

*На правах рукописи*

**ЗЕНКИНА ЗОЯ ВЯЧЕСЛАВОВНА**

**КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ  
ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ ПРИ  
ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ**

**14.01.01 – Акушерство и гинекология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Иваново  
2017 г.**

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук  
доктор биологических наук

**Ермолова Наталья Викторовна**  
**Друккер Нина Александровна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор,  
федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии  
им. Академика В.И. Кулакова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
главный научный сотрудник

**Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна**

доктор медицинских наук, профессор,  
государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего профессионального образования  
«Казанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
кафедра акушерства и гинекологии №2,  
заведующий кафедрой

**Фаткуллин Ильдар Фаридович**

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
профессионального образования "Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, г. Москва.

Защита диссертации состоится «\_\_»\_\_\_\_\_ 2017 г. в \_\_\_\_ часов на заседании  
диссертационного совета Д 208.028.01 при Федеральном государственном  
бюджетном учреждении "Ивановский научно-исследовательский  
институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, Россия, г. Иваново, ул.  
Победы, 20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ "Ив НИИ М и Д имени  
В.Н. Городкова" Минздрава России, сайт: <http://www.niimid.ru>.

Автореферат разослан «\_\_»\_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Панова Ирина Александровна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

На протяжении многих лет преждевременные роды (ПР) остаются актуальной и нерешенной проблемой акушерства [Г.М. Савельева и соавт., 2012; И.Ф. Фаткуллин, 2014; I.A. Buhimschi et al., 2011]. В 70% случаев перинатальная смертность и количество ПР соотносятся по принципу прямой связи [В.Е. Радзинский, 2011]. По классификации ВОЗ роды в сроки от 28 до 33 недель 6 дней относят к ранним ПР (РПР), а от 34 до 36 недель 6 дней - к преждевременным [World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research, Department of Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health, Geneva, 2012; 2015]. Несмотря на усовершенствование методов диагностики и лечения, частота данной патологии остаётся на прежнем уровне и составляет в развитых странах 5- 7% [З.С. Ходжаева, 2013], в мире колеблется от 6 до 11% от числа всех родов [Е.А.Девятова, 2014].

Однако, только 20% женщин с подозрением на ПР действительно рожают раньше положенного срока, большинству женщин с тянущими болями внизу живота и сомнительными объективными данными госпитализация с применением стероидной и токолитической терапии не нужна [А.А. Балущкина, 2010; И.Ф. Фаткуллин, 2012; R. Goldenberg, 2002]. Чаще всего под диагнозом угрожающих ПР скрывается экстрагенитальная патология беременной и «перестраховка» врача приемного покоя [О.Р.Баев, 2012].

В прогнозе ПР имеют значение как определение длины шейки матки при трансвагинальном УЗИ [Р.И. Шалина, З.С.Ходжаева, 2015], так и положительный фибронектиновый тест, определение фосфорилированного протеина -1, связывающего инсулиноподобный фактор роста в цервикальной слизи [И.Ф. Фаткуллин, 2012]. Кардио-токографический метод с регистрацией контрактильной активности матки может давать ложно положительные результаты в 10-20% случаев [А.А. Кузнецов, 2009; К. Maeda, 2004]. В связи с этим возникла необходимость подтвердить лабораторным методом наличие контрактильной активности матки или ее отсутствие.

### Степень разработанности темы исследования

Контрактильная активность матки обусловлена спецификой клеточно-молекулярных изменений метаболизма, которые наиболее выражены в околоплодных водах при ПР [В. И. Орлов, 2010; Т.Н. Погорелова и соавт., 2012; R. Romero et al., 2015]. Поэтому в современном акушерстве проводятся сопоставляющие исследования амниотической жидкости и сыворотки крови беременных и рожениц, с целью поиска специфических маркеров, запускающих контрактильную активность матки.

Изучение в околоплодных водах ангиогенных факторов имеет большую диагностическую ценность. В наибольшем количестве в амниотической жидкости

представлен сосудистоэндотелиальный фактор роста А (СЭФР А), который обладает индукцией ангиогенеза и является маркером гипоксии [В.О. Гунько, 2013]. По данным результатов исследований И.И. Крукиер, Т.Н. Погореловой (2010), уровень СЭФР А при ПР в околоплодных водах повышен в 2 раза по сравнению с родами в срок.

Уделяется большое внимание влиянию инфекционного фактора, являющегося в 40% случаях причиной развития ПР [А. Маayan-Metzger et al., 2011; R. Romero et al., 2015]. При наличии урогенитальной инфекции, в околоплодных водах и плаценте происходит активация синтеза группы провоспалительных цитокинов, к которым относится и фактор некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ) [О.В. Макаров и соавт., 2010; М.К. Меджидова и соавт., 2016; К.М. Adams Waldorf et al., 2011]. R. Romero и соавт. (2014) показали, что увеличение уровня цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) в амниотической жидкости прямо пропорционально риску развития ПР инфекционного генеза.

Одним из ключевых факторов, имеющих значение в развитии ПР, является транскрипционный ядерный фактор (NF- $\kappa$ B), модулирующий экспрессию более чем 200 генов, вовлеченных в процессы стимуляции выработки провоспалительных цитокинов, процессы ангиогенеза, дифференцировки, пролиферации, апоптоза [И.П.Кайдашев, 2013]. Исследования данного транскрипционного фактора, применительно к акушерской патологии, сравнительно новы и противоречивы [В.О.Гунько, 2013]. Не меньший интерес вызывает изучение в околоплодной жидкости аннексина V. Этот кальций-зависимый белок, располагающийся на мембранах эндотелиоцитов и связывающийся с анионными фосфолипидами, регулирует активность фосфолипазы A<sub>2</sub> [С.В. Лапин, 2010; К. Conrad, 2011]. Однако, роль этого белка в инициации контрактильной активности матки мало изучена и до конца не определена [В.М. Говорун и соавт., 2011]. В работах F. Namba (2012), X. Jia (2014) отмечено, что уровень аннексина-A<sub>2</sub> в околоплодных водах при ПР с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) значительно повышен. Среди молекулярных соединений, обнаруженных в амниотической жидкости, ключевое значение играет оксид азота, влияющий, на интенсивность каскада арахидоновой кислоты и синтез простагландинов плодными оболочками [S. Kiechl et al., 2012]. В околоплодных водах эти процессы находятся в зависимости от активности нитрооксидсинтазы (NO-синтазы) [А.А. Никашина и соавт., 2013]. И.И.Крукиер (2010) обнаружила в околоплодных водах при ПР снижение продукции метаболитов NO на 60%, активности NO-синтазы – на 37%.

Проанализированная информация свидетельствует о том, что нет полной определённости и чётких представлений о роли биорегуляторов в активации сократительной активности миометрия. Отсутствуют сравнительные исследования амниотической жидкости и сыворотки крови рожениц при ПР в зависимости от срока

гестации, позволяющие уточнить некоторые звенья их патогенеза.

Все это обусловило исследование в околоплодных водах и сыворотке крови рожениц с РПП и ПР клеточных биорегуляторов контрактильной активности матки для выявления новых молекулярных аспектов развития регулярной родовой деятельности.

**Цель исследования:** оптимизация критериев диагностики ранних и преждевременных родов с учетом взаимосвязи между содержанием биорегуляторов сократительной деятельности матки околоплодных вод и сыворотки крови.

**Задачи исследования:**

1. Изучить клинические аспекты течения беременности при ранних преждевременных и преждевременных родах.
2. Определить в околоплодных водах и сыворотке крови регуляторные компоненты (кахектин, аннексин, СЭФР А, ФЛА<sub>2</sub>, NF-κB, NO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NO-синтаза) сократительной активности матки при ранних преждевременных родах.
3. Установить значение показателей регуляторных компонентов сократительной активности матки (кахектин, аннексин, СЭФР А, ФЛА<sub>2</sub>, NF-κB, NO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NO-синтаза) в околоплодных водах и сыворотке крови при преждевременных родах.
4. Выявить объективные диагностические критерии регуляторных компонентов сократительной активности матки при ранних и преждевременных родах на основании корреляционного, ROC-анализов и метода «Дерева решений».

**Научная новизна работы**

Впервые выявлены специфические изменения продукции взаимозависимых биорегуляторов в околоплодных водах при ранних преждевременных родах, заключающиеся в наличии двух метаболических путей, обуславливающих преждевременную контрактильную активность матки: изменение контроля аннексином фосфолипазы А<sub>2</sub>, нарушение баланса кахектина и оксида азота. При преждевременных родах в околоплодных водах имеет место только один путь - отклонения в балансе кахектина, оксида азота и повышение активности фосфолипазы А<sub>2</sub> на фоне более выраженной гипоксии.

Впервые оценены диагностические возможности показателей биорегуляторов сократительной активности матки. В качестве информативного показателя ранних преждевременных родов предложен новый маркер - активность субъединицы p65 ядерного фактора NF-κB в сыворотке крови женщин. Разработан диагностический критерий преждевременных родов по уровню кахектина в сыворотке крови рожениц. В случае наличия отклонения от величины предложенного критерия для диагностики преждевременных родов дополнительным критерием служит активность фосфолипазы А<sub>2</sub>.

### **Теоретическое и практическое значение работы**

Расширены представления о молекулярных механизмах развития ранних преждевременных родов и преждевременных родов. Установлена зависимость субъединицы p65 ядерного фактора NF- $\kappa$ B в сыворотке крови (системный уровень) и активности ФЛА<sub>2</sub> в околоплодных водах (местный уровень) у женщин с ранними преждевременными родами, что позволяет диагностировать клинические признаки первого периода родов в сомнительных случаях и подтвердить лабораторным методом наличие контрактильной активности матки или ее отсутствие.

Определены диагностические возможности комплекса: кахектин, фосфолипаза А<sub>2</sub> в сыворотке крови рожениц со сроком гестации 34-36 недель 6 дней. Предложены диагностические параметры данных биорегуляторов для диагностики преждевременных родов.

Предложенные информативные биохимические комплексы аннексин, кахектин, оксид азота, фосфолипаза А<sub>2</sub> – при ранних преждевременных родах, и кахектин, оксид азота, фосфолипаза А<sub>2</sub> - при преждевременных родах, служат теоретическим основанием для коррекции метаболических процессов с целью предупреждения преждевременных родов.

В качестве информативного показателя ранних преждевременных родов предложен новый маркер - активность субъединицы p65 ядерного фактора NF- $\kappa$ B в сыворотке крови женщин. При его величине выше 18 единиц о.с./мг белка (основного субстрата на мг белка) диагностируют наступление ранних преждевременных родов. Разработан «Способ диагностики ранних преждевременных родов» (заявка № 2016126274 от 29.06.2016).

Разработан диагностический критерий преждевременных родов по уровню кахектина в сыворотке крови. При его величине выше 71,55 пг/мл диагностируют преждевременные роды. При значении уровня кахектина в интервале 59,1 – 71,55 пг/мл для диагностики преждевременных родов используют дополнительный критерий – активность фосфолипазы А<sub>2</sub>. При ее величине более 1157,6 пг/мл диагностируют преждевременные роды.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

С 2012 по 2014 гг. работа выполнялась на базе ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России. Было обследовано 134 женщины. Лабораторные исследования выполнялись в объединенной клинко-диагностической лаборатории ФГБУ РНИИАП (зав. лаб. д.б.н. Дударева М.В.), лабораториях отдела медикобиологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии (рук. отд. д.б.н., проф. Погорелова Т.Н.).

Критерием включения служили наличие 1 периода родов и срок гестации 28-40 недель. Критерии исключения: пациентки младше 18 лет, наличие у женщин сахарного диабета, заболеваний сердца с явлениями декомпенсации, наличие

многоплодной беременности, преэклампсии тяжелой степени, срок гестации менее 28 недель.

На основании срока родов были сформированы группы: I группа - 45 рожениц с ранними преждевременными родами (28-33 недели 6 дней), II группа - 42 роженицы – с преждевременными родами (34-36 недель 6 дней). Контрольную группу составили 47 рожениц со своевременными родами.

Материалом для исследования явились амниотическая жидкость и сыворотка крови, полученные у рожениц в первом периоде родов. Пациентки с ранними преждевременными родами и преждевременными родами находились в латентной или активной фазе раскрытия шейки матки. Роженицы контрольной группы со своевременными родами находились в активной фазе раскрытия шейки матки.

*Получение образцов амниотической жидкости.* Для исследования изучаемых биорегуляторов, околоплодные воды, взятые стерильным гибким мочевым катетером, заведенным за внутренний зев шейки матки (во избежание попадания в околоплодные воды цервикальной и вагинальной слизи) в 1-ом периоде родов отбирали в количестве 2 мл в сухую стерильную вакуумную пробирку и центрифугировали при 1500 оборотов в минуту в течение 10 минут. Отделившуюся амниотическую жидкость аликвотами по 200 мкл разливали в пробирки типа Эппендорф и хранили до проведения исследования в холодильнике при температуре  $-20^{\circ}$  С. При необходимости хранения сыворотки более 1 месяца пробирки помещали в холодильник при  $-80^{\circ}$  С. При экстренном оперативном родоразрешении получение образцов амниотической жидкости проводили в асептических условиях методом амниоцентеза инъекционной иглой в шприц объемом 2мл. Полученную жидкость переливали в сухую стерильную вакуумную пробирку.

Общеклиническое обследование проводилось в соответствии с действующим приказом: Приказ МЗ РФ от 12 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Всем роженицам проводилось ультразвуковое исследование фето-плацентарного комплекса с доплерометрическим исследованием кровотока. Определялся амниотический индекс, проводилась ультразвуковая плацентография. Исследование проводили при помощи ультразвуковых аппаратов с цветным доплеровским картированием, используя конвексный электронный датчик с диапазоном частот 3,5 – 6,5 МГц. Диагноз преждевременных родов уточнялся с помощью трансвагинального УЗИ с измерением длины шейки матки и дилатацией внутреннего зева трансвагинальным датчиком (5 МГц) (Aloka 1400, TOSHIBA (Eccocore) SSA-340A (Япония).

В процессе родов проводилось кардиотокографическое исследование на фетальных мониторах «Oxford» (Англия). У новорожденных проводилась оценка состояния по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минутах жизни, антропометрические

измерения. Перинатальная патология оценивалась с помощью выкопировки данных из истории новорожденных.

Проводили **определение уровня СЭФР А, кахектина, аннексина** методом твердофазного иммуноферментного анализа. Количественную оценку СЭФР А, кахектина, аннексина проводили с использованием тест-систем фирмы Beckman Coulter (США), ДРГ Интернешнл Инк. (США), Алкор Био (Россия).

**Определение активности р65 ядерного фактора NF-κB и активность фосфолипазы А<sub>2</sub>** проводили иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы eBioscience (Австрия), BCM Diagnostics (США).

**Эндогенное содержание метаболитов оксида азота (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>)** определяли колориметрическим методом.

**Активность NO синтазы** измеряли по повышению уровня оксида азота (NO), адекватное количеству его метаболитов, при синтезе из L-аргинина в присутствии NADPH [J.L. Di Julio, N.M. Gude, 1995].

#### **Математические методы анализа данных**

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью лицензионных пакетов прикладных программ Statistica версии 12.5 и EXCEL 2010, SPSS 24.0, MedCalc 15.8, Deductor Studio Academic 5.3.088. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка медианы, с определением 25 % и 75 % перцентилей. Для сравнения межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок и медианный критерий, критерий хи-квадрат Пирсона. Уровень значимости  $p < 0,05$  расценивался как статистически значимый, при этом:  $p_1$  - величина статистической значимости данных I группы по сравнению с данными группы контроля,  $p_2$  – данных II группы по сравнению с данными группы контроля,  $p_3$  - данных I группы по сравнению с данными II группы.

Корреляционный анализ проводился с использованием метода Спирмена, рассчитывался коэффициент ранговой корреляции (r) и вычислялась его средняя ошибка. Расчет относительного риска различных факторов проводился с определением 95%-го доверительного интервала.

Для оценки диагностической значимости исследуемых показателей применялся ROC-анализ и метод «Дерева решений».

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. При ранних преждевременных родах в околоплодных водах имеет место модификация двух различных путей сократительной активности матки, обусловленных взаимодействием молекулярно-клеточных биорегуляторов, заключающихся в изменении контроля аннексином фосфолипазы А<sub>2</sub>, и соотношений содержания кахектина и оксида азота.

2. Диагностика ранних преждевременных родов может осуществляться на



основании выявленной зависимости между активностью p65 NF-kB в сыворотке крови и активностью ФЛА<sub>2</sub> в околоплодных водах. Показатель активности p65 NF-kB является диагностическим критерием наступления ранних преждевременных родов.

3. Ведущим фактором развития контрактальной активности матки при преждевременных родах является нарушение соотношения провоспалительного цитокина кахектина и оксида азота, повышение активности ФЛА<sub>2</sub> в околоплодных водах.

4. При преждевременных родах в сыворотке крови женщин значительно увеличен уровень кахектина, свидетельствующий о наличии более выраженного воспалительного процесса. Сочетание показателей в сыворотке крови кахектина и ФЛА<sub>2</sub> служат диагностическим критерием преждевременных родов.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Основные положения работы доложены на ученом совете и проблемной комиссии ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздрава России, представлены и обсуждены на научных форумах: XI Всемирный конгресс по перинатальной медицине «Глобальные изменения в заботе о здоровье матери и ребенка: применение на практике достижений доказательной медицины для улучшения качества оказываемой помощи» (г. Москва, 2013 г.), II Всероссийский междисциплинарный образовательный конгресс «Осложненная беременность и преждевременные роды: от науки к практике» (г. Москва, 2013 г.), XV Всероссийский научный форум «Мать и дитя» (г. Москва, 2014г.). XVI Всероссийский научный форум «Мать и дитя» (г. Москва, 2015г.). Положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на VIII общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии- 2015» (г. Сочи, 2015г.).

Родоразрешение пациенток с РПР и ПР, клинические исследования, анализ и интерпретация данных проведены автором самостоятельно. Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу родильных отделений МБУЗ «Родильный дом №5 г. Ростова-на-Дону», МБУЗ «Городская больница №1 им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону», родильного отделения и отделения патологии беременных, в учебном процессе симуляционно-аттестационного центра и учебного центра подготовки кадров высшей квалификации ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздрава России.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 6 - в изданиях, включенных в перечень, рекомендованных ВАК РФ.

### **Структура и объем работы**

Диссертация написана в традиционной форме. Состоит из введения, глав

собственных исследований, заключения, списка литературы, приложений.

Работа представлена на 176 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 23 рисунками, содержит 35 таблиц, 15 приложений. Библиографический указатель включает 318 источников, из них 147 работ на русском и 171 на иностранных языках.

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Результаты исследований и их обсуждение.

Возрастной диапазон обследованных женщин колебался от 19 до 42 лет. Средний возраст рожениц I группы был выше среднего возраста женщин контрольной группы за счет преобладания пациенток старше 30 лет ( $p_1=0,019$ ). Отличительной особенностью рожениц I группы было преобладание пациенток старше 40 лет по сравнению с пациентками II группы ( $p_3=0,026$ ).

Заболевания мочевыделительной системы встречались у женщин I ( $p_1=0,001$ ) и II групп ( $p_2=0,001$ ) и повышали риск развития ранних преждевременных и преждевременных родов в 2 раза (95% ДИ 1,397- 2,951, 95% ДИ 1,371- 3,009 соответственно). Наши данные совпадают с результатами других исследований, в которых указывается значение патологии мочевыводящих путей в развитии ПР [Г.М.Савельева, Р.И. Шалина и соавт., 2010; В.Н. Серов, О.И. Сухорукова, 2014].

Анализ фона наступления беременности выявил, что у женщин I и II групп по сравнению с контрольной группой, достоверно чаще использовалось экстракорпоральное оплодотворение. Данный факт повышал риск развития РПР в 2,22 раза (95% ДИ 1,626-3,037), а ПР в 1,8 раза (95% ДИ 1,101-2,995). Выявленные данные согласуются с зарубежными результатами современных исследований в акушерстве [G. C. Di Renzo, 2011; R. Romero, 2014]. Оценивая акушерский статус, установлено, что статистическую значимость имеет только наличие ПР в анамнезе у пациенток I ( $p_1=0,019$ ), и II групп ( $p_2=0,004$ ). Данный анамнестический факт повышал риск развития РПР в 1,74 раза (95% ДИ 1,062-2,851), а ПР в 2 раза (95% ДИ 1,356-2,975).

В ходе исследования было выявлено, что дисбиоз цервикального канала, кольпит, ИППП, эндоцервицит встречались у беременных I и II групп чаще, чем у пациенток в группе контроля ( $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,05$  для всех соответственно). При подсчете относительных факторов риска, выявлено, что эти заболевания явились факторами риска развития ранних преждевременных и преждевременных родов: эндоцервицит ( I гр- ОР 3,7 95% ДИ 2,238-5,984; II гр- ОР 2,8 95% ДИ 1,811-4,201), дисбиоз ( I гр- ОР 2,8 95% ДИ 1,808- 4,396 ; II гр- ОР 2,6 95% ДИ 1,690-4,061), кольпит ( I гр- ОР 2 95% ДИ 1,397- 2,951; II гр- ОР 2 95% ДИ 1,371- 3,009), ИППП ( I гр- ОР 2,1 95% ДИ 1,504- 2,988; II гр- ОР 1,8 раз 95% ДИ 1,227- 2,719). Обнаруженные нами данные согласуются с данными литературы и результатами других исследований, где указывается, что в современном акушерстве одним из

основных факторов развития ПР считается отягощенный инфекционный статус беременных [М.К.Меджидова, 2016].

Анализируя структуру осложнений гестации у пациенток, выявлено, что у женщин I и II групп по сравнению с группой контроля ( $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,05$  для всех соответственно) чаще встречались: угроза прерывания беременности (I гр. ОР 3,13 95% ДИ 1,866-5,263; II гр. ОР 2,0 95% ДИ 1,337-3,155), умеренная преэклампсия (I гр. ОР 2,7 95% ДИ 1,920-3,686; II гр. ОР 1,9 95% ДИ 1,245 - 2,966), многоводие (I гр. ОР 2,16 95% ДИ 1,577-2,974; II гр. ОР 2,155 95% ДИ 1,521-3,055), фетоплацентарная недостаточность (I гр. ОР 5,1 95% ДИ 2,997-5,263; II гр. ОР 2,8 95% ДИ 1,980-3,942), тазовое предлежание плода (I гр. ОР 1,986 95% ДИ 1,392- 2,836; II гр. ОР 2,008 95% ДИ 1,356-2,975). Сравнивая структуру осложнений течения гестации у пациенток I и II групп, можно отметить, что частота развития умеренной преэклампсии у женщин I группы встречается в 3 раза чаще ( $p_3=0,000$ ), а ФПН – в 2 раза чаще ( $p_3=0,001$ ). Анемия беременных и задержка роста плода встречались почти в 2 раза чаще у женщин II группы ( $p_3=0,04$ ,  $p_3=0,0025$  соответственно) и явились дополнительными факторами риска преждевременных родов: (ОР 2,1 95% ДИ 1,445-3,007), (ОР 2,1 95% ДИ 1,445-3,007 соответственно).

Анализ осложнений во время родов у пациенток показал, что ПРПО встречается только у женщин I и II групп ( $p_1 = p_2 = 0,000$ ). У рожениц II группы ПРПО наблюдался чаще на 19,36% ( $p_3=0,021$ ). Длительный безводный период отмечен только у рожениц I и II групп ( $p_1=0,037$ ,  $p_2=0,015$ ). По данным патоморфологического, гистологического исследования воспалительные изменения в плаценте встречались только у пациенток I и II групп ( $p_1=0,019$ ,  $p_2=0,011$ ). Для женщин I группы с ПРПО характерно наличие латентного периода в 6 и более часов ( $p_1=0,037$ ), а для пациенток II группы - менее 6 часов ( $p_2=0,028$ ). Такое осложнение родов, как отслойка плаценты, статистически значимой оказалась только для женщин I группы ( $p_1=0,011$ ). Острый дистресс плода в 4 раза чаще встречался у пациенток I группы, чем у женщин II группы ( $p_3=0,013$ ).

Родоразрешение женщин контрольной группы проходило через естественные родовые пути. Экстренное оперативное родоразрешение пациенток I группы составило 33,33%, а II группы – 40,48%. Причинами оперативного родоразрешения у пациенток I и II групп явились острый дистресс плода ( $p_1=0,000$ ,  $p_2=0,031$ ), у женщин I группы - отслойка плаценты ( $p_1=0,011$ ), у женщин II группы причиной оперативного родоразрешения в 7 раз чаще было наличие рубца на матке ( $p_3=0,004$ ). При подсчете относительных факторов риска выявлено, что наличие рубца на матке у пациенток II группы повышает риск развития ПР в 2 раза (95% ДИ 1,356- 2,975).

Тяжесть осложнений, связанных с недоношенностью, обратно пропорциональна гестационному сроку ПР [Р.И.Шалина, З.С.Ходжаева, 2015]. Наиболее неблагоприятные исходы для новорожденных отмечены в I группе женщин

с РПР. Для них характерно наличие РДС синдрома - 53,33% ( $p_1=0,000$ ), церебральной ишемией I-II степени- 37,78% ( $p_1=0,000$ ). Новорожденные пациенток II клинической группы, страдали неонатальной желтухой и церебральной ишемией I-II степени в одинаковом процентном соотношении - 19,05% ( $p_2=0,002$ ,  $p_2=0,002$  соответственно). Количество новорожденных, имевших церебральную ишемию I-II степени, у пациенток I клинической группы, статистически значимо превышало в 2,1 раза ( $p_3=0,000$ ) количество таковых новорожденных у женщин во II группе. Тяжелое состояние новорожденных пациенток I группы ( $p_1=0,000$ ) послужило причиной для перевода последних в детское реанимационное отделение. В раннем неонатальном периоде у двух детей пациенток I группы имел место порок сердца, а у двух других - геморрагический синдром на фоне экстремально низкой массы тела и РДС, что явилось причиной смерти.

Для выявления новых молекулярных аспектов развития регулярной родовой деятельности проведено исследование в околоплодных водах и сыворотке крови рожениц с РПР и ПР клеточных биорегуляторов контрактильной активности матки.

При изучении эндотелиальных биорегуляторов у женщин I группы с РПР (28-33 недели 6 дней) и II группы с ПР (34-36 недель 6 дней) как в околоплодных водах, так и в сыворотке крови отмечались идентичные изменения (таблица 1).

Таблица 1

**Содержание эндотелиальных факторов в околоплодных водах и в сыворотке крови у женщин с ранними преждевременными (28-33 недели 6 дней), преждевременными (34-36 недель 6 дней) и своевременными родами.**

Среда	Показатель	Ранние преждевременные роды 28-33 <sup>6</sup> нед. (n=45)	$p_1$	Преждевременные роды 34-36 <sup>6</sup> нед (n=42)	$p_2$	$p_3$	Своевременные роды 37-40 нед (n=47)
Околоплодные воды	СЭФР А (пкг/мл)	2,6±0,1	0,005	11,1±0,4	0,00001	0,000	0,9±0,1
	NO <sub>x</sub> (пкг/мл)	9,5±0,2	0,013	11,0±0,2	0,015953	0,000	13,2±0,4
	NO-синтаза (мкмоль/л)	5,9±0,2	0,0001	6,0±0,2	0,000014	1,00	11,2±0,3
Сыворотка крови	СЭФР А (пкг/мл)	17,0±0,8	0,005	33,0±1,1	0,0001	0,000	9,7±0,3
	NO <sub>x</sub> (пкг/мл)	22,2±0,5	0,01	20,2±1,8	0,01	0,000	30,5±1,4
	NO-синтаза (мкмоль/л)	29,5±1,3	0,0001	17,2±1,8	0,01	0,000	44,1 ±1,4

Примечание:  $p_1$  - величина статистической значимости в критерии Краскела - Уоллиса исследованных данных I группы по сравнению с данными группы контроля,  $p_2$  - величина статистической значимости в критерии Краскела - Уоллиса исследованных данных II группы по сравнению с данными группы контроля,  $p_3$  - величина статистической значимости в критерии Краскела - Уоллиса исследованных данных I группы по сравнению с данными II группы.

Уровень сосудисто-эндотелиального фактора роста А был повышен в околоплодных водах у женщин с РПР в 3 раза ( $p_1 = 0,005$ ), а у женщин с ПР родами в 12 раз ( $p_2=0,00001$ ), в сыворотке крови отмечалось повышение сосудисто-эндотелиального фактора роста А у женщин с РПР в 1,8 раза, ( $p_1=0,005$ ), а у женщин с ПР в 3,4 раза ( $p_2=0,0001$ ) по отношению данным группы контроля. При сопоставлении уровня СЭФР А в околоплодных водах и сыворотке крови у пациенток I и II групп отмечаются однонаправленные изменения: в околоплодных водах уровень СЭФР А при ПР в 4,3 раза, а в сыворотке крови в 1,9 раза выше, чем при РПР ( $p_3=0,000$ ,  $p_3=0,000$  соответственно).

На фоне повышения уровня сосудисто-эндотелиального фактора роста А в околоплодных водах и сыворотке крови женщин I и II клинических групп отмечалось снижение активности NO-синтазы. В околоплодных водах у рожениц I и II групп активность NO-синтазы была снижена в 1,9 раза ( $p_1=0,0001$ ,  $p_2=0,000014$ ) по сравнению с данными группы контроля. В сыворотке крови у рожениц I группы активность NO-синтазы была снижена в 1,5 раза ( $p_1=0,0001$ ), а у рожениц II группы в 2,6 раза ( $p_2 =0,01$ ) по отношению к данным группы контроля. Активность NO<sub>s</sub> в сыворотке крови рожениц при ПР в 1,7 раза ниже, чем при РПР ( $p_3=0,000$ ).

При исследовании уровня оксида азота в околоплодных водах и сыворотке крови рожениц I и II групп отмечалось его снижение по отношению к данным группы контроля. У женщин I группы и в сыворотке крови, и в околоплодных водах уровень оксида азота был снижен в 1,4 раза ( $p_1 =0,01$ ,  $p_1 =0,013$  соответственно) по сравнению с данными группы контроля. У рожениц II группы уровень оксида азота в околоплодных водах снижен в 1,2 раза ( $p_2 =0,01$ ), а в сыворотке крови - в 1,5 раз ( $p_2=0,01$ ). При сопоставлении уровня NO<sub>x</sub> у женщин I и II групп выявлено, что уровень NO<sub>x</sub> в околоплодных водах в 1,2 раза выше, а в сыворотке крови - в 1,1 раза ниже у пациенток с ПР ( $p_3 =0,000$ ,  $p_3 =0,000$  соответственно).

Исследованные клеточные биорегуляторы контрактильной активности матки представлены в таблице 2.

**Содержание клеточных биорегуляторов в околоплодных водах и в сыворотке крови у женщин с ранними преждевременными (28-33 недели 6 дней), преждевременными (34-36 недель 6 дней) и своевременными родами.**

Среда	Показатель	Ранние преждевременные роды 28-33 <sup>6</sup> нед. (n=45)	p <sub>1</sub>	Преждевременные роды 34-36 <sup>6</sup> нед (n=42)	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>	Своевременные роды 37-40 нед (n=47)
Околоплодные воды	Кахектин (пг/мл)	87,9±1,8	0,00001	75,2±3,5	0,02	0,000	60,7±1,7
	Аннексин (пг/мл)	0,517±0,072	0,0005	0,365±0,054	0,2	0,001	0,245±0,065
	Фосфолипаза А <sub>2</sub> (пг/мл)	7973,0±526,0	0,0002	8940,0±373,0	0,0002	1,00	3867,0±373,0
	p65 ядерного фактора NF-kB (о.с./мг белка)	52,5±8,3	0,99	37,1±6,0	0,04	0,003	58,0±6,5
Сыворотка крови	Кахектин (пг/мл)	38,6±1,5	0,01	78,5±1,7	0,004	0,000	52,7±1,4
	Аннексин(пг/мл)	0,743±0,036	0,8	0,587±0,095	0,5	1,00	0,641±0,061
	Фосфолипаза А <sub>2</sub> (пг/мл)	1790,0±173,0	0,13	2192,0±111	0,0009	0,002	1158,0±194,0
	p65 ядерного фактора NF-kB (о.е./мг белка)	15,4±2,8	0,01	6,3±1,6	0,03	0,000	11,7±0,9

Примечание: p<sub>1</sub> - величина статистической значимости в критерии Краскела - Уоллиса исследованных данных I группы по сравнению с данными группы контроля, p<sub>2</sub> - величина статистической значимости в критерии Краскела - Уоллиса исследованных данных II группы по сравнению с данными группы контроля, p<sub>3</sub> - величина статистической значимости в критерии Краскела - Уоллиса исследованных данных I группы по сравнению с данными II группы.

При изучении содержания клеточных биорегуляторов сократительной деятельности матки в околоплодных водах у женщин с РПР выявлено, что уровень аннексина был в 2,1 раза выше контрольных данных (p<sub>1</sub>=0,0005), а уровень кахектина – в 1,4 раза (p<sub>1</sub>=0,00001). Уровень аннексина в околоплодных водах выше 1,4 раза, а уровень кахектина в 1,2 раза у женщин с РПР, чем у пациенток с ПР (p<sub>3</sub>=0,001, p<sub>3</sub>=0,000 соответственно). При этом обнаружена высокая активность ФЛА<sub>2</sub>, превышающая в 2 раза значения при своевременных родах (p<sub>1</sub>=0,0002). Соответствие активности p65 NF-kB в околоплодных водах значениям контрольной группы, очевидно, результат присоединения к нему белка IκB, нейтрализующего его активность [B.Zingarelli, 2005; E.T. Wong, 2009]. При сопоставлении активности p65 NF-kB у женщин I и II групп выявлено, что активность p65 NF-kB при РПР в 1,4 раза выше, чем при ПР (p<sub>3</sub>=0,003).

Можно полагать, что высокая активность ФЛА<sub>2</sub> обуславливает РПР, так как увеличивается доступность фосфолипидных субстратов клеточных мембран для данного фермента, в результате чего активируется каскад арахидоновой кислоты, приводящий к синтезу простагландинов, а, следовательно, к усилению сократительной деятельности матки [Ф. Рибони, 2013].

Можно предположить, что наряду с формированием метаболических реакций, способствующих повышению активности ФЛА<sub>2</sub>, развивается другой путь нарушений, обуславливающий контрактильную активность матки. Повышенное содержание кахектина увеличивает уровень внутриклеточного кальция за счёт рецептор-управляемых каналов [В.В. Ковалёв и соавт., 2010]. При этом выход ионов (Ca<sup>2+</sup>) из клеток миомерия снижен в результате падения уровня релаксанта NO, связанного со снижением активности кислородзависимого фермента NO-синтазы, обусловленное гипоксией [Е.В.Никитина и соавт., 2013]. Это важный метаболический эффект, так как скорость нарастания и падения концентрации ионов кальция (Ca<sup>2+</sup>) в клетках миомерия определяет темп их сокращения и расслабления [В.В. Ковалев и соавт., 2010; Е.В.Никитина и соавт., 2013].

Можно полагать, обнаруженный в околоплодных водах у женщин с РПР высокий уровень аннексина, контролирующей функцию ФЛА<sub>2</sub>, является результатом действия свободных радикалов в условиях данной патологии. Интенсификация свободно-радикальных процессов модифицирует активность ферментов, ускоряющих синтез простагландинов [O.Dundar et al., 2008]. Высокий уровень ионов кальция способствует фосфорилированию аннексина, состоящего в комплексе с ФЛА<sub>2</sub>, в результате чего высвобождается ФЛА<sub>2</sub> и повышается ее активность [S.L. Godwin, 2002] (рисунок 1).

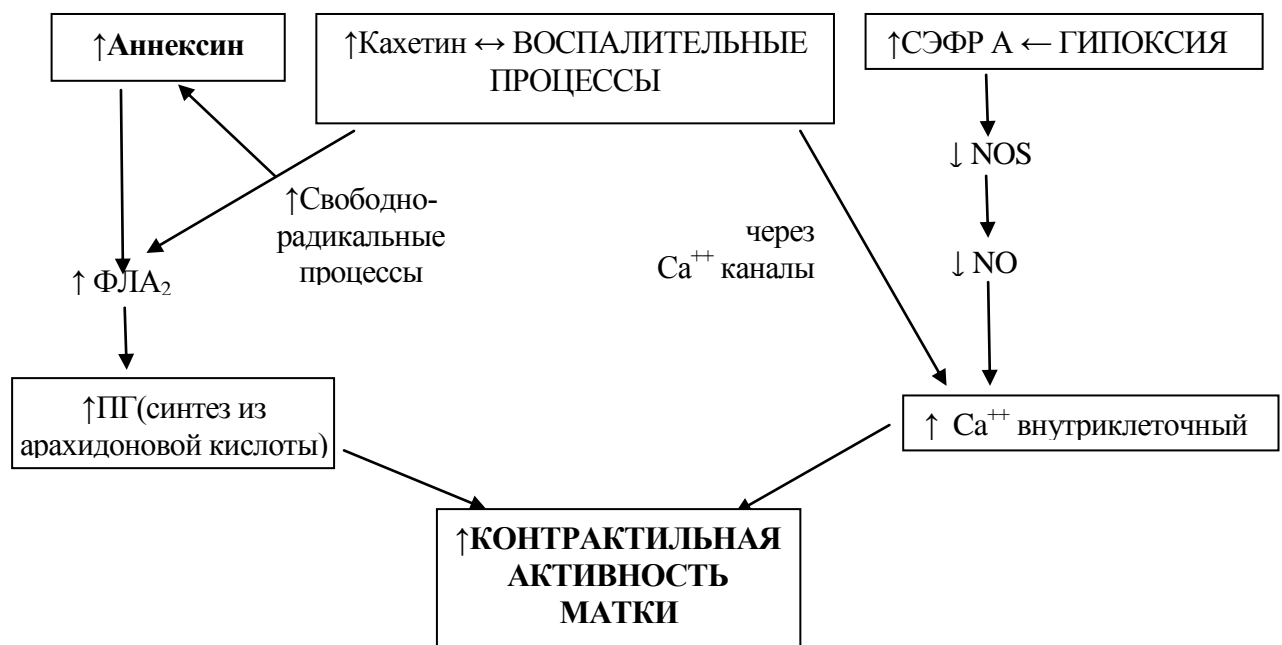


Рисунок 1 - Механизм развития ранних преждевременных родов (28-33 недели 6 дней).

При изучении клеточных биорегуляторов в сыворотке крови женщин с РПР выявлено, что уровень кахектина был снижен в 1,4 раза ( $p_1 = 0,01$ ), а активность р65 ядерного фактора NF-κB повышена в 1,3 раза ( $p_1 = 0,01$ ) относительно данных при своевременных родах. Уровень кахектина в сыворотке крови ниже в 2 раза, а

активность p65 NF-kB выше в 2,4 раза у женщин с РПР, чем у пациенток с ПР ( $p_3=0,000$ ,  $p_3=0,000$  соответственно). В тоже время показатели активности фосфолипазы  $A_2$  и содержания аннексина соответствовали таковым при своевременных родах. При сравнении активности ФЛА<sub>2</sub> в сыворотке крови у женщин I и II групп выявлено, что активность ФЛА<sub>2</sub> при ПР в 1,2 раза выше, чем при РПР (таблица 2).

Сопоставление полученных данных при РПР в сыворотке крови и в околоплодных водах показало, что повышение активности p65 NF-kB в сыворотке крови (системный уровень) коррелирует с увеличением активности фосфолипазы  $A_2$  в околоплодных водах (местный уровень) с высокой степенью тесноты связи ( $r = 0,86$ ). При проведении ROC-анализа на основании определения данного показателя (активность p65 NF-kB) был разработан «Способ диагностики ранних преждевременных родов» (заявка № 2016126274 от 29.06.2016). При величине активности p65 NF-kB выше 18 о.е./мг белка диагностируют наступление ранних преждевременных родов.

Результаты исследования выявили, что у женщин с ПР содержание кахектина в амниотической жидкости было выше в 1,2 раза по сравнению с группой контроля ( $p_2=0,02$ ), в то время как уровень аннексина соответствовал показателям, характерным для своевременных родов. При этом активность ФЛА<sub>2</sub> в этих условиях была выше в 2,3 раза ( $p_2=0,0002$ ), а активность p65 ядерного фактора NF-kB более чем в полтора раза ниже по сравнению с группой контроля ( $p_2=0,04$ ) (таблица 2).

Можно предположить, что развитие ПР в 34-36 недель 6 дней гестации, исходя из полученных результатов исследования, происходит на фоне изменения количественных показателей вышеуказанных биорегуляторов, участвующих в сократительной деятельности матки. Факт снижения активности субъединицы p65 ядерного фактора NF-kB, имеет особое значение в случае ПР. Падение его активности в околоплодных водах приводит к уменьшению синтеза NO-синтазы, и, как следствие, к уменьшению продукции оксида азота [И.П.Кайдашев, 2013].

Высокая активность ФЛА<sub>2</sub> в околоплодных водах, по-видимому, результат воспалительного процесса, подтверждением которого служит высокий уровень кахектина - мощного провоспалительного цитокина. Наличие воспалительного процесса сопровождается интенсификацией свободно – радикальных процессов, модифицирующих активность ферментов, ускоряющих синтез простагландинов. Таким образом, ведущим фактором в развитии контрактильной активности матки у женщин при ПР в 34-36 недель 6 дней является увеличение содержания кахектина и снижение продукции оксида азота, обуславливающие сокращение миометрия в результате их дисбаланса, приводящего к нарастанию внутриклеточного содержания ионов кальция ( $Ca^{2+}$ ) [В.В. Ковалев и соавт., 2010; Е.В.Никитина и соавт., 2013] (рисунок 2).



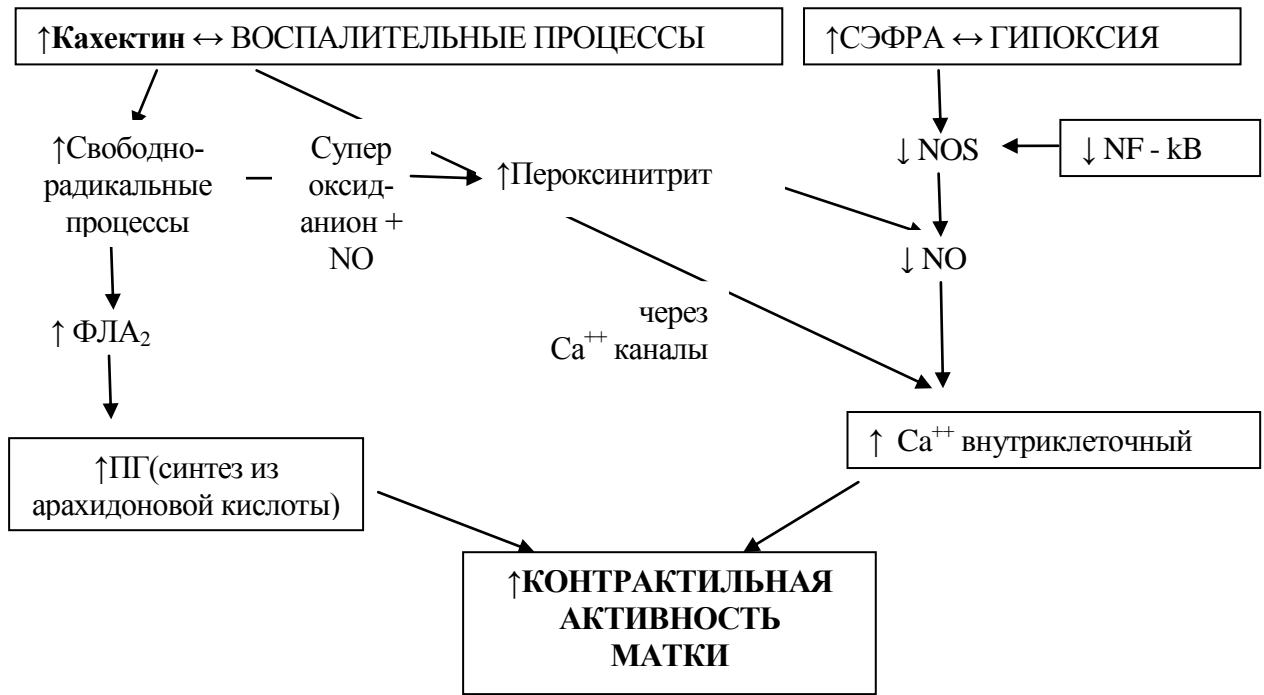


Рисунок 2 - Механизм развития преждевременных родов (34-36 недель 6 дней).

Факторы клеточной регуляции сократительной активности матки были изучены не только в околоплодных водах, но и в сыворотке крови женщин с ПР. При изучении этих факторов имело место значительное повышение активности ФЛА<sub>2</sub>, достигающее почти двукратного увеличения на фоне снижения активности р65 ядерного фактора NF-κB ( $p_2 < 0,0009$ ). Концентрация аннексина в этих условиях соответствовала величинам контрольной группы, а уровень кахектина повышен в 1,5 раза ( $p < 0,004$ ) (таблица 2).

Значительное увеличение уровня кахектина у данных женщин и отсутствие такового в сыворотке крови пациенток с РПР свидетельствует о наличии более выраженного воспалительного процесса у женщин с ПР [I.A. Vuhimschi et al., 2011; J. Miranda et al., 2014]. По результатам метода «Дерева решений» изучаемых параметров (кахектин, ФЛА<sub>2</sub>) в сыворотке крови выявлены диагностические критерии ПР. Содержание в сыворотке крови кахектина выше 71,55 пг/мл у женщин со сроком гестации 34-36 недель 6 дней служит диагностическим критерием преждевременных родов. При значении уровня кахектина в интервале 59,1 – 71,55 пг/мл для диагностики преждевременных родов используют дополнительный критерий – активность фосфолипазы А<sub>2</sub>. При ее величине более 1157,6 пг/мл диагностируют преждевременные роды.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что проведенная оценка биохимического профиля околоплодных вод и сыворотки крови пациенток со сроком гестации 28-33 недели 6 дней и 34-36 недель 6 дней имеет значение для диагностики ранних преждевременных и преждевременных родов.

**Выводы:**

1. Факторами риска ранних преждевременных и преждевременных родов являются: ЭКО (ОР 2,2 и 1,8), наличие ПР в анамнезе (ОР 1,74 и 2,2), эндоцервицит (ОР 3,7 и 2,8), кольпит (ОР 2,02 и 2), дисбиоз «С» (ОР 2,8 и 2,6), ИППП (ОР 2,12 и 1,8), заболевания мочевыделительной системы (хр.пиелонефрит, хр.цистит, бессимптомная бактериурия) (ОР 2 и 2,03), наличие угрозы прерывания беременности в процессе гестации (ОР 3,13 и 2), ФПН (ОР 5,1 и 2,8), умеренная преэклампсия (ОР 2,7 и 1,9), многоводие (ОР 2,16 и 2,155). Дополнительными факторами риска преждевременных родов являются рубец на матке (ОР 2), задержка роста плода (ОР 2,1), анемия беременных (ОР 2,1).

2. В околоплодных водах при ранних преждевременных родах изменения содержания биорегуляторов сократительной деятельности матки носили разнонаправленный характер: повышение содержания аннексина, кахектина, СЭФР А, активности фосфолипазы А<sub>2</sub>, снижение уровня оксида азота, активности NO-синтазы при сохранении нормальной активности субъединицы p65 NF-kB. Изменения в сыворотке крови характеризуются снижением содержания кахектина, падением активности NO-синтазы, уровня NO. Уровень аннексина и активность ФЛА<sub>2</sub> соответствовали значениям при своевременных родах. Уровень СЭФР А и активность p65 NF-kB были повышены.

3. При преждевременных родах в профиле биорегуляторов околоплодных вод имели место высокий уровень кахектина, СЭФР А, высокая активность ФЛА<sub>2</sub>. Наблюдалось снижение активности субъединицы p65 NF-kB, активности NO-синтазы и уровня NO. Уровень аннексина соответствовал значениям группы контроля. В сыворотке крови отмечалось повышение содержания кахектина, активности ФЛА<sub>2</sub> и уровня СЭФР А, снижение содержания NO, активности NO-синтазы, активности субъединицы p65 NF-kB. Уровень аннексина соответствовал значениям при своевременных родах.

4. Изменения эндотелиальных биорегуляторов в сыворотке крови при ранних и преждевременных родах имеют однонаправленный характер, заключающийся в высоком содержании СЭФР А и в снижении NO и активности NO-синтазы. Содержание кахектина носит разнонаправленный характер: сниженный при ранних преждевременных родах и повышенный уровень при преждевременных родах. При ранних преждевременных родах активность ФЛА<sub>2</sub> соответствует физиологическим показателям, тогда как при преждевременных родах достоверно увеличена. Активность субъединицы p65 NF-kB в сыворотке крови женщин с ранними преждевременными родами повышена, а с преждевременными родами – снижена.

5. Показатель активности субъединицы p65 ядерного фактора NF- kB в сыворотке крови, равный 18 о.е./мг белка и более является диагностическим критерием ранних преждевременных родов (статистически значимая очень сильная

корреляционная связь с активностью ФЛА<sub>2</sub> в околоплодных водах  $r=0,86$ . При ROC-анализе: AUC=0,686, чувствительность- 64,44%, специфичность 91,49%).

На основе показателей уровня кахектина и активности ФЛА<sub>2</sub> в сыворотке крови с помощью метода «Дерева решений» разработан диагностический критерий преждевременных родов. При его величине выше 71,55 пг/мл диагностируют преждевременные роды. При значении уровня кахектина в интервале 59,1 – 71,55 пг/мл для диагностики преждевременных родов используют дополнительный критерий – активность фосфолипазы А<sub>2</sub>. При ее величине более 1157,6 пг/мл диагностируют преждевременные роды.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В группу риска ранних преждевременных и преждевременных родов следует относить женщин с наличием ПР в анамнезе, наступления беременности с помощью ВРТ ЭКО, имеющих инфекционные заболевания цервико-вагинального тракта, мочевыделительной системы, с угрозой прерывания беременности в процессе гестации, ФПН, умеренной преэклампсией, многоводием. Дополнительным фактором риска преждевременных родов являются ЗРП, анемия беременных, рубец на матке.

2. С целью диагностики ранних преждевременных родов в сыворотке крови женщин со сроком гестации 28-33 недели 6 дней определяют активность субъединицы р65 ядерного фактора NF- κB и при ее величине больше 18 о.е./мг белка диагностируют наступление родов.

3. Содержание в сыворотке крови кахектина выше 71,55 пг/мл у женщин со сроком гестации 34-36 недель 6 дней служит диагностическим критерием преждевременных родов. При значении уровня кахектина в интервале 59,1 – 71,55 пг/мл для диагностики преждевременных родов используют дополнительный критерий – активность фосфолипазы А<sub>2</sub>. При ее величине более 1157,6 пг/мл диагностируют преждевременные роды.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Публикации в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ:**

1. Зенкина, З. В. Роль изменённой продукции внутриклеточных регуляторов в патогенезе преждевременных родов [Текст] / З.В. Зенкина, М.Г. Некрасова, В.А. Линде, Н.А. Друккер // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – №1. – С. 46-49.

2. Зенкина, З. В. Роль трансформирующего фактора роста бета в модификации внутриклеточных ангиогенных факторов при преждевременных родах / З.В. Зенкина, В.А. Линде, Н.А. Друккер, М.Г. Некрасова, В.А. Кулакова, Е.М. Александрова [Электронная версия] // Современные проблемы науки и образования – 2013. – №1. Режим доступа: [www.science-education.ru/](http://www.science-education.ru/) 107- 8423.

3. Зенкина, З. В. Участие провоспалительных цитокинов амниотической жидкости в регуляции уровня оксида азота при преждевременных родах [Текст] / Н.А. Друккер, В.А. Линде, З.В. Зенкина, В.В. Авруцкая, М.Г. Некрасова // Российский вестник акушера-гинеколога. – М. – 2013. – Т.13, №6. – С. 16-18.

4. Зенкина, З. В. «Стратегия выживания» плода в неблагоприятных условиях внутриутробного развития [Текст] / Н.А. Друккер, В.А. Линде, З.В. Зенкина, Е.О.Шкотова, О.А. Дурницина, А.А. Григорянц // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 2(часть 23). – С. 5104-5108.

5. Зенкина, З. В. Провоспалительные цитокины и оксида азота амниотической жидкости и их роль в патогенезе преждевременных родов [Текст] / Н.А. Друккер, В.А. Линде, З.В. Зенкина, М.Г. Некрасова // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т.9(18), №1. – С. 66-67.

6. Зенкина, З. В. Современные аспекты метаболомных нарушений в околоплодных водах при ранних преждевременных родах [Текст] / Н.А. Друккер, В.А. Линде, З.В. Зенкина, М.Г. Некрасова, Е.О. Шкотова, В.А. Кулакова, Ю.В. Ганиковская // Известия вузов. Северо - Кавказский регион. – 2015. – № 2. – С. 94-98.

**Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций и тезисы докладов:**

1. Зенкина, З. В. Дисбаланс продукции регуляторных полипептидов и провоспалительных цитокинов при преждевременных родах [Текст] / З.В. Зенкина, В.А. Линде, Н.А. Друккер, Н.Г. Некрасова // Материалы II Всероссийского Междисциплинарного образовательного конгресса «Осложненная беременность и преждевременные роды: от науки к практике». – Москва, 4-7 июня 2013. – М. – 2013. – С. 57-58.

2. Zenkina, Z. Description of changes in metabolic correlation between regulatory polypeptides of the amniotic fluid – A new approach to pathogenesis of preterm delivery [Text] / V.A. Linde, N.A. Drukker, Z.V. Zenkina, M.G. Nekrasova, E.O. Shkotova // International Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2014. – P.98.-EP7.14.

3. Зенкина, З. В. Дисбаланс биологически активных веществ околоплодных вод и его значение в патогенезе поздних преждевременных родов [Text] / З.В. Зенкина, В.А. Линде, Н.А. Друккер, М.Г. Некрасова, Е.О. Шкотова, Ю.В. Ганиковская // Материалы XV Всероссийского научного форума «Мать и Дитя» Москва, 23-26 сентября. – М. – 2014. – С. 61-62.

4. Зенкина, З. В. Метаболическая роль ядерного фактора NF-κB при преждевременных родах [Текст] / В.А. Линде, Н.А. Друккер, Е.О. Шкотова, О.А. Дурницына, А.А. Григорянц // Материалы XVI Всероссийского научного форума «Мать и Дитя» Москва, 22-25 сентября. – М. – 2015. – С. 72-73.

5. Zenkina, Z. Metabolic options for realization of the «Strategy of survival» by fetus in case of preterm delivery and hypotrophy [Text] / V. Linde, N.Drukker, Z. Zenkina,

E. Shkotova, O. Durnitsyna. //International Journal of Gynecology Obstetrics. – 2015. – suppl.5. – E.551.– P0848.

6. Zenkina, Z. Pathogenetic role of cholesterol in the formation of fetal hypotrophy as a factor of the «strategy of survival»[Text] / Z. Zenkina, N. Drukker, V. Linde, E. Shkotova. // International Journal of Obstetrics and Gynaecology. –2015. – P.194. – EP10.81.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВРТ	Вспомогательные репродуктивные технологии
ДИ	Доверительный интервал
ДКН	Дисфункция коры надпочечников
ЗРП	Задержка роста плода
ИППП	Инфекции, передающиеся половым путем
ИЦН	Истмико-цервикальная недостаточность
МКБ-10	Международная классификация болезней 10 пересмотра
ПГ	Простагландины
ПР	Преждевременные роды
РПР	Ранние преждевременные роды
СЭФР А	Сосудисто-эндотелиальный фактор роста А
ТФР $\beta$	Трансформирующий фактор роста $\beta$
ФЛА $_2$	Фосфолипаза А $_2$
ФНО $\alpha$	Фактор некроза опухоли $\alpha$
ФПН	Фетоплацентарная недостаточность
ФС МПП	Функциональная система «мать-плацента-плод»
ЩЖ	Щитовидная железа
ЭКО	Экстракорпоральное оплодотворение
NO	Оксид азота
NO $_s$ , NO-синтаза	Нитроксидсинтаза
NO $_x$	Метаболиты оксида азота
p65 NF-kB	Субъединица p65 транскрипционного ядерного фактора kB
r	Коэффициент корреляции по непарметрическому критерию Спирмена
p $_1$	Величина статистической значимости исследованных данных I группы по сравнению с данными группы контроля
p $_2$	Величина статистической значимости исследованных данных II группы по сравнению с данными группы контроля
p $_3$	Величина статистической значимости исследованных данных I группы по сравнению с данными II группы

**Зенкина Зоя Вячеславовна**

**Клинико-биохимические особенности продукции внутриклеточных  
биорегуляторов при преждевременных родах.**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук