48 (5,22–11,3) при уровне значимости $p = 0,008$. Другими словами, на фоне ГСД отмечается существенное снижение соотношения Gln/Glu, и этот показатель можно использовать для контроля развития СД2 в послеродовом периоде, поскольку риск заболевания у женщин с ГСД достаточно высок. Наши данные о повышении концентрации глутаминовой кислоты согласуются с опубликованными ранее результатами [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Позволяя измерять тысячи метаболитов в сложных биологических системах, в частности в организме человека, метаболомика становится широко используемым методом для выявления биомаркеров и в области исследований, связанных с ГСД. Изучение метаболомного профиля мочи на фоне ГСД в отечественной практике проведено впервые. Дальнейшие изыскания в этом направлении позволят лучше понять механизмы развития ГСД с целью профилактики осложнений как у матери, так и у плода и создать потенциальный инструмент для мониторинга и профилактики осложнений при ГСД.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Газарян Л.Г. — сбор и анализ литературных данных, написание текста статьи; Ордянец И.М. — разработка концепции статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Лебедева М.Г., Аль Хатиб Н.С.А. — проверка критически важного содержания, редактирование текста рукописи; Кулиева А.Г. — сбор литературных данных; Нещерова Е.В. — написание текста статьи, редактирование текста рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Contribution of each of the authors: Gazaryan, L.G. — collection and analysis of literary data, writing the text of the article; Ordyants, I.M. — development of the concept of the article, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Lebedeva, M.G., Al Khateeb, N.S.A. — verification of critical content, editing the text of the manuscript; Kulieva, A.G. — collection of literary data; Neshcherova, E.V. — writing the text of the article, editing the text of the manuscript.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
 The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
The authors declare that they received no external funding for this study.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование одобрено комитетом по этике Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (протокол № 14 от 19.01.2023). Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
The study was approved by the ethics committee of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (protocol No. 14 dated January 19, 2023). The patients signed informed consent for the publication of their data.

Об авторах / About the authors

Газарян Лусине Гавриловна / Gazaryan, L.G. — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН. eLIBRARY.RU SPIN: 4118-4179. <https://orcid.org/0000-0002-0355-0388>. E-mail: gazaryanlusine007.lg@gmail.com
Ордянец Ирина Михайловна / Ordiantz, I.M. — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН. eLIBRARY.RU SPIN: 9229-0029. <https://orcid.org/0000-0001-5882-9995>. E-mail: ordiantc@mail.ru
Лебедева Марина Георгиевна / Lebedeva, M.G. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН. eLIBRARY.RU SPIN: 2487-9285. <https://orcid.org/0000-0003-3066-9410>. E-mail: 537781@mail.ru
Аль Хатиб Нашаат Султан Афиф / Al Khateeb, N.S.A. — к. м. н., старший преподаватель кафедры иностранных языков Медицинского института РУДН; врач-офтальмолог группы компаний «Медси» АО «РЖД Медицина». <https://orcid.org/0000-0002-3769-5331>. E-mail: lnsa_109@yahoo.com
Кулиева Ася Гафисовна / Kuliyeva, A.G. — врач-патологоанатом ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ». <https://orcid.org/0009-0006-8705-9452>. E-mail: aerzieva@mail.ru
Нещерова Евгения Викторовна / Nescheroва, E.V. — заместитель главного врача по акушерству и гинекологии ГБУЗКО «Калужская областная клиническая больница»; главный внештатный акушер-гинеколог Калужской области. <https://orcid.org/0009-0005-3667-1775>. E-mail: nescherova@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alesi S., Ghelani D., Rassie K., Mousa A. Metabolomic biomarkers in gestational diabetes mellitus: a review of the evidence. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(11):5512. DOI: 10.3390/ijms22115512
- Kintiraki E., Mintziori G., Goulis D.G. Pathogenesis of gestational diabetes mellitus. In: Rodriguez-Saldana J., ed. *The diabetes textbook: clinical principles, patient management and public health issues*. Cham: Springer International Publishing; 2023: 247–59.
- Gajera D., Trivedi V., Thaker P., Rathod M. et al. Detailed review on gestational diabetes mellitus with emphasis on pathophysiology, epidemiology, related risk factors, and its subsequent conversion to type 2 diabetes mellitus. *Horm. Metab. Res.* 2023;55(5):295–303. DOI: 10.1055/a-2061-9441
- Ye W., Luo C., Huang J., Li C. et al. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022;377:e067946. DOI: 10.1136/bmj-2021-067946
- Sun J., Kim J.R., Lee S.J., Kim H.C. Gestational diabetes mellitus and the role of intercurrent type 2 diabetes on long-term risk of cardiovascular events. *Sci. Rep.* 2021;11(1):21140. DOI: 10.1038/s41598-021-99993-4
- Mokkala K., Vahlberg T., Pellonperä O., Houttu N. et al. Distinct metabolic profile in early pregnancy of overweight and obese women developing gestational diabetes. *J. Nutr.* 2020;150(1):31–7. DOI: 10.1093/jn/nxz220
- Scott H.D., Buchan M., Chadwick C., Field C.J. et al. Metabolic dysfunction in pregnancy: fingerprinting the maternal metabolome using proton nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Endocrinol. Diabetes Metab.* 2021;4(1):e00201. DOI: 10.1002/edm2.201
- Dudzik D., Zorawski M., Skotnicki M., Zarzycki W. et al. Metabolic fingerprint of gestational diabetes mellitus. *J. Proteomics.* 2014;103:57–71. DOI: 10.1016/j.jprot.2014.03.025
- Радзинский В.Е., Епишкина-Минина А.А., Хамошина М.Б., Лебедева М.Г. Раннее прогнозирование гестационного сахарного диабета у пациенток с низким риском его развития. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2023;11:3(41):38–43. Radzinskiy V.E., Epishkina-Minina A.A., Khamoshina M.B., Lebedeva M.G. Early prediction of gestational diabetes mellitus in patients with a low risk of its development. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2023;11(3):38–43. (in Russian). DOI: 10.33029/2303-9698-2023-11-3-38-43
- Du C., Liu W.J., Yang J., Zhao S.S. et al. The role of branched-chain amino acids and branched-chain α -keto acid dehydrogenase kinase in metabolic disorders. *Front. Nutr.* 2022;9:932670. DOI: 10.3389/fnut.2022.932670
- Nurtazina A., Voitsekhovskiy I., Kanapiyanov B., Toishimanov M. et al. Associations of amino acids with the risk of prediabetes: a case-control study from Kazakhstan. *J. Pers. Med.* 2024;14(10):1067. DOI: 10.3390/jpm14101067
- Lu W., Hu C. Molecular biomarkers for gestational diabetes mellitus and postpartum diabetes. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2022;135(16):1940–51. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002160
- López-Hernández Y., Herrera-Van Oostdam A.M., Toro-Ortiz J.C., López J.A. et al. Urinary metabolites altered during the third trimester in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus: relationship with potential upcoming metabolic disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(5):1186. DOI: 10.3390/ijms20051186
- Wang X., Zhang Y., Zheng W., Wang J. et al. Dynamic changes and early predictive value of branched-chain amino acids in gestational diabetes mellitus during pregnancy. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:1000296. DOI: 10.3389/fendo.2022.1000296
- Molfini A., Logorelli F., Muscaritoli M. Metabolic effects of glutamine on insulin sensitivity. *Nutritional Therapy & Metabolism.* 2010;28(1):7–11. DOI: 10.1016/j.nut.2010.05.001
- Han F., Xu C., Hangfu X., Liu Y. et al. Circulating glutamine/glutamate ratio is closely associated with type 2 diabetes and its associated complications. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2024;15:1422674. DOI: 10.3389/fendo.2024.1422674

Поступила / Received: 11.03.2025

Принята к публикации / Accepted: 20.03.2024