

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

АФОНИНА

Виктория Алексеевна

ОСОБЕННОСТИ АДИПОГЕНЕЗА У ЖЕНЩИН С ГЕСТАЦИОННЫМ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ВО
ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ

3.1.4 Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

МАЛЫШКИНА Анна Ивановна

Иваново – 2024

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|-----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 3 |
| Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ АДИПОГЕНЕЗА ПРИ ГСД..... | 11 |
| 1.1 Эпидемиология и факторы риска ГСД..... | 11 |
| 1.2 Патофизиология ГСД и липидный обмен..... | 14 |
| 1.3 Исходы беременностей у женщин с ГСД..... | 27 |
| Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 30 |
| 2.1 Организация работы и объем исследования..... | 30 |
| 2.2 Методы исследования..... | 32 |
| 2.3 Статистическая обработка данных | 37 |
| Глава 3. ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН С ГСД И УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ | 38 |
| 3.1 Факторы риска ГСД у женщин с угрозой прерывания беременности во втором триместре..... | 38 |
| 3.2 Течение беременности и перинатальные исходы у женщин с ГСД и угрозой прерывания во втором триместре..... | 54 |
| Глава 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ У ЖЕНЩИН С ГСД И УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ..... | 69 |
| 4.1 Содержание показателей липидного профиля периферической крови женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре..... | 69 |
| 4.2 Содержание показателей Pref-1, FABP4, FAS и экспрессия мРНК PPAR-γ моноцитами периферической крови женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности..... | 72 |
| Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ..... | 83 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 97 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 102 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 105 |

ВВЕДЕНИЕ

Проблема гестационного сахарного диабета (ГСД) приобретает все большую актуальность. Это связано с растущей частотой встречаемости данной патологии среди беременных женщин, ассоциированной с нарушением липидного обмена [136, 168]. Неоспоримо негативное влияние ГСД на формирование акушерских осложнений, здоровье плода и новорожденного: зачастую беременность осложняется преэклампсией, тяжелыми формами плацентарной недостаточности, диабетической фетопатией; увеличивается количество преждевременных и оперативных родов, травм мягких тканей родовых путей, послеродовых кровотечений, перинатальной заболеваемости и смертности, возможно формирование метаболического синдрома у ребенка в будущем [8, 25, 35, 36, 48, 68, 107, 126].

Нарушение углеводного и липидного обменов при ГСД неразрывно связаны между собой [18]. Поскольку первые два триместра нормально протекающей беременности являются анаболическими, под действием физиологически увеличенной концентрации инсулина и усиленной активности липопротеинлипазы происходит увеличение липогенеза, усиленное отложение жировой ткани в депо. ГСД, сопровождающийся нарушением утилизации углеводов, которые являются основным источником энергии, ведет к нарушению механизмов образования энергии в инсулинзависимых тканях. На фоне гипергликемии происходит дефицит энергии в тканях, что и вызывает активацию липолиза и одновременный ресинтез жиров печенью. Таким образом, беременность, осложненная ГСД, протекает на фоне измененного липидного профиля [12, 18, 52, 95, 128].

Нарушение липидного обмена влечет за собой изменение адипогенеза [85]. Согласно литературным данным, в регуляции адипогенеза при ГСД участвуют такие маркеры как активируемые пролифераторами пероксисом γ -рецепторы (PPAR- γ) [140, 141], синтаза жирных кислот (FAS) [88, 150] и связывающий жирные кислоты белок 4 (FABP4) [100, 104, 105], отвечающие за

дифференцировку преадипоцитов в зрелые адипоциты, так и преадипоцитарный фактор 1 (Pref-1) [70, 111, 167, 170], являющийся репрессором адипогенеза. Изменчивость данных показателей при различной генитальной и экстрагенитальной патологии остается не до конца изученной.

Степень разработанности темы

Изменение липидного профиля, отражающего состояние жирового обмена [24], характерно и для ГСД, и для угрозы прерывания беременности. Литературные данные свидетельствуют о том, что увеличение концентрации в сыворотке периферической крови триглицеридов (ТГ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) характерно для каждой из этих патологий, изолированно друг от друга исследуемых [31, 95, 159]. Известно, что ГСД ассоциируется с ростом концентрации свободных жирных кислот (СЖК) в сыворотке периферической крови [172]. Однако нет литературных данных, свидетельствующих об изменении данных показателей у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности.

В зарубежной литературе существуют единичные сведения об оценке при ГСД таких факторов адипогенеза как Pref-1, FAS, FABP4 и PPAR- γ [82, 84, 128, 134, 137, 151, 174].

PPAR- γ участвует в регуляции липогенеза, чувствительности к инсулину, выживания и функции адипоцитов [135, 141, 142]. В ряде исследований было доказано, что генетические вариации гена PPAR- γ могут играть роль в предрасположенности к развитию ГСД [84, 128, 174].

Pref-1, особенно полно описанный на мышах, подавляет адипогенез. Сверхэкспрессия Pref-1 у мышей способствует липодистрофическому фенотипу и инсулинорезистентности [111, 167]. Также было проведено исследование, описывающее Pref-1 у женщин с ГСД, в ходе которого было установлено, что экспрессия Pref-1 у женщин с ГСД и у женщин с нормально протекающей беременностью не имеют различий [151].

Экспрессия FABP4 активно индуцируется во время дифференцировки адипоцитов и транскрипционно контролируется PPAR- γ , жирными кислотами,

дексаметазоном и инсулином [100, 104, 105]. Исследования показали, что сывороточные концентрации FАВР4 были значительно увеличены у женщин с диагнозом ГСД по сравнению с контрольной группой. Концентрация материнского FАВР4 явно повышалась в первом триместре у женщин, у которых позже развился ГСД [82, 134].

FAS регулируется инсулином, глюкагоном, глюкозой и диетическими жирами, считается, что этот белок играет важную роль в патогенезе заболеваний, связанных с диабетом. FAS был идентифицирован в кровотоке пациентов с различными типами запущенного рака, инсулинорезистентностью, ожирением [88, 113, 159]. В адипоцитах он участвует в регуляции адипогенеза, так как способствует образованию длинноцепочечных насыщенных жирных кислот в клетках из более коротких предшественников [150].

Группой ученых было проведено исследование, направленное на изучение динамики FAS в плаценте беременных женщин, страдающих ГСД. Было установлено, что экспрессия FAS была значительно выше у женщин с ГСД по сравнению с нормально развивающейся беременностью [137].

Однако, у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во II триместре комплекс данных показателей ни в российской, ни в зарубежной литературе описан не был.

Цель исследования – установить особенности липидного профиля и адипогенеза при ГСД у женщин с угрозой прерывания беременности во втором триместре, на основании чего разработать новые критерии прогнозирования осложнений беременности и перинатальной патологии.

Задачи научного исследования

1. Выявить клинико-anamnestические особенности, дать характеристику пищевого поведения, психоэмоционального состояния, качества сна у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре, выявить факторы риска перинатальной патологии.

2. Оценить сывороточное содержание триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности, свободных жирных кислот у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре.
3. Оценить сывороточное содержание преадипоцитарного фактора 1, связывающего жирные кислоты белка 4, синтазы жирных кислот, экспрессию мРНК активируемых пролифераторами пероксисом γ -рецепторов моноцитами у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре.
4. Разработать новые критерии прогнозирования осложнений беременности и перинатальных исходов у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре.

Научная новизна исследования

Выявлены факторы риска рождения детей, маловесных к сроку гестации (самопроизвольные выкидыши, неразвивающиеся беременности ранних сроков в анамнезе, истмико-цервикальная недостаточность при данной беременности), и детей с макросомией (экстернальное пищевое поведение) у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре гестации.

Установлено, что беременность, осложненная ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре, протекает на фоне высокой концентрации синтезирующего жирные кислоты белка 4 и усиления экспрессии мРНК активируемых пролифераторами пероксисом γ -рецепторов моноцитами в отличие от женщин с физиологически протекающей беременностью, а также высокой концентрации синтазы жирных кислот и низким сывороточным содержанием преадипоцитарного фактора 1 в сравнение с женщинами с угрозой прерывания беременности без ГСД.

Показано, что у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре гестации повышение концентрации связывающего жирные кислоты белка 4 в сыворотке периферической крови ассоциировано с развитием ЗРП и рождением ребенка, маловесного к сроку гестации.

Впервые предложено прогнозировать ЗРП и рождение детей, маловесных к сроку гестации, у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором

триместре по концентрации связывающего жирные кислоты белка 4 в сыворотке периферической крови.

Показано, что у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре гестации снижение концентрации синтазы жирных кислот в сыворотке периферической крови ассоциируется с рождением ребенка с макросомией.

Впервые предложено прогнозировать макросомию плода у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре гестации по концентрации синтазы жирных кислот в сыворотке периферической крови.

Теоретическая и практическая значимость

Уточнено, что повышение в периферической крови концентрации СЖК и активация адипогенеза являются звеньями патогенеза ГСД у женщин с угрозой прерывания беременности во втором триместре гестации.

Уточнены факторы риска формирования перинатальной патологии у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре гестации.

Разработан новый способ прогнозирования ЗРП и рождения детей, маловесных к сроку гестации, у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре по концентрации связывающего жирные кислоты белка 4 в сыворотке периферической крови (Патент РФ №2792757 от 23.03.2023 г.).

Разработан новый способ прогнозирования макросомии плода у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре гестации по концентрации синтазы жирных кислот в сыворотке периферической крови (Патент РФ №2794822 от 25.04.2023 г.).

Положения, выносимые на защиту

Формирование ГСД у женщин с угрозой прерывания беременности во втором триместре связано с изменением характера адипогенеза, сывороточного липидного профиля и увеличением экспрессии мРНК регулирующего адипогенез активируемых пролифераторами пероксисом γ -рецепторов моноцитами.

Маркером прогнозирования ЗРП и рождения детей, маловесных к сроку гестации, у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре является повышение концентрации связывающего жирные кислоты белка 4 в сыворотке периферической крови.

У женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре гестации изменяется концентрация синтазы жирных кислот, снижение которой позволяет прогнозировать развитие макросомии у данной группы пациенток.

Методология и методы исследования

Исследование было проведено на базе ФГБУ «Ив НИИ Мид им. В. Н. Городкова» Минздрава России. Обследованы 228 беременных женщин в сроке гестации от 13⁰ до 21⁶ недель. Основную группу составили 100 женщин, госпитализированные с угрозой прерывания беременности и впервые выявленным при данной госпитализации ГСД (анкетирование проведено 100 женщинам, лабораторное обследование – 47 пациенткам), в группу сравнения вошли 100 женщин, госпитализированные с угрозой прерывания беременности (анкетирование проведено 100 женщинам, лабораторное обследование – 36 пациенткам), контрольную группу составили 28 здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью, которым были проведены лабораторные методы исследования. Обследование пациенток проводилось с помощью комплекса современных клинических и лабораторных методов. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета современных компьютерных программ.

Внедрение результатов работы в практику

Разработанные способы прогнозирования макросомии плода, а также ЗРП и рождения детей, маловесных к сроку гестации, у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре по определению в сыворотке периферической венозной крови синтазы жирных кислот и связывающего жирные кислоты белка 4 прошли предрегистрационное испытание в клинике федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно -

исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно - исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры акушерства, гинекологии и медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Степень достоверности полученных результатов

Степень достоверности полученных результатов и выводов подтверждается проработкой литературных источников, достаточным объемом проведенных исследований, проведением статистической обработки данных с применением современных методов.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно проводил отбор пациенток для проведения клинического и лабораторного обследования согласно параметрам включения и невключения в исследуемые группы, наблюдение за течением беременности. Автор самостоятельно проводил систематизацию, статистическую обработку, анализ и описание полученных результатов, сформулировал выводы и практические рекомендации.

Апробация работы

Основные результаты диссертации доложены на ежегодной научно-практической конференции молодых ученых с конкурсом на лучший доклад ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России (г.Иваново, 2022, 2023, 2024 гг.), VIII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патология человека» (г. Иваново, 2022 г.), XXVI

Международной научно-практической конференции в гибридном формате «Доказательное и сомнительное в акушерстве и гинекологии», посвященной 30-летию КРОО «Ассоциация Акушеров-Гинекологов» (г. Кемерово, 2022 г.), IX Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патология человека» (г. Иваново, 2023 г.), VII научно-практической интернет-конференции молодых ученых с Международным участием «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка» (г. Иваново, 2023 г.), III Международной научно-практической конференции «Наука, технологии, образование: актуальные вопросы, достижения и инновации» (г. Пенза, 2024г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 6 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций результатов диссертаций, в том числе - 2 патента на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, две главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, библиографию. Список литературы включает 174 источника, в том числе 65 отечественных и 109 зарубежных. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 3 рисунками.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ АДИПОГЕНЕЗА ПРИ ГСД

1.1 Эпидемиология и факторы риска ГСД

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующее критериям диагностики манифестного сахарного диабета (СД) [5, 13].

Первые упоминания о ГСД как о сахарном диабете, заканчивающемся с родоразрешением, относят к 1882 году, однако, как термин он появился гораздо позже, в 1961 году. Он был введен группой американских исследователей во главе с Э.Р. Керрингтоном [43].

В настоящее время Международная Федерация по диабету (IDF) сообщает, что в 2021 г. 537 миллионов человек страдали сахарным диабетом, а к 2045 году эта цифра возрастет до 783 миллионов. Согласно статистическим данным, в 2021г. от матерей с различными формами гипергликемии было рождено 16,7% новорожденных, 80,3% из которых составили дети, матери которых страдали ГСД [35, 50]. Существуют единичные исследования, характеризующие эпидемиологию ГСД в России. Распространенность заболевания составляет около 1-14% [34, 36, 48]. Такая статистика обоснована все более растущим процентом женского населения, страдающим нарушением липидного обмена, на фоне которого, как правило, и формируется ГСД [136, 168].

В настоящее время ГСД является одной из наиболее важных медико-социальных проблем, поскольку способствует формированию акушерских осложнений, негативно влияет на здоровье плода и новорожденного [35, 36, 44, 48, 80]. При развитии ГСД, беременность может осложниться преэклампсией, тяжелыми формами плацентарной недостаточности, что может привести к ухудшению состояния матери и плода и более раннему родоразрешению, в следствие чего увеличивается количество преждевременных родов, перинатальной заболеваемости и смертности. Также повышаются риски

родоразрешения путем оперативных вмешательств, травмирования мягких тканей родовых путей, инфекционных осложнений послеродового периода, кровотечений в послеродовом периоде, кардиометаболических расстройств матери и плода, развития метаболического синдрома у ребенка в будущем [68, 107, 126].

В литературе выделен перечень факторов риска, являющихся предрасполагающими к развитию ГСД у беременных женщин: ГСД и прочие нарушения углеводного обмена в предыдущие беременности, рождение плодов с массой тела более 4000г, случаи глюкозурии, отягощенная наследственность по СД, профицит массы тела, имеющийся метаболический синдром с инсулинорезистентностью, а также артериальная гипертензия, гиперлипидемия, курение, генетически обусловленное нарушенное восприятие инсулина инсулинзависимыми тканями [3, 7, 36, 49, 58].

Выделен ряд акушерских патологий, которые являются факторами риска ГСД: многоплодная беременность, многоводие при данной беременности, применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), перинатальные потери и спонтанные выкидыши в анамнезе, предшествующие врожденные пороки развития плода (ВПР) плода, гипертензивные нарушения в предыдущие беременности, родоразрешение оперативным путем. По различным данным, риск развития ГСД в следующие беременности составляет 30-84% [3, 7].

Несмотря на обилие уже известных факторов риска заболеваемость ГСД остается высокой [36, 48]. Вместе с этим беременность, осложненная ГСД, довольно часто бывает отягощена прочей акушерской патологией, среди которой – угроза прерывания беременности, частота встречаемости которой при ГСД достигает 50% случаев [20]. Приведенные выше данные обосновывают важность поисков факторов риска развития ГСД при угрозе прерывания беременности.

В мировой литературе большое внимание уделяется влиянию тревожно-депрессивных расстройств и эмоционального фона на состояние женской репродуктивной системы. Тревога и депрессия создают пренатальный стресс, негативно влияющий на течение беременности, увеличивая частоту угрозы

прерывания, преждевременных родов, преэклампсии, мертворождений, эндокринных и иммунных нарушений при беременности [65].

Большое количество источников свидетельствуют о влиянии алиментарного фактора на формирование ГСД. Зарубежные исследователи изучают влияние таких диет как DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension, диетические подходы к остановке гипертонии), диета с низким и умеренным гликемическим индексом на развитие ГСД. Однако ни одна из них не дала качественных результатов [168]. Академия питания и диетологии рекомендует беременным женщинам придерживаться индивидуального плана питания, в котором общее ежедневное потребление углеводов распределяется между тремя основными приемами пищи и двумя или более перекусами [168, 173]. Другие исследования советуют женщинам с высоким риском ГСД уже на этапе прегравиданой подготовки соблюдать диету с ограничением калорий, чтобы способствовать здоровому увеличению веса в течение беременности, избегая при этом голодания [13, 23, 26]. В литературе описан положительный эффект диеты MedDiet (Mediterranean Diet, средиземноморская диета). Было доказано, что она на 30% снижает заболеваемость ГСД [96].

Данные NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey, Национальное обследование здоровья и питания) свидетельствуют о том, что только 15% беременных женщин соблюдают рекомендации по физической активности во время беременности [47]. Был проведен систематический анализ 104 рандомизированных клинических исследований, в ходе которого было выявлено, что умеренная физическая активность во время беременности снижала заболеваемости ГСД на 38%, преэклампсией – на 41%, пренатальной депрессией – на 67% [117, 143].

В качестве фактора риска ГСД ряд исследователей выделяет нарушение качества сна. Принято считать, что взаимодействие центральных и периферических сигналов голода тесно связано с циркадными ритмами, к которым относится режим сна и отдыха [4, 53].

Литературные данные свидетельствуют о том, что ГСД меняет физические, психологические и социальные навыки пациентов [101]. Усилия женщин поддерживать свое место в социуме не оправдываются в полной мере, потому как беременные с ГСД испытывают ограничения в выполнении своих социальных ролей, что еще сильнее нарушает их психоэмоциональное состояние [144].

Однако, несмотря на обилие литературных данных, сведений о тревоге, депрессии, пищевых привычках, качестве сна пациенток с ГСД при угрозе прерывания беременности не представлено.

1.2 Патофизиология ГСД, липидный обмен и адипогенез

В настоящее время принято считать беременность самой по себе диабетогенным фактором, поскольку в период гестации подвергаются изменениям обменные процессы материнского организма [18]. Из-за непрерывного поступления глюкозы к плоду в организме беременной женщины развивается феномен «быстрого голодания», для купирования которого в женском организме происходит перестройка с углеводного обмена на жировой [12, 18]. Активная мобилизация липидов ведет к увеличению уровня свободных жирных кислот. Дефицит утилизации глюкозы обуславливает нарушение цикла лимонной кислоты, в результате которого неполное окисление свободных жирных кислот ведет к кетогенезу. Образованные в большом количестве кетоновые тела выполняют роль энергетического субстрата [18].

С началом второго триместра растет количество плацентарного лактогена, эстрагенов, прогестерона, кортизола, что меняет тканевый эффект инсулина. Инсулин сильнее утилизируется почками, вместе с этим активируется плацентарная инсулиназа, что обуславливает формирование физиологической инсулинорезистентности [12, 18, 49].

В то же время стероидные гормоны, количество которых растет с ростом беременности, вызывают гиперплазию и гипертрофию β -клеток поджелудочной железы. Это усиливает выработку и выброс инсулина [3, 12, 18]. Женщины,

обладающие сниженными компенсаторными возможностями поджелудочной железы, не могут преодолеть формирующуюся физиологическую инсулинорезистентность. Она становится для них патологической. В этом и заключается механизм формирования ГСД [18].

По причине физиологической инсулинорезистентности и нарушения компенсаторных возможностей поджелудочной железы происходит увеличение в плазме крови глюкозы, свободных жирных кислот (СЖК), ряда аминокислот и кетонов. Инсулинорезистентность обуславливает увеличение выработки глюкозы печенью между приемами пищи. У беременных это проявляется гипергликемией натощак. По той же причине после приема пищи нарушается утилизация глюкозы инсулинзависимыми тканями. Так возникает чрезмерная постпрандиальная гипергликемия. Из-за нарушения поступления глюкозы в ткани повышается калорийность потребляемой беременной женщиной пищи, снижается ее физическая активность, гестационная прибавка массы тела становится чрезмерной [12].

Нарушение обмена углеводов при беременности тесно связано с нарушением липидного обмена. При нормальном течении беременности первые два триместра являются анаболическими. Под действием большой концентрации инсулина и усиленной активности липопротеинлипазы происходит увеличение липогенеза, усиленное отложение жировой ткани в депо. В III триместре происходит активный липолиз, из продуктов ретрофикации образуется большое количество триглицеридов (ТГ), которые поступают в кровеносное русло в составе липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Этот процесс совпадает с наибольшей инсулинорезистентностью и снижением активности фермента липопротеинлипазы [51].

Существует ряд исследований, посвященных оценке липидного профиля у беременных женщин, страдающих ГСД. В 2021г. вышла статья, свидетельствующая о перобладании в плазме крови беременных женщин с ГСД ТГ, ЛПОНП, ЛПНП и снижении ЛПВП. В результате оценки изменений

сывороточных концентраций этих параметров липидного профиля было выявлено, что концентрации ТГ особо преобладали у женщин с ГСД на протяжении всех трех триместров беременности в сравнении с женщинами с физиологическим течением беременности [81].

Р. Olmos и соавт. в 2017г. изучали липидный профиль женщин с ГСД, а также влияние проводимой инсулинотерапии на развитие патологии у плода. Авторы заявляют, что базально-болюсный режим инсулинотерапии у женщин с хорошо контролируемым ГСД ведет к снижению концентрации ТГ в плазме крови и нормализации коэффициента атерогенности. Такой эффект объясняется способностью инсулина снижать синтез ЛПОНП и ЛПНП печенью и увеличивать активность липопротеинлипазы [129].

В 2019-2021г. был проведен ряд исследований, результаты которого свидетельствуют о положительной корреляции уровня триглицеридемии и свободных жирных кислот с развитием макросомии у плода и величиной его жировой массы [51, 129].

В 2020г. было проведено исследование, в ходе которого было оценено влияние терапии и ИМТ у женщин с ГСД на изменение липидного профиля. Исследователи доказали, что диетотерапия эффективнее снижала концентрацию сывороточного ЛПНП у женщин с высоким ИМТ в сравнении с женщинами с нормальным ИМТ. Применение инсулинотерапии у данных групп женщин оказал обратное влияние. Однако разницы в содержании ЛПВП в сыворотке крови у женщин с диетотерапией и у женщин с инсулинотерапией выявлено не было [108].

В 2015-2016г. D. Wang и соавт. выявили прямую корреляцию между уровнем холестерина и ЛПНП и весом новорожденного [112].

Приведенные выше данные говорят о необходимости проведения дальнейших более углубленных исследований липидного обмена у беременных женщин с ГСД.

Обмен липидов неразрывно связан с адипогенезом. Под адипогенезом принято понимать дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в зрелые

адипоциты. Этот процесс является сложным и многоступенчатым, контролируемым многими компонентами. Сам процесс адипогенеза включает в себя две стадии: детерминация является первой стадией, а терминальная дифференцировка – второй [54].

Процесс детерминации предполагает превращение плюрипотентных стволовых клеток в унипотентные преадипоциты. Клетки сохраняют свою морфологическую структуру, однако, теряют возможность дифференцировки в клетки других линий. Мезенхимальные стромально-сосудистые стволовые клетки являются мультипотентными клетками и могут дифференцироваться в клетки костной, хрящевой, мышечной и жировой тканей. Такие клеточные возможности опровергают существовавшую ранее теорию о том, что все адипоциты происходят только из одной линии мезенхимальных стволовых клеток. С помощью высокоразрешающего имиджинга удалось установить особенности дифференцировки клеточной популяции *in vivo*. На экспериментальной модели удалось доказать, что клетки жировой ткани берут свое начало от костномозговых стволовых клеток, как от мезенхимальных, так и от гемопоэтических. Иногда адипоциты могут появляться из перицитов, фибробластов и эндотелиальных клеток [54, 109]. Интересно, что в пределах одного депо могут существовать несколько предшественников адипоцитов. Например, среди популяции висцеральных клеток с помощью РНК-секвенирования единичных клеток удалось обнаружить несколько кластеров: клетки-предшественники адипоцитов, коммитированные преадипоциты, фибро-воспалительные прогениторы, мезотелиально-подобные клетки [54]. Кроме того, с помощью выше упомянутого метода удалось обнаружить таких предшественников, как адипогенез-регуляторные клетки, ДПП4⁺-мультипотентные прогениторы, ассоциированный с сахарным диабетом второго типа подтип адипогенных прогениторов. Такая гетерогенность клеток-предшественников обеспечивает многообразие функций, выполняемых жировой тканью. Несмотря на обилие данных, первый этап адипогенеза продолжает изучаться [54, 163].

В фазу терминальной дифференцировки происходит превращение преадипоцитов в зрелые адипоциты за счет приобретения первыми фенотипа и функциональных возможностей последних [54]. Прекращается рост преадипоцитов, начинается фаза активаторов факторов транскрипции, одним из которых является PPAR- γ (Peroxisome proliferator-activated receptors γ ; регулирующие адипогенез активируемые пролифераторами пероксисом γ -рецепторы). PPAR представляют собой подсемейство факторов транскрипции. Они активируются лигандами, которые принадлежат к суперсемейству ядерных гормональных рецепторов [95, 141].

Подсемейство PPAR состоит из трех изотипов: PPAR- α (NR1C1), PPAR- β / δ (NR1C2) и PPAR- γ (NR1C3). PPAR вовлечены в регуляцию большого количества генов, которые регулируют энергетический гомеостаз; метаболизм триглицеридов, глюкозы и липопротеинов; липогенез *de novo*; поглощение, окисление, хранение и экспорт жирных кислот; пролиферацию клеток, воспаление и функцию сосудистой ткани [140, 141].

PPARG человека имеет девять экзонов и локализован на хромосоме 3p25. Для PPAR- γ на данный момент идентифицировано всего семь транскриптов м-РНК, генерируемых в результате множественной инициации транскрипции и альтернативного сплайсинга пяти экзонов [116, 140]. Подобно другим членам семейства ядерных рецепторов PPAR- γ содержит модульную структуру, состоящую из N-концевого А / В-домена, ДНК-связывающего С-домена, D-домена и С-концевого лиганд-связывающего домена (Е / F домен). Центральный ДНК-связывающий домен распознает элементы ответа PPAR (PPRE) в промоторных областях своих генов-мишеней. PPAR образуют гетеродимеры с ретиноидными рецепторами X (RXR, α , β , γ) и связываются с консенсусным PPRE в целевой ДНК. В не связанном состоянии гетеродимеры PPAR / RXR связаны с многокомпонентными репрессорами, тем самым ингибируя транскрипцию генов. После стимуляции активаторами PPAR гетеродимеры PPAR / RXR диссоциируют от корепрессоров и привлекают коактиваторы, а затем связываются с генами-мишенями PPRE, чтобы модулировать транскрипцию генов [140, 169].

PPAR- γ дают сильную экспрессию в жировой ткани, где он играет важную роль в регуляции дифференцировки адипоцитов, выживаемости и функции адипоцитов, чувствительности клеток к инсулину, липогенезе, накоплении липидов, метаболизме глюкозы и регуляции транскрипции ряда генов, участвующих в этих метаболических процессах [140, 141]. У людей экспрессируются три изоформы: PPAR- γ 1, PPAR- γ 2 и PPAR- γ 4. Это белковые продукты семи транскриптов мРНК (PPAR- γ 1, PPAR- γ 2, PPAR- γ 3, PPAR- γ 4, PPAR- γ 5, PPAR- γ 6 и PPAR- γ 7), генерируемые посредством различного инициирования и альтернативного сплайсинга пяти экзонов в 5'-концевой области (A1, A2, B, C и D). Транскрипты мРНК PPAR- γ 1, PPAR- γ 3, PPAR- γ 5 и PPAR- γ 7 транслируются в идентичный белок PPAR- γ 1. МРНК PPAR- γ 2 дает белок PPAR- γ 2, PPAR- γ 4 и PPAR- γ 6 транскрипты мРНК продуцируют идентичный белок PPAR- γ 4. PPAR- γ 1 экспрессируется на самом высоком уровне в коричневой и белой жировой ткани, но уровни от низких до умеренных также встречаются в других тканях, где он выполняет специфические для клеток функции. В нормальных физиологических условиях более длинная изоформа PPAR- γ 2 ограничена только коричневой и белой жировой тканью, но ее экспрессия эктопически индуцируется в печень и скелетные мышцы в ответ на избыточное потребление калорий. Наименее изученный PPAR- γ 4 экспрессируется в макрофагах и жировой ткани [95, 116, 135, 166].

PPAR- γ сильно экспрессируется в адипоцитах и является первичным регулятором адипогенеза. Под влиянием PPAR- γ преадипоциты подвергаются остановке роста, иницируют накопление ТГ в форме липидных капель и принимают морфологические и биохимические характеристики зрелых адипоцитов, становясь участниками гормоночувствительных метаболических процессов: липогенеза, липолиза и метаболизма глюкозы. Кроме того, PPAR- γ участвует в регуляции чувствительности к инсулину, выживания и функции адипоцитов, а также в регуляции липогенеза [59, 116, 135, 140, 166].

Активация PPAR- γ в жировой ткани приводит к индукции ряда генов, белковые продукты которых опосредуют клеточный катаболизм триглицеридов и

поглощение жирных кислот, внутриклеточный транспорт и хранение, адипогенез, липогенез и окисление жирных кислот, а также метаболизм глюкозы. Другие исследования показывают, что жировая ткань является основным медиатором действия PPAR- γ на чувствительность к инсулину и важна для выживания адипоцитов [119, 140]. Было доказано, что экспрессия PPAR- γ эффективно снижает концентрацию СЖК в плазме, улучшает чрезмерное накопление липидов в периферических инсулинзависимых тканях, нивелируют гиперинсулинемию и инсулинорезистентность, а также модулируют экспрессию адипокинов и воспалительных цитокинов [119, 140, 141].

Перенос жирных кислот через плаценту от матери к плоду имеет решающее значение для адекватного развития последнего. Schaiff и соавт. в 2007г. доказали, что PPAR- γ может изменять поглощение жирных кислот плацентой за счет увеличения экспрессии транспортных белков жирных кислот (FTR) у мышей [147].

Позднее на микроворсинчатых и базальных мембранах плаценты человека также был идентифицирован ряд подобных переносчиков (FABP, FATP и CD-36). Подобно наблюдениям на мышах, было показано, что увеличение активности PPAR- γ увеличивает поглощение и накопление жирных кислот в первичных клетках трофобласта человека путем регулирования экспрессии связывающих жирные кислоты белков (FABP). В свою очередь, окисленные ЛПНП, как было показано, способны активировать PPAR- γ в клетках первичных цитотрофобластов и даже ингибировать инвазию трофобластов. Таким образом, PPAR- γ , по-видимому, регулирует и сам регулируется липидными метаболитами. PPAR- γ может действовать как показатель питания и координировать поглощение жирных кислот и дифференцировку трофобластов в плаценте для обеспечения роста и функции [92, 147].

В ходе одного из исследований была выявлена обратная зависимость частоты возникновения ГСД от полиморфизмов Pro12Ala и C1431T гена PPAR- γ . Таким образом, было доказано, что генетические вариации гена PPAR- γ могут играть роль в предрасположенности к развитию ГСД [84].

Однако существуют исследования, свидетельствующие о противоречивой роли Pro12Ala в формировании ГСД. Более свежие литературные источники свидетельствуют о том, что полиморфизм Pro12Ala гена PPAR- γ способен усиливать инсулинорезистентность [149]. Вариант PPAR- γ rs1801282 связан с увеличением заболеваемости ГСД в русской популяции, а также является значимым фактором риска развития преэклампсии у женщин с ГСД среди русского населения [171].

Несмотря на обилие литературных данных, оценка экспрессии PPAR- γ у женщин с угрозой прерывания и впервые возникшим ГСД ранее не проводилась.

С жировым обменом связан и находится в обратной зависимости с PPAR- γ Pref-1 (preadipocyte factor 1; фактор преадипоцитов 1) [70]. Это трансмембранный белок, процессируемый с образованием циркулирующей формы, которая также известна как FA1 (Foetal Antigen 1; фетальный антиген 1) [167].

Pref-1 участвует в поддержании прежирового фенотипа. Снижение экспрессии Pref-1 наблюдается во время дифференцировки адипоцитов. В жировой ткани Pref-1 специфически экспрессируется в преадипоцитах, но не в адипоцитах, и поэтому используется в качестве маркера преадипоцитов и фактора репрессии адипогенеза [170].

У взрослых Pref-1 в значительных количествах обнаружен только в некоторых типах клеток, таких как преадипоциты, в составе поджелудочной железы, тимуса, стромальных клеток, клеток надпочечников и гипофиза. Pref-1 широко экспрессируется в развивающихся эмбриональных тканях языка, легких, печени, позвонков, скелетных мышц, нервной трубки, поджелудочной железы, плаценты и клетках яичников, но экспрессия быстро снижается после рождения. Повышенные уровни циркулирующего Pref-1 обнаруживаются в материнской сыворотке в концентрациях, которые коррелируют с количеством плодов у грызунов [170].

В целом Pref-1 может действовать как растворимый фактор, поддерживая пролиферирующие клетки в недифференцированном состоянии во время развития [111, 170].

Pref-1 у человека кодируется импринтированным геном на хромосоме 14q32 и который содержит внеклеточный домен с повторами, подобными эпидермальному фактору роста. При юкстамембранном расщеплении образуется растворимая форма массой 50 кДа, которая является формой Pref-1, ингибирующая дифференцировку адипоцитов и репрессирующая адипогенез [70, 111, 167, 170].

Одна из теорий регуляции адипогенеза посредством ингибирующего влияния Pref-1 заключается в том, что растворимая фракция Pref-1 связывается с С-концом фибронектина и тем самым облегчает взаимодействие Pref-1 с преадипоцитами, что способствует активации пути «митоген-активируемая протеинкиназа – регулируемая внеклеточными сигналами киназа» (MEK/ERK), активирует Sox9, который снижает активность PPAR- γ и тем самым ингибирует адипогенез [170].

Особо полно Pref-1 был изучен на мышах. Pref-1 подавляет адипогенез, а мыши с дефицитом Pref-1 отличаются значительным ожирением и задержкой роста. Сверхэкспрессия Pref-1 у мышей способствует липодистрофическому фенотипу и инсулинорезистентности за счет снижения поглощения глюкозы в скелетных мышцах и нарушения передачи сигналов инсулина в скелетных мышцах [111, 170].

Стоит отметить, что концентрация Pref-1 в сыворотке периферической крови у женщин с угрозой прерывания беременности и впервые выявленным ГСД ранее оценена не была.

С экспрессией PPAR- γ также связан FABP4 (Fatty acid binding proteins 4; связывающий жирные кислоты белок 4). FABP представляют собой семейство белков, которые регулируют транспорт липидов. FABP могут обратимо связываться с гидрофобными лигандами, такими как насыщенные и ненасыщенные длинноцепочечные жирные кислоты, эйкозаноиды. В целом количество FABP в клетках пропорционально скорости метаболизма жирных кислот [100, 105].

На сегодняшний день у млекопитающих идентифицировано по крайней мере девять различных изоформ. Они экспрессируются в тканях, участвующих в активном метаболизме липидов: L-FABP / FABP1 в печени, I-FABP / FABP2 в кишечнике, H-FABP / FABP3 в сердце, A-FABP / FABP4 / aP2 в адипоцитах, E-FABP / FABP5 в эпидермисе, II-FABP / FABP6 в подвздошной кишке, B-FABP / FABP7 в головном мозге, M-FABP / FABP8 в миелине, T-FABP / FABP9 в тестикулах [105, 153].

FABP4, также известный как FABP адипоцитов (A-FABP), был впервые обнаружен в жировой ткани и зрелых адипоцитах. Он наиболее ярко экспрессируется в адипоцитах. Попав внутрь адипоцита, СЖК связываются с FABP4, тем самым стимулируя свою абсорбцию и цитоплазматический транспорт. Экспрессия FABP4 активно индуцируется во время дифференцировки адипоцитов и транскрипционно контролируется PPAR- γ , жирными кислотами, дексаметазоном и инсулином [100, 104, 105].

Механизм работы FABP4 активно изучался в 2000г. на мышах. Мыши с дефицитом FABP4 отличались избыточной массой тела и инсулинорезистентностью, в то время как влияние FABP4 на чувствительность к инсулину не было обнаружено у худых мышей. Было высказано предположение, что FABP4 активирует гормоночувствительную липазу в адипоцитах, регулируя липолиз [118].

Сама экспрессия FABP4 контролируется PPAR- γ . Недавнее исследование показало, что непрерывное перемещение между ядром и цитоплазмой участвует в транскрипционной активации PPAR- γ с помощью FABP4. Также было обнаружено, что FABP4 оказывает ингибирующее действие на PPAR- γ в макрофагах [131]. Участие FABP4 в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности может быть опосредовано FABP4-зависимым ингибированием PPAR- γ [82]. FABP4 запускает протеасомную деградацию PPAR- γ , который является критическим регулятором адипогенеза и чувствительности к инсулину. Важно отметить, что в проведенных ранее исследованиях преадипоциты и макрофаги мыши с нулевым FABP4 сочетаются с повышенной

экспрессией PPAR- γ , а рост FABP4 в макрофагах снижает увеличенную экспрессию PPAR- γ . FABP4-нулевые преадипоциты демонстрируют заметно усиленный адипогенез, что указывает на то, что FABP4 регулирует адипогенез путем подавления PPAR γ [82].

Согласно проведенным ранее исследованиям, уровень FABP4 был выше, а уровень PPAR- γ - ниже в висцеральном жире человека. Кроме того, уровень FABP4 был выше в жировой ткани больных диабетом, страдающих ожирением, по сравнению со здоровыми. Подавление PPAR- γ с помощью FABP4 в висцеральном жире может объяснить сообщаемую роль FABP4 в развитии заболеваний, связанных с ожирением, включая диабет, метаболический синдром, заболевания сердечно-сосудистой системы [82, 86].

Известно, что FABP4 и лептин участвуют в патофизиологии ГСД и его отдаленных послеродовых осложнениях. Плацентарное и неплацентарное происхождение этих адипокинов, вероятно, способствует инсулинорезистентности и дисфункции β -клеток [82, 106].

Предыдущие исследования показали, что сывороточные концентрации FABP4 были значительно увеличены у женщин с диагнозом ГСД по сравнению с контрольной группой. Zhang et al. обнаружили, что концентрации инсулина и FABP4 натощак были значительно выше в группе с ГСД по сравнению с участниками с нормальной толерантностью к глюкозе во втором и третьем триместрах беременности. Более того, у женщин с ГСД наблюдалось значительное повышение уровня FABP4 во втором и третьем триместрах беременности. Концентрация материнского FABP4 явно повышалась в первом триместре у женщин, у которых позже развился ГСД [82, 134].

Ли и соавт. в 2015г. описали, что концентрация FABP4 в группе женщин с ГСД были значительно выше, чем в контрольной группе, FABP4 был независимым фактором риска ярко выраженной инсулинорезистентности во время беременности. Исследователи объяснили высокий уровень циркулирующего FABP4 в материнской сыворотке беременных женщин с ГСД дополнительным высвобождением его из плаценты и адипоцитов. Экспрессия

мРНК FABP4 в плаценте и децидуальной оболочке беременных с ГСД выше, чем в прочих органах. Исследователи считают, что циркулирующий FABP4 связан с липолизом и может усугублять инсулинорезистентность по сравнению с нормальной физиологической инсулинорезистентностью во время беременности [80, 87, 97, 99, 127, 145, 146].

Кроме того, повышенное содержание плацентарных гормонов в сыворотке крови при ГСД может увеличивать экспрессию мРНК FABP4 в адипоцитах, что может сыграть решающую роль в развитии инсулинорезистентности и сахарного диабета второго типа в будущей жизни женщин после родов [127].

Уровни FABP4 в сыворотке также были связаны с избыточной массой тела у пациентов с ГСД. В проведенном в 2016г. исследовании Ning и соавт. пришли к выводу, что сывороточный FABP4 может быть потенциальным биомаркером в диагностике ГСД и связан с избыточным весом, инсулинорезистентностью и TNF- α у пациентов с ГСД [138].

В проведенном Kimber-Trojnar *Z.* и соавт. исследовании было достоверно установлено, что уровни FABP4 в сыворотке крови были значительно выше в группе с ГСД в раннем послеродовом периоде по сравнению со здоровыми матерями и женщинами с чрезмерным увеличением веса во время беременности. Основываясь на полученных результатах, можно говорить о том, что повышенные концентрации циркулирующего FABP4 могут сохраняться у пациентов с ГСД после родов и могут способствовать увеличению риска развития сахарного диабета второго типа и метаболического синдрома. С другой стороны, оценка FABP4 может использоваться в качестве прогностического маркера для матерей с акушерским анамнезом, отягощенным ГСД [103].

Однако, исследований, характеризующих изменение концентрации FABP4 в сыворотке крови беременных с угрозой прерывания беременности и ГСД проведено не было.

Еще один показатель липидного обмена - FAS (fatty acid synthase; синтаза жирных кислот) - является важным мультиферментным полипептидным димерным комплексом [88]. Он представляет собой гомодимерный фермент,

который содержит несколько каталитических доменов, которые работают в циклической петле с образованием пальмитата [75]. FAS катализирует эндогенный синтез *de novo* насыщенных жирных кислот из простых молекулярных предшественников (ацил-КоА и малонил-КоА), таким образом принимая участие в индукции адипогенеза [88, 150].

FAS преимущественно регулируется белками, связывающими регуляторный элемент стерола (SREBP), из которых существует три изоформы: SREBP1a, SREBP1c и SREBP2. В то время как SREBP1 в большей степени связан с транскрипцией генов синтеза жирных кислот, а SREBP2 в большей степени ассоциирован с генами, связанными с холестерином, они оба активируются одним и тем же сигналом - снижением холестерина, что говорит о связи между синтезом жирных кислот и синтезом холестерина [88].

Был проведен ряд опытов, в ходе которых стало известно, что в условиях диабета наблюдается повышенная экспрессия гена FAS и активность ферментов, а также 10-кратное увеличение FAS-опосредованного липогенеза в печени. И наоборот, у мышей, получавших пищу с высоким содержанием фруктозы, снижалось накопление липидов и окисление жирных кислот в печени. Поскольку FAS регулируется инсулином, глюкагоном, глюкозой и диетическими жирами, считается, что этот предполагаемый растворимый цитоплазматический белок играет важную роль в патогенезе заболеваний, связанных с хроническим диабетом [88].

Недавно FAS был также идентифицирован в кровотоке пациентов с различными типами запущенного рака, инсулинорезистентностью, ожирением [88]. Установлена роль тканевых FAS в производстве метаболических строительных блоков для сложных насыщенных липидов, триглицеридов, ЛПОНП и ЛПНП [75, 88].

Свободно циркулирующий в крови FAS коррелирует с наличием полноценного стеноза сонной артерии у пациентов с диабетом, он присутствует и биохимически активен во фракциях сыворотки без ЛПВП. Каротидная бляшка, выделенная от пациентов с диабетом, демонстрирует различное содержание FAS.

Существует значительная положительная корреляция между активностью FAS и уровнем глюкозы в сыворотке. Активность FAS повышена в сыворотке и фракциях холестерина ЛПНП у пациентов с диабетом и может быть отражением степени инсулинорезистентности у пациентов [88].

Инсулин является фактором, увеличивающим не только скорость транскрипции гена *fasn*, но также и активности фермента FAS [75, 88].

Одно из недавних исследований продемонстрировало, что делеция FAS в макрофагах предотвращает вызванную диетой резистентность к инсулину и удержание холестерина в мембранах. Реакция на инсулин и метаболический стресс в условиях диабета может влиять на активность FAS и гомеостаз холестерина [30].

Группой ученых также было проведено исследование, направленное на изучение динамики FAS и PPAR- γ в плаценте беременных женщин, страдающих ГСД. В ходе исследования было установлено, что экспрессия плацентарного FAS была значительно выше, тогда как PPAR- γ были ниже у женщин с ГСД по сравнению с нормально развивающейся беременностью [137].

Исследований, направленных на изучение динамики FAS в крови беременных женщин с угрозой прерывания беременности, страдающих ГСД, проведено не было.

1.3 Исходы беременностей у женщин с ГСД

Плод женщины, страдающей СД, подвержен высокому риску развития диабетической фетопатии, частота формирования которой при ГСД составляет 49-60%. [35, 61] Существуют фенотипические признаки диабетической фетопатии, к коим относятся макросомия, сформированная за счет избыточной выработки соматотропного гормона, посредством которого избыточно откладывается жировая ткань в области грудной клетки и живота; гипотрофия плода, развившаяся за счет формирования фетоплацентарной недостаточности. К характерным признакам также относят общую пастозность и гиперемиию кожи,

кушингоидный тип, диспропорциональное тело, транзиторную гипертрофическую кардиомиопатию и гепатоспленомегалию [23, 35, 42, 61]. В 2016г. в Китае был проведен мета-анализ рандомизированных исследований, направленный на выявление зависимости между нарушением углеводного обмена у матери и риском развития макросомии у плода. Было выявлено, что гипергликемия женщины является самостоятельным предиктором макросомии у плода [35, 165].

У новорожденного ребенка фетопатия характеризуется нарушением метаболической адаптации к последующему постнатальному развитию, следствием чего является задержка созревания органов и систем организма. В большей степени это актуально для центральной нервной системы [9, 15, 23, 37-39]. Данное нарушение в сумме с перинатальной гипоксией обуславливают тяжесть состояния детей при рождении, а также в постнатальном периоде. На основании исследования А.А. Афолина и соавторов, поражение центральной нервной системы характерно для 100% детей, рожденных от матерей с ГСД, у 42% симптоматика сохраняется к концу первого года жизни [15].

Однако, беременность, осложненная ГСД, может быть сопряжена не только с рождением крупных, но и маловесных детей. ЗРП, как правило, является исходом хронической плацентарной недостаточности (ХПН). Сформированная инсулинорезистентность сопровождается сосудистой патологией и эндотелиальной дисфункцией. Чередование гипергликемии и гипогликемии является предиктором оксидативного стресса и способствует формированию патологии микроциркуляторного русла плаценты и развития ХПН [33, 37, 58].

Кроме того, согласно проведенным ранее исследованиям, большая вариабельность концентрации глюкозы плазмы пуповинной крови способствует формированию нарушений кислотно-основного состояния. Гипогликемия приводит к накоплению кислых продуктов обмена, а гипергликемия – углекислого газа. Это приводит к гипоксии плода и формированию ЗРП [29, 33]. Однако данные о факторах липидного обмена и их роли в формировании здоровья плода и новорожденного практически отсутствуют.

Таким образом, выявление новых факторов риска и новых маркеров нарушения жирового обмена у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности является перспективным направлением, позволяющим избежать осложнений течения беременности и нежелательных перинатальных исходов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ, ИЗЛОЖЕННЫМ В ГЛАВЕ 1

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Взаимосвязь липидного обмена и инсулинорезистентности при гестационном сахарном диабете / В. А. Афолина, Н. В. Батрак, А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова // *Акушерство и гинекология*. – 2022. – № 7. – С. 13–20. – DOI 10.18565/aig.2022.7.13-20.

Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Организация работы и объем исследования

Исследование проводилось на базе клиники и женской консультации федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., профессор Малышкина А.И.) в течение 2020-2023 годов. Биохимические исследования проводились в лаборатории клинической биохимии и генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (зав. лабораторией – д.м.н., профессор С.Б. Назаров). Иммунологические исследования проводились в лаборатории клинической иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (зав. лабораторией – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Сотникова Н. Ю.).

Женщинам проводилось полное клинико-лабораторное обследование согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 г. № 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "Акушерство и гинекология", клиническими рекомендациями «Выкидыш (самопроизвольный аборт), 2021» [11] и клиническим рекомендациями «Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, послеродовое наблюдение, 2013» [13]. Ведение пациенток осуществлялось совместно с врачом-эндокринологом.

Клинические группы были сформированы по наличию на момент госпитализации исследования угрозы прерывания беременности во II триместре гестации (МКБ-Х О20.0) и впервые выявленного ГСД (МКБ-Х О24.4). Диагноз ГСД устанавливался исходя из показателей глюкозы плазмы крови натощак и заключения эндокринолога. Наличие угрозы прерывания беременности подтверждали боли внизу живота, кровянистые выделения из половых путей и данные ультразвукового метода исследования (УЗИ).

В исследование вошли 228 беременных женщин в сроке гестации от 13⁰ до 21⁶ недель. Основную группу составили 100 женщин, госпитализированные с угрозой прерывания беременности и впервые выявленным при данной госпитализации ГСД (анкетирование проведено 100 женщинам, лабораторное обследование – 47 пациенткам), в группу сравнения вошли 100 женщин, госпитализированные с угрозой прерывания беременности (анкетирование проведено 100 женщинам, лабораторное обследование – 36 пациенткам), контрольную группу составили 28 здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью, которым были проведены лабораторные методы исследования.

Критерии включения в исследование: возраст 18-45 лет; пациентки с диагнозом ГСД, выявленным при данной госпитализации; наличие угрозы прерывания беременности; наличие информированного добровольного согласия.

Критерии невключения в исследование: многоплодная беременность; беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий; женщины с экстрагенитальной патологией в стадии декомпенсации; наличие острых или обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний на момент обследования; женщины с манифестными формами сахарного диабета.

2.2 Методы исследования

В ходе исследования проводилось анкетирование, основанное на оценке медико-социальных особенностей беременных женщин при получении

информированного добровольного согласия. Для анкетирования была разработана карта, в которую были включены следующие разделы: соматический, акушерско-гинекологический анамнез; наличие вредных привычек.

Для оценки пищевого поведения, тревоги и депрессии, качества сна были использованы стандартизированные опросники HADS (The hospital Anxiety and Depression Scale, Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии), DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire, Голландский опросник пищевого поведения) и шкала субъективных характеристик качества сна Шпигеля.

Шкала HADS предназначена для оценки тревоги и депрессии пациенток. Перед пациентками был разделенный на блоки «тревога» и «депрессия» ряд утверждений, к которым предлагалось по 4 варианта ответа. Женщины должны были выбрать тот, который характеризовал их в момент исследования. За каждый ответ женщины получали баллы, которые суммировались согласно блокам.

Стандартизированный опросник DEBQ посвящен оценке пищевого поведения. Анкета состоит из 33 вопросов, ответы на которые даются по пятибалльной шкале, где 0 - никогда, 5 – очень часто. Сами вопросы разделены на 3 блока, каждый из которых оценивает приверженность к определенному пищевому поведению согласно сумме набранных баллов.

Шкала субъективных характеристик сна Шпигеля оценивает качество сна пациентов. Опросник состоит из 6 параметров, которые нужно оценить от 1 балла, характеризующего самые негативные проявления, до 5 баллов, ассоциированных с хорошим качеством сна: время засыпания, продолжительность сна, ночные пробуждения, сновидения, качество сна, качество пробуждения.

Проводилась выкопировка данных, результатов исследований и наблюдений из историй болезни (ф. № 096/у) и индивидуальных карт беременной и родильницы (ф. №III/У). Наблюдение за каждой пациенткой проводилось в течение всей беременности, состояние новорожденного оценивалось согласно данным из истории новорожденного. От каждой пациентки было получено информированное добровольное согласие на исследование.

В зависимости от течения и исходов беременности женщины основной группы были разделены на подгруппы, которые были сравнены между собой по анамнестическим, клиническим и лабораторным данным.

Биохимические методы исследования

Для проведения биохимических методов исследования была забрана периферическая венозная кровь в объеме 4 мл путем венопункции вен локтевого сгиба в пробирки типа Vacutainer. В течение 10 минут полученный материал был доставлен в лабораторию клинической биохимии и генетики федерального бюджетного образовательного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Там на 1500 оборотах в минуту в течение 1 минут проводилось центрифугирование крови с целью выделения сыворотки, которая далее размещалась в пробирках типа Эппендорф.

В полученной сыворотке сразу определялась концентрация триглицеридов и липопротеидов высокой и низкой плотности колориметрическим фотометрическим методом с использованием автоматического биохимического анализатора AU 480 (Beckman coulter, USA) коммерческими тест-системами той же фирмы. Для определения концентрации свободных жирных кислот использовались коммерческие тест-системы (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Germany). Анализ был выполнен согласно инструкции производителя.

Заявленный производителем предел чувствительности для триглицеридов составил 0,01 ммоль/л, для свободных жирных кислот – 0,01 мкмоль/л, для липопротеидов высокой плотности – 0,002 ммоль/л, для липопротеидов низкой плотности – 0,012 ммоль/л.

Иммунологические методы исследования

Для проведения иммунологических методов исследования кровь была забрана в две центрифужные пробирки: 8 мл - в сухую центрифужную пробирку и 10 мл – в пробирку с раствором гепарина (500 МЕ/мл). В течение 10-15 минут полученный биологический материал доставлялся в лабораторию клинической иммунологии федерального бюджетного образовательного учреждения

«Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Выделение иммунокомпетентных клеток

Для оценки экспрессии мРНК PPAR- γ не случайно были выбраны моноциты. Моноциты являются единственными клетками, которые могут локализоваться как в кровеносном русле, так и в тканях, превращаясь в макрофаги. Оценка экспрессии мРНК PPAR- γ в клетках жировой ткани не представляется возможной, поскольку необходимые методы забора материала являются травматичными для матери и могут спровоцировать развитие угрозы прерывания беременности или при наличии последней привести к потере беременности.

С целью выделения обогащенной популяции моноцитов из венозной крови для ПЦР-исследований проводилась стандартная процедура скоростного центрифугирования в течение 40 минут при 1500 оборотах в минуту в градиенте плотности фикола-урографина ($d = 1,078$). Полученную суспензию мононуклеаров дважды отмывали в Среде 199, доводили концентрацию клеток до 1×10^6 кл/мл и использовали для иммунологических исследований. Получение обогащенной суспензии CD14⁺ моноцитов из смеси мононуклеарных клеток осуществлялось методом магнитной сепарации с использованием магнитных частиц, конъюгированных с анти-человеческими CD14 антителами (Dynabeads®CD14, Invitrogen Limited, USA). Процедуру выделения популяции проводили в соответствии с инструкцией фирмы-разработчика.

Проведение иммуноферментного анализа

Для определения концентрации FAS, FABP4, Pref-1 в сыворотке крови забирали 3 мл крови в сухую пробирку для центрифугирования до полного свертывания биологического материала в течение 10-15 минут. Образовавшийся в пробирке кровяной сгусток обводили по стенкам пробирки длинной иглой. Центрифугирование проводилось в течение 10 минут на 1500 оборотах в минуту. Сыворотку, отделившуюся от сгустка, разливали по пробиркам типа Эппендорф.

Хранение до момента выполнения иммуноферментного анализа (ИФА) проводилось в холодильнике при температуре -20°C .

Концентрацию FAS, FABP4, Pref-1 в сыворотке крови определяли методом ИФА на микропланшетном ридере фирмы Multiscan FC (Thermo Fisher Scientific, China). В таблице 2.2.1 представлены характеристики использовавшихся в работе тест-систем. Анализ был выполнен согласно инструкции фирмы-производителя.

Таблица 2.2.1.

Тест-системы, использованные для проведения иммуноферментного анализа

| № п/п | Показатель | Фирма-производитель | Предел чувствительности системы |
|-------|-------------------------------------|---|---------------------------------|
| 1. | FASN(Fatty Acid Synthase) | Cloud-Clone Corp., USA | 0,131 нг/мл |
| 2. | FABP4(Human Adypocyte FABP) | BioVendor – Laboratorni medicina a.s., Czech Republic | 0,08 нг/мл |
| 3. | PREF-1(Human Preadypocyte Factor 1) | BioVendor – Laboratorni medicina a.s., Czech Republic | 13,0 пг/мл |

Проведение полимеразной цепной реакции

Количественное определение экспрессии м-РНК PPAR- γ CD14+ моноцитами периферической крови проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ОТ-ПЦР). Выделение тотальной м-РНК из моноцитов, лизированных в растворе, содержащем гуанидин изотиоцианат, цитрат натрия, саркозил и 2-меркаптоэтанол, проводили по стандартной гуанидин-изотиоцианат-фенол-хлороформной методике. Полученную таким образом РНК переводили в комплементарную ДНК с использованием коммерческих реагентов «Набор для постановки обратной транскрипции» (ООО «Фрактал Био», Россия). ПЦР-амплификацию в режиме реального времени проводили на амплификаторе с оптической насадкой «iCyclerQ» («BIORAD», USA).

Для проведения количественной ОТ-ПЦР применялись наборы праймеров и зондов для определения уровня экспрессии генов $\beta 2$ -микроглобулина человека и PPAR- γ (ООО «Фрактал Био», Россия). Для количественного определения кДНК в исследуемых образцах строили калибровочную кривую для $\beta 2$ -микроглобулина человека и PPAR- γ , с использованием серии десятикратных разведений образцов контрольной кДНК. В каждом образце определяли количество копий определяемого гена с использованием стандартной кривой, построенной с помощью программного обеспечения «iCyclerQ» («BIORAD», USA). Количество копий определяемого гена PPAR- γ делили на количество копий гена домашнего хозяйства в каждом образце для получения нормализованного значения количества копий определяемого гена, а результаты представляли как нормализованное количество копий в образце ($\times 10^4$ на мкл).

Таблица 2.2.2.

Общее количество проведенных исследований

| Метод исследования | Количество исследований |
|--|-------------------------|
| Колориметрический фотометрический метод | 405 |
| Иммуноферментный анализ | 263 |
| Метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени | 65 |
| Общее количество проведенных исследований | 731 |

2.3 Статистическая обработка данных

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета прикладных программ «Microsoft Office 2010», «Statistica for Windows 6.0.», «OpenEpi», «MedCalc 7.4.4.1». Критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова были применены для оценки рядов данных на нормальность распределения. В случае, если распределение было близким к нормальному, количественное описание

величин проводилось с помощью подсчета среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm (m)$). Был применен t-критерий Стьюдента. В случае, если распределение отличалось от нормального, значения величин представлялись в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей ($Me (Q25\% - Q75\%)$). Достоверность различий между показателями оценивалась посредством критерия Манна-Уитни. В случае описания качественного признака для оценки значимости был применен критерий χ^2 Пирсона. Уровень значимости $p < 0,05$ был расценен как статистически значимый. Расчет отношения шансов различных факторов проводится с определением 95%-го доверительного интервала (ОШ, 95% ДИ). Исследование взаимосвязи между количественными признаками оценивали с помощью парного коэффициента корреляции (r) Спирмана. При этом очень высокой корреляционной связью считали $r = 0,8 - 1,0$; высокой — $r = 0,6 - 0,8$; а при $r = 0,4 - 0,6$ — значимой. Для оценки прогностической и диагностической значимости показателей применялся ROC-анализ с определением AUC (area under ROC-curve), а также уровня чувствительности (Se) и специфичности (Sp).

Глава 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ЖЕНЩИН С ГСД И УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ ГЕСТАЦИИ

3.1 Клинико-анамнестические особенности женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре гестации

На базе федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации проведено анкетирование женщин основной группы и группы сравнения. Анкета в себя включала оценку семейного, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, вредных привычек. Также в нее входили стандартизированные опросники для оценки пищевого поведения, психоэмоционального состояния и качества сна пациенток исследуемых групп.

Согласно результатам опроса, медиана, отражающая возраст наступления данной беременности респонденток, не выявила статистически значимых различий (30 (27 - 35) и 30 (27 - 33) лет; $p=0,17$). При сравнении женщин по возрастным подгруппам различий также выявлено не было (табл. 3.1.1).

При анализе возраста отцов будущих детей статистических различий между группами выявлено не было (34 (30 - 39) и 33 (30 - 36) лет; $p=0,079$). В группе сравнения мужчин, возраст которых не превышал 25 лет, было в 5 раз больше по сравнению с основной группой (3% и 15%; $p=0,007$) (табл. 3.1.2).

При оценке анализа семейного положения проанкетированных женщин, результаты которого представлены в таблице 3.1.3, было выявлено, что женщины основной группы чаще состояли в зарегистрированном браке (92% и 79%; $ОШ=3,06$; 95% ДИ 1,28-7,28; $p=0,01$). Женщины с ГСД состояли в браке более длительное время (6 (4 - 9) и 4 (2 - 8) лет; $p=0,009$).

Таблица 3.1.1.

Распределение по возрасту женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре

| Параметр | Основная группа n=100 | Группа сравнения n=100 | ОШ* | ДИ* | р-значение |
|--|--------------------------|---------------------------|------|------------|------------|
| До 25 лет, абс., % | 17 (17%) | 23 (23%) | 0,69 | 0,34-1,38 | 0,29 |
| 26-30 лет, абс., % | 37 (37%) | 33 (33%) | 1,19 | 0,67-2,13 | 0,55 |
| 31-35 лет, абс., % | 22 (22%) | 31 (31%) | 0,63 | 0,33-1,18 | 0,15 |
| 36-40 лет, абс., % | 22 (22%) | 12 (12%) | 2,07 | 0,96-4,45 | 0,06 |
| 41 год и более, абс., % | 3 (3%) | 1 (1%) | 3,06 | 0,31-29,95 | 0,34 |
| Медиана возраста, лет, (Me (Q25%–Q75%)) | 30 (27 - 35) | 30 (27 - 33) | - | - | 0,17 |

*Отношение шансов, **95% доверительный интервал

Таблица 3.1.2.

Распределение по возрасту отцов будущих детей женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре

| Параметр | Основная группа n=100 | Группа сравнения n=100 | ОШ* | ДИ* | р-значение |
|--|--------------------------|---------------------------|------|-----------|------------|
| До 25 лет, абс., % | 3 (3%) | 15 (15%) | 0,18 | 0,05-0,63 | 0,007 |
| 26-30 лет, абс., % | 25 (25%) | 18 (18%) | 1,51 | 0,77-3,0 | 0,23 |
| 31-35 лет, абс., % | 32 (32%) | 34 (34%) | 0,91 | 0,51-1,65 | 0,76 |
| 36-40 лет, абс., % | 21 (21%) | 18 (18%) | 1,21 | 0,6-2,44 | 0,59 |
| 41 год и более, абс., % | 19 (19%) | 15 (15%) | 1,33 | 0,63-2,79 | 0,45 |
| Медиана возраста, лет, (Me (Q25%–Q75%)) | 34 (30; 39) | 33 (30; 36) | | | 0,079 |

*Отношение шансов, **95% доверительный интервал

Таблица 3.1.3.

Семейное положение женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре

| Параметр | Основная группа n=100 | Группа сравнения n=100 | ОШ* | ДИ** | р-значение |
|--|--------------------------|---------------------------|------|-----------|------------|
| Зарегистрированный брак, абс.,% | 92 (92) | 79 (79) | 3,06 | 1,28-7,28 | 0,01 |
| Незарегистрированный брак, абс.,% | 8 (8) | 21 (21) | 0,33 | 0,14-0,78 | 0,01 |
| Длительность последнего брака, лет, (Me (Q25%-Q75%)) | 6 (4 - 9) | 4 (2 - 8) | | | 0,009 |

*Отношение шансов, **95% доверительный интервал

При анализе вредных привычек у женщин обеих групп было выявлено, что у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре значительно чаще встречаются курение до беременности (35% и 17%; ОШ=2,63; 95% ДИ 1,35-5,11; $p=0,004$), пассивное курение до беременности и во время нее (11% и 6%; ОШ=2,15; 95% ДИ 1,14-4,08; $p=0,02$), употребление алкогольных напитков при беременности (8% и 1%; ОШ=8,61; 95% ДИ 1,06-70,17; $p=0,04$), чем у женщин группы сравнения (табл. 3.1.4).

Был проведен анализ семейного анамнеза (табл. 3.1.5). У женщин основной группы среди родственников первой линии родства, к которым относятся родители, родные братья и сестры, значительно чаще встречались гипертоническая болезнь (ГБ) (51% и 21,21%; ОШ=3,87; 95% ДИ 2,08-7,2; $p<0,001$) и ожирение (21% и 5,05%; ОШ=4,998; 95% ДИ 1,8-13,86; $p=0,002$) по сравнению с группой сравнения. Родственники второго порядка, которыми являются бабушки, дедушки, дяди, тети и племянники, в основной группе значительно чаще страдают ишемической болезнью сердца (ИБС) и инфарктом миокарда (39% и 16,33%;

ОШ=3,28; 95% ДИ 1,67-6,4; $p<0,001$), сахарным диабетом второго типа (47% и 23,47%; ОШ=2,89; 95% ДИ 1,57-5,32; $p<0,001$) по сравнению с группой сравнения.

Таблица 3.1.4.

Вредные привычки у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре

| Параметр | Основная группа n=100 | Группа сравнения n=100 | ОШ* | ДИ** | р-значение |
|---|--------------------------|---------------------------|------|------------|------------|
| Курение до беременности, абс.,% | 35 (35) | 17 (17) | 2,63 | 1,35-5,11 | 0,004 |
| Пассивное курение до и во время данной беременности, абс.,% | 35 (35) | 20 (20) | 2,15 | 1,14-4,08 | 0,02 |
| Употребляли алкогольные напитки до беременности, абс.,% | 78 (78) | 68 (68) | 1,67 | 0,89-3,14 | 0,11 |
| Употребление алкогольных напитков во время беременности, абс.,% | 8 (8) | 1 (1) | 8,61 | 1,06-70,17 | 0,04 |

*Отношение шансов, **95% доверительный интервал

Отягощение наследственности женщин с ГСД и угрозой прерывания
беременности во втором триместре

| Параметр | Основная группа | Группа сравнения | ОШ* | ДИ** | р-значение |
|------------------------------------|-----------------|-------------------|------|----------------|------------|
| Родственники первой линии родства | | | | | |
| ИБС, инфаркт миокарда, абс.,% | 8% (8/100) | 4,04% (4/99) | 2,07 | 0,6- 7,09 | 0,25 |
| ГБ, абс.,% | 51% (51/100) | 21,21% (21/99) | 3,87 | 2,08- 7,2 | <0,001 |
| Инсульт, абс.,% | 5% (5/100) | 2,02% (2/99) | 2,55 | 0,48- 13,48 | 0,27 |
| Сахарный диабет 2 типа, абс.,% | 18% (18/100) | 9,09% (9/99) | 2,2 | 0,93- 5,16 | 0,07 |
| Ожирение, абс.,% | 21% (21/100) | 5,05% (5/99) | 5,0 | 1,8- 13,86 | 0,002 |
| Онкологические заболевания, абс.,% | 12% (12/100) | 11,11% (11/99) | 1,09 | 0,46- 2,6 | 0,84 |
| Родственники второй линии родства | | | | | |
| ИБС, инфаркт миокарда, абс.,% | 39% (39/100) | 16,33% (16/98) | 3,28 | 1,67- 6,4 | <0,001 |
| ГБ, абс.,% | 45% (45/100) | 34,69% (34/98) | 1,54 | 0,87- 2,73 | 0,14 |
| Инсульт, абс.,% | 26% (26/100) | 22,45% (22/98) | 1,21 | 0,63- 2,33 | 0,56 |

*Отношение шансов, **95% доверительный интервал

Продолжение таблицы 3.1.5.

| Параметр | Основная группа | Группа сравнения | ОШ* | ДИ** | р-значение |
|------------------------------------|-----------------|-------------------|------|---------------|------------|
| Сахарный диабет 2 типа, абс., % | 47% (47/100) | 23,47% (23/98) | 2,89 | 1,57- 5,32 | <0,001 |
| Онкологические заболевания, абс.,% | 39% (39/100) | 35,71% (35/98) | 1,15 | 0,65- 2,05 | 0,63 |

*Отношение шансов, **95% доверительный интервал

По структуре гинекологической патологии женщины основной группы и группы сравнения были сопоставимы. Результаты представлены в таблице 3.1.6.

Таблица 3.1.6.

Структура гинекологической патологии у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре

| Параметр | Основная группа n=100 | Группа сравнения n=100 | ОШ* | ДИ** | р-значение |
|--|--------------------------|---------------------------|-------|----------------|------------|
| Острый эндометрит, абс.,% | 0 (0) | 2 (2) | 0,2 | 0,009- 4,14 | 0,29 |
| Хронический эндометрит, абс.,% | 31 (31) | 36 (36) | 0,799 | 0,44- 1,44 | 0,45 |
| Острый сальпингоофорит, абс.,% | 0 (0) | 3 (3) | 0,14 | 0,007- 2,72 | 0,19 |
| Хронический сальпингоофорит, абс.,% | 5 (5) | 11 (11) | 0,43 | 0,14- 1,27 | 0,13 |
| Синдром поликистозных яичников, абс.,% | 8 (8) | 9 (9) | 0,88 | 0,32- 2,38 | 0,8 |

*Относительный риск, **95% доверительный интервал

Продолжение таблицы 3.1.6.

| Параметр | Основная группа n=100 | Группа сравнения n=100 | ОШ* | ДИ** | р-значение |
|---------------------|--------------------------|---------------------------|------|-----------|------------|
| Миома матки, абс.,% | 16 (16) | 17 (17) | 0,93 | 0,44-1,96 | 0,85 |
| Эндометриоз, абс.,% | 20 (20) | 14 (14) | 1,54 | 0,73-3,24 | 0,26 |
| Бесплодие, абс.,% | 12 (12) | 12 (12) | 1,0 | 0,43-2,35 | 1,0 |

*Относительный риск, **95% доверительный интервал

При анализе паритета исследуемых групп было выявлено, что по количеству беременностей (3 (2;3) и 2 (1; 4) беременностей; $p=0,12$), аборт (30% и 25%; ОШ=1,29; 95% ДИ 0,69-2,4; $p=0,43$), выкидышей I триместра (28% и 20%; ОШ=1,56; 95% ДИ 0,81-3,0; $p=0,19$) и II триместра (6% и 4%; ОШ=1,53; 95% ДИ 0,42-5,6; $p=0,51$), неразвивающихся беременностей I триместра (27% и 21%; ОШ=1,39; 95% ДИ 0,72-2,67; $p=0,32$) и II триместра (2% и 4%; ОШ=0,49; 95% ДИ 0,09-2,74; $p=0,41$), привычного невынашивания (14% и 16%; ОШ=0,85; 95% ДИ 0,39-1,86; $p=0,69$), преждевременных (12% и 7%; ОШ=1,81; 95% ДИ 0,68-4,81; $p=0,23$) и своевременных родов (34% и 33%; ОШ=1,05; 95% ДИ 0,58-1,88; $p=0,88$) группы были сопоставимы (табл. 3.1.7).

В ходе анализа течения предыдущих беременностей женщин обеих групп (табл. 3.1.8) было выявлено, что у женщин основной группы значительно чаще встречались гипертензивные расстройства (15% и 4%; ОШ=4,23; 95% ДИ 1,35-13,26; $p=0,01$) и ГСД (9% и 0%; ОШ=20,87; 95% ДИ 1,2-363,56; $p=0,04$) по сравнению с группой сравнения.

Таблица 3.1.7.

Репродуктивный анамнез женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре

| Параметр | Основная группа n=100 | Группа сравнения n=100 | ОШ* | ДИ** | p-значение |
|---|--------------------------|---------------------------|------|-----------|------------|
| Беременность по порядку, беременностей | 3 (2; 3) | 2 (1; 4) | | | 0,12 |
| Первобеременные, абс.,% | 21 (21) | 28 (28) | 0,68 | 0,36-1,3 | 0,25 |
| Повторнобеременные, абс.,% | 79 (79) | 72 (72) | 1,46 | 0,76-2,8 | 0,25 |
| Первородящие, абс.,% | 57 (57) | 60 (60) | 0,88 | 0,5-1,55 | 0,67 |
| Аборты, абс.,% | 30 (30) | 25 (25) | 1,29 | 0,69-2,4 | 0,43 |
| Выкидыши I триместра, абс.,% | 28 (28) | 20 (20) | 1,56 | 0,81-3,0 | 0,19 |
| Выкидыши II триместра, абс.,% | 6 (6) | 4 (4) | 1,53 | 0,42-5,6 | 0,51 |
| Неразвивающаяся беременность I триместра, абс.,% | 27 (27) | 21 (21) | 1,39 | 0,72-2,67 | 0,32 |
| Неразвивающаяся беременность II триместра, абс.,% | 2 (2) | 4 (4) | 0,49 | 0,09-2,74 | 0,41 |

*Отношение шансов, **95% доверительный интервал

Продолжение таблицы 3.1.7.

| Параметр | Основная группа n=100 | Группа сравнения n=100 | ОШ* | ДИ** | р-значение |
|----------------------------------|--------------------------|---------------------------|------|-----------|------------|
| Привычное невынашивание, абс.,% | 14 (14) | 16 (16) | 0,85 | 0,39-1,86 | 0,69 |
| Внематочная беременность, абс.,% | 5 (5) | 15 (15) | 0,3 | 0,1-0,86 | 0,02 |
| Преждевременные роды, абс.,% | 12 (12) | 7 (7) | 1,81 | 0,68-4,81 | 0,23 |
| Своевременные роды, абс.,% | 34 (34) | 33 (33) | 1,05 | 0,58-1,88 | 0,88 |

*Относительный риск, **95% доверительный интервал

Таблица 3.1.8.

Течение предыдущих беременностей и родов у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре

| Параметр | Основная группа n=100 | Группа сравнения n=100 | ОШ* | ДИ** | р-значение |
|-------------------------------------|--------------------------|---------------------------|------|------------|------------|
| Гипертензивные расстройства, абс.,% | 15 (15) | 4 (4) | 4,23 | 1,35-13,26 | 0,01 |
| - ГАГ, абс., % | 6 (6) | 1 (1) | 6,32 | 0,75-53,48 | 0,09 |
| - Умеренная преэклампсия, абс.,% | 6 (6) | 2 (2) | 3,13 | 0,62-15,89 | 0,17 |
| - Тяжелая преэклампсия, абс.,% | 3 (3) | 1 (1) | 3,06 | 0,31-29,95 | 0,34 |

*Отношение шансов, **95% доверительный интервал

Продолжение таблицы 3.1.8.

| Параметр | Основная группа n=100 | Группа сравнения n=100 | ОШ* | ДИ** | р-значение |
|---|--------------------------|---------------------------|-------|-----------------|------------|
| ГСД, абс.,% | 9 (9) | 0 (0) | 20,87 | 1,2- 363,56 | 0,04 |
| Плацентарная недостаточность, абс.,% | 17 (17) | 12 (12) | 1,5 | 0,68- 3,33 | 0,32 |
| Задержка роста плода, абс.,% | 5 (5) | 1 (1) | 5,21 | 0,6- 45,43 | 0,14 |
| Многоводие, абс.,% | 6 (6) | 0 (0) | 13,83 | 0,78- 248,81 | 0,07 |
| Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, абс.,% | 0 (0) | 4 (4) | 0,11 | 0,006- 2,01 | 0,14 |
| Внутриутробная гибель плода, абс.,% | 4 (4) | 2 (2) | 2,04 | 0,37- 11,41 | 0,42 |
| Макросомия плода, абс.,% | 1 (1) | 0 (0) | 3,03 | 0,12- 75,28 | 0,5 |
| Преждевременные роды, абс.,% | 12 (12) | 7 (7) | 1,81 | 0,68- 4,81 | 0,23 |
| Кесарево сечение, абс.,% | 20 (20) | 18 (18) | 1,14 | 0,56- 2,31 | 0,72 |
| Рождение детей с врожденными аномалиями, абс.,% | 4 (4) | 4 (4) | 1,0 | 0,24- 4,11 | 1,0 |

*Отношение шансов, **95% доверительный интервал

При анализе массо-ростовых параметров исследуемых женщин было выявлено, что индекс массы тела (ИМТ) до наступления данной беременности у женщин основной группы и группы сравнения был сопоставим (24,0 (21,08 – 27,85) и 24,23 (20,81 – 26,51) кг/м²; p=0,2) (табл. 3.1.9).

Таблица 3.1.9.

ИМТ женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре

| Параметр | Основная группа n=100 | Группа сравнения n=100 | ОШ* | ДИ** | p-значение |
|---|--------------------------|---------------------------|------|------------|------------|
| ИМТ до беременности, кг/м ² , (Me (Q25%–Q75%)) | 24,0 (21,08 – 27,85) | 24,23 (20,81 – 26,51) | - | - | 0,2 |
| ИМТ ниже нормального до беременности, абс., % | 2 (2) | 8 (8) | 0,23 | 0,04-1,13 | 0,07 |
| ИМТ нормальный до беременности, абс., % | 58 (58) | 49 (49) | 1,44 | 0,82-2,51 | 0,2 |
| Избыточная масса тела, абс., % | 29 (29) | 33 (33) | 0,83 | 0,46-1,51 | 0,54 |
| Ожирение I степени, абс., % | 9 (9) | 9 (9) | 1,0 | 0,38-2,63 | 1,0 |
| Ожирение II степени, абс., % | 2 (2) | 1 (1) | 2,02 | 0,18-22,65 | 0,57 |
| Ожирение III степени, абс., % | 0 (0) | 0 (0) | 1,0 | 0,02-50,89 | 1,0 |

*Отношение шансов, **95% доверительный интервал

В таблице 3.1.10 представлена структура экстрагенитальной патологии исследуемых групп женщин. Женщины основной группы чаще имели

хронические заболевания, чем женщины группы сравнения (56% и 32%; ОШ=2,7; 95% ДИ 1,52-4,81; $p<0,001$). Среди выявленных соматических заболеваний у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре значимо чаще встречались гипертоническая болезнь (12% и 1%; ОШ=13,5; 95% ДИ 1,72-105,94; $p=0,01$), чем у женщин с угрозой прерывания беременности.

Таблица 3.1.10.

Структура экстрагенитальной патологии у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре

| Параметр | Основная группа n=100 | Группа сравнения n=100 | ОШ* | ДИ** | p-значение |
|---|--------------------------|---------------------------|------|------------|------------|
| Соматически здоровы, абс.,% | 44 (44) | 68 (68) | 0,37 | 0,21-0,66 | <0,001 |
| Страдают хроническими заболеваниями, абс.,% | 56 (56) | 32 (32) | 2,7 | 1,52-4,81 | <0,001 |
| Мочекаменная болезнь, абс.,% | 5 (5) | 2 (2) | 2,58 | 0,49-13,62 | 0,26 |
| Гипертоническая болезнь, абс.,% | 20 (20) | 3 (3) | 8,08 | 2,32-28,19 | 0,001 |
| Ожирение, абс., % | 11 (11) | 10 (10) | 1,11 | 0,45-2,75 | 0,82 |
| Заболевания щитовидной железы, абс.,% | 10 (10) | 8 (8) | 1,28 | 0,48-3,38 | 0,62 |

*Относительный риск, **95% доверительный интервал

При анализе результатов, полученных по шкале HADS, оценивающей тревогу и депрессию пациентов, было обнаружено, что у женщин основной группы чаще встречались симптомы тревоги (42% и 22%; ОШ=2,57; 95% ДИ 1,38-4,76; $p=0,003$) и депрессии (37% и 20%; ОШ=2,35; 95% ДИ 1,42-4,44; $p=0,009$). Медиана баллов, характеризующих тревогу (7 (4; 9) и 5 (3; 6) баллов; $p<0,001$) и

депрессию (6 (3; 8) и 4 (2; 7) баллов; $p=0,002$) была значимо выше в основной группе. Результаты представлены в таблице 3.1.11.

Таблица 3.1.11.

Оценка тревоги и депрессии женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре по шкале HADS

| Параметр | Основная группа n=100 | Группа сравнения n=100 | ОШ* | ДИ** | p-значение |
|------------------------------------|--------------------------|---------------------------|------|-----------|------------|
| Тревога, баллы, (Ме (Q25%–Q75%)) | 7 (4 - 9) | 5 (3 - 6) | | | <0,001 |
| Присутствует тревога, абс., % | 42 (42) | 22 (22) | 2,57 | 1,38-4,76 | 0,003 |
| Депрессия, баллы, (Ме (Q25%–Q75%)) | 6 (3 - 8) | 4 (2 - 7) | | | 0,002 |
| Присутствует депрессия, абс., % | 37 (37) | 20 (20) | 2,35 | 1,42-4,44 | 0,009 |

*Отношение шансов, **95% доверительный интервал

В результате анализа результатов анкетирования женщин обеих групп по стандартизированному опроснику DEBQ, который оценивает пищевое поведение, было выявлено, что женщины основной группы достоверно чаще страдали различными формами нарушения пищевого поведения (89% и 70%; ОШ=1,27; 95% ДИ 1,1-1,47; $p=0,001$). Медиана баллов, характеризующих ограничительное пищевое поведение (2,7 (2,3 - 3,1) и 1,8 (1,3 - 2,4) баллов; $p<0,001$) и экстернальное пищевое поведение (3,0 (2,5 - 3,3) и 2,6 (2,1 - 3,0); $p<0,001$), была достоверно выше у женщин основной группы. Медиана баллов, характеризующих эмоциональное пищевое поведение (1,31 (1,08 - 1,96) и 1,54 (1,15 - 2,08); $p>0,05$) не была статистически значимой.

В основной группе достоверно чаще встречались такие формы нарушения пищевого поведения как ограничительное пищевое поведение (58% и 25%;

ОШ=4,14; 95% ДИ 2,27-7,57; $p<0,001$) и экстернальное пищевое поведение (65% и 40%; ОШ=2,79; 95% ДИ 1,57-4,94; $p<0,001$). При оценке частоты встречаемости эмоционального пищевого поведения статистически значимых различий не было (32% и 39%; ОШ=0,74; 95% ДИ 0,41-1,32; $p=0,3$). Полученные результаты представлены в таблице 3.1.12.

Таблица 3.1.12.

Оценка пищевого поведения женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре по шкале DEBQ.

| Параметр | Основная группа n=100 | Группа сравнения n=100 | ОШ* | ДИ** | р-значение |
|--|--------------------------|---------------------------|------|-----------|------------|
| Нарушение пищевого поведения, абс., % | 89 (89) | 70 (70) | 3,47 | 1,62-7,4 | 0,001 |
| Ограничительное пищевое поведение, баллы, (Me (Q25%–Q75%)) | 2,7 (2,3 - 3,1) | 1,8 (1,3 - 2,4) | | | <0,001 |
| Ограничительное пищевое поведение, абс., % | 58 (58) | 25 (25) | 4,14 | 2,27-7,57 | <0,001 |
| Эмоциональное пищевое поведение, баллы, (Me (Q25%–Q75%)) | 1,31 (1,08 - 1,96) | 1,54 (1,15 - 2,08) | | | 0,8 |
| Эмоциональное пищевое поведение, абс., % | 32 (32) | 39 (39) | 0,74 | 0,41-1,32 | 0,3 |
| Экстернальное пищевое поведение, баллы, (Me (Q25%–Q75%)) | 3,0 (2,5 - 3,3) | 2,6 (2,1 - 3,0) | | | <0,001 |
| Экстернальное пищевое поведение, абс., % | 65 (65) | 40 (40) | 2,79 | 1,57-4,94 | <0,001 |

*Отношение шансов, **95% доверительный интервал

По шкале субъективных характеристик сна Шпигеля выявлено, что у женщин основной группы медиана баллов, характеризующих качество сна, значительно ниже, чем у женщин группы сравнения (18 (16 – 22) баллов и 20 (18-22) баллов; $p=0,04$). Результаты являются статистически значимыми (табл. 3.1.13).

Таблица 3.1.13.

Оценка качества сна женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре по шкале субъективных характеристик сна Шпигеля

| Параметр | Основная группа n=100 | Группа сравнения n=100 | ОШ* | ДИ** | p-значение |
|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------|------|-----------|------------|
| Качество сна, баллы, (Ме (Q25%–Q75%)) | 18 (16 - 22) | 20 (18 - 22) | | | 0,04 |
| Нарушений сна нет, абс., % | 29 (29) | 32 (32) | 0,89 | 0,48-1,59 | 0,6 |
| Пограничные нарушения сна, абс., % | 31 (31) | 37 (37) | 0,77 | 0,43-1,38 | 0,37 |
| Выраженные нарушения сна, абс., % | 40 (40) | 31 (31) | 1,48 | 0,83-2,66 | 0,18 |

Таким образом, проведенный анализ семейного, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, вредных привычек, качества сна, пищевого поведения и психоэмоционального состояния позволил выявить клиничко-анамнестические особенности у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре. Было проведено ранжирование выявленных нами клиничко-анамнестических особенностей. Результаты представлены в таблице 3.1.14.

Проведенный корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между факторами, характеризующими клиничко-анамнестические особенности ($p>0,05$).

Ранжирование клинико-anamнестических особенностей у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре

| Факторы риска | Отношение шансов | р-значение | Ранг |
|--|--------------------|------------|------|
| ГСД в предыдущую беременность | 20,87 (1,2-363,56) | 0,04 | I |
| Употребление алкогольных напитков во время данной беременности | 8,61 (1,06-70,17) | 0,04 | II |
| ГБ | 8,08 (2,32-28,19) | 0,001 | III |
| Ожирение у родственников I порядка | 5,0 (1,8-13,86) | 0,003 | IV |
| Гипертензивные расстройства в предыдущую беременность | 4,23 (1,35-13,26) | 0,01 | V |
| Ограничительное пищевое поведение | 4,14 (2,27-7,57) | <0,001 | VI |
| ГБ у родственников I порядка | 3,87 (2,08-7,2) | <0,001 | VII |
| Нарушение пищевого поведения | 3,47 (1,62-7,4) | 0,001 | VIII |
| ИБС, инфаркт миокарда у родственников II порядка | 3,28 (1,67-6,4) | <0,001 | IX |
| Сахарный диабет II типа у родственников II порядка | 2,89 (1,57-5,32) | 0,001 | X |
| Экстернальное пищевое поведение | 2,79 (1,57-4,94) | <0,001 | XI |
| Курение до данной беременности | 2,63 (1,35-5,11) | 0,004 | XII |
| Пассивное курение | 2,15 (1,14-4,08) | 0,02 | XIII |

Нами выявлено, что клинико-anamнестическими особенностями женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре гестации являлись

ГСД и гипертензивные расстройства в предыдущую беременность, гипертоническая болезнь, отягощенный семейный анамнез (ГБ и ожирение у родственников I порядка и ИБС, инфаркт и сахарный диабет II типа у родственников II порядка), пассивное курение и курение до наступления беременности, употребление алкогольных напитков при данной беременности, нарушение пищевого поведения, а именно, такие его формы как ограничительное и экстернальное, женщин с ГСД отличало более низкое качество сна.

3.2 Течение беременности и перинатальные исходы у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре

Течение настоящей беременности и ее исходы были прослежены у 47 женщин основной группы и у 36 женщин группы сравнения.

Женщины, включенные в исследование, были сопоставимы по сроку беременности ($17,15 \pm 3,01$ недель и $17,78 \pm 2,83$; $p=0,34$) (табл. 3.2.1). Распределение данных было близким к нормальному, поэтому для оценки применялся t-критерий Стьюдента.

Таблица 3.2.1.

Сравнительная характеристика сроков беременности на момент взятия в исследование женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре

| Параметр | Основная группа n=47 | Группа сравнения n=36 | p-значение |
|---|-------------------------|-----------------------------|------------|
| Срок гестации; недель, ($M \pm (m)$) | $17,15 \pm 3,01$ | $17,78 \pm 2,83$ | 0,34 |

По результатам биохимического анализа крови было выявлено, что у женщин основной группы достоверно выше были показатели глюкозы венозной

плазмы крови (5,3 ммоль/л (5,2 - 5,88) и 4,4 ммоль/л (4,2 - 4,6); $p < 0,001$) (табл. 3.2.2), чем у женщин группы сравнения. Это является закономерным и входит в состав понятия о ГСД [13]. Концентрация биохимических показателей в сыворотке крови (АЛТ, АСТ, холестерин, креатинин, общий белок, мочеви́на, билирубин общий) между группами статистически значимо не отличалась ($p > 0,05$).

Особенности течения беременности обследованных женщин представлены в таблице 3.2.3. Из полученных данных следует, что течение беременности в I и II триместрах у женщин основной группы и группы сравнения не различалось. В III триместре у женщин, страдающих ГСД и угрозой прерывания беременности, течение беременности чаще осложнялось ЗРП (38,3% и 8,33%; ОШ=6,83; 95% ДИ 1,82-25,56; $p=0,004$), макросомией плода (21,28% и 0%; ОШ=32,8; 95% ДИ 1,88-573,38; $p=0,02$), диабетической фетопатией (21,28% и 0%; ОШ=32,8; 95% ДИ 1,88-573,38; $p=0,02$).

Таблица 3.2.2.

Характеристика биохимического анализа крови у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре

| Показатель | Основная группа | Группа сравнения | р-значение |
|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------|
| АЛТ, Ед/л, (Ме (Q25%–Q75%)) | 16,6 (10,2 - 28,43) n=44 | 13,55 (9,8 - 18,38) n=36 | 0,19 |
| АСТ, Ед/л, (Ме (Q25%–Q75%)) | 17,4 (12,7 - 23,63) n=44 | 16,45 (13,98 - 23,08) n=36 | 0,96 |
| Холестерин, ммоль/л, (Ме (Q25%–Q75%)) | 5,53 (4,6 - 6,34) n=46 | 5,79 (4,84 - 6,59) n=36 | 0,62 |
| Креатинин, мкмоль/л, (Ме (Q25%–Q75%)) | 54,05 (49,95 - 62,23) n=42 | 57,3 (52,05 - 61,03) n=36 | 0,66 |

Продолжение таблицы 3.2.2.

| Показатель | Основная группа | Группа сравнения | р-значение |
|---|------------------------------|------------------------------|------------|
| Общий белок, г/л, (Ме (Q25%–Q75%)) | 70,95 (67,9 - 73,25) n=46 | 70,85 (68,6 - 72,43) n=36 | 0,98 |
| Мочевина, ммоль/л, (Ме (Q25%–Q75%)) | 2,32 (1,85 - 2,75) n=46 | 2,45 (2,13 - 2,81) n=36 | 0,21 |
| Билирубин общий, мкмоль/л, (Ме (Q25%–Q75%)) | 8,43 (7,31 - 9,78) n=46 | 8,75 (6,65 - 10,03) n=36 | 0,29 |
| Глюкоза плазмы, ммоль/л, (Ме (Q25%–Q75%)) | 5,3 (5,2 - 5,88) n=47 | 4,4 (4,2 - 4,6) n=36 | <0,001 |

Таблица 3.2.3.

Особенности течения беременности у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре

| Параметр | Основная группа n=47 | Группа сравнения n=36 | ОШ* | ДИ** | р-значение |
|---|-------------------------|--------------------------|------|------------|------------|
| Первый триместр | | | | | |
| Рвота беременных легкой степени, абс.,% | 23 (48,93) | 14 (38,89) | 1,51 | 0,62-3,63 | 0,36 |
| Анемия, абс.,% | 12 (25,53) | 10 (27,78) | 0,89 | 0,33-2,38 | 0,82 |
| Угрожающий ранний выкидыш, абс.,% | 20 (42,55) | 13 (36,11) | 1,48 | 0,61-3,58 | 0,38 |
| Второй триместр | | | | | |
| Угроза прерывания беременности, абс.,% | 47 (100) | 36 (100) | 1,03 | 0,03-67,16 | 0,9 |

*Отношение шансов, **95% доверительный интервал

Продолжение таблицы 3.2.3.

| Параметр | Основная группа n=47 | Группа сравнения n=36 | ОШ* | ДИ** | р-значение |
|---------------------------------|-------------------------|--------------------------|------|-------------|------------|
| ИЦН, цервикосеркляж, абс.,% | 14 (29,79) | 6 (16,67) | 2,12 | 0,72-6,23 | 0,17 |
| Предлежание плаценты, абс.,% | 1 (2,13) | 3 (8,33) | 0,24 | 0,02-2,4 | 0,22 |
| Анемия, абс.,% | 11 (23,4) | 7 (19,44) | 1,27 | 0,44-3,68 | 0,66 |
| ГАГ, абс.,% | 2 (4,26) | 0 (0) | 4,01 | 0,19-86,19 | 0,37 |
| Третий триместр | | | | | |
| Угрожающие преждевременные роды | 28 (59,57) | 14 (38,89) | 2,32 | 0,95-5,63 | 0,06 |
| Анемия, абс.,% | 13 (27,66) | 9 (25,0) | 1,15 | 0,43-3,08 | 0,79 |
| ГАГ, абс.,% | 3 (6,38) | 1 (2,78) | 2,39 | 0,24-23,95 | 0,46 |
| Преэклампсия умеренная, абс.,% | 2 (4,26) | 0 (0) | 4,01 | 0,19-86,19 | 0,37 |
| Преэклампсия тяжелая, абс.,% | 3 (6,38) | 0 (0) | 5,74 | 0,29-114,79 | 0,25 |
| ЗРП (по УЗИ), абс.,% | 18 (38,3) | 3 (8,33) | 6,83 | 1,82-25,56 | 0,004 |
| Макросомия (по УЗИ), абс.,% | 14 (30,43) | 0 (0) | 32,8 | 1,88-573,38 | 0,02 |
| Многоводие, абс.,% | 7 (14,89) | 2 (5,56) | 2,98 | 0,58-15,29 | 0,19 |
| Маловодие, абс.,% | 1 (2,13) | 1 (2,78) | 0,76 | 0,05-12,59 | 0,85 |
| Симфизит, абс.,% | 2 (4,26) | 1 (2,78) | 1,56 | 0,14-17,86 | 0,72 |

*Отношение шансов, **95% доверительный интервал

Продолжение таблицы 3.2.3.

| Параметр | Основная группа n=47 | Группа сравнения n=36 | ОШ* | ДИ** | р-значение |
|---|-------------------------|--------------------------|------|-------------|------------|
| Несостоятельность рубца на матке, абс.,% | 0 (0) | 1 (2,78) | 0,25 | 0,01-6,3 | 0,4 |
| Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, абс.,% | 5 (10,64) | 2 (5,56) | 2,02 | 0,37-11,09 | 0,42 |
| Диабетическая фетопатия, абс., % | 14 (30,43) | 0 (0) | 32,8 | 1,88-573,38 | 0,02 |

*Отношение шансов, **95% доверительный интервал

На момент госпитализации женщины основной группы и группы сравнения получали стандартную сохраняющую терапию по поводу угрозы прерывания беременности. Всем женщинам с ГСД и угрозой прерывания беременности была рекомендована диетотерапия, только одна беременная (2,17%) при данной госпитализации была переведена на инсулинотерапию.

По результатам анализа течения родов статистически значимых различий между женщинами основной группы и группы сравнения не было выявлено (табл. 3.2.4). Распределение количественных данных, представленных в этой таблице, было близким к нормальному распределению, поэтому оценка проводилась с помощью t-критерия Стьюдента.

В случае родов через естественные родовые пути женщинам проводилась преиндукция и индукция родов.

Особенности исходов беременности у женщин с ГСД и угрозой прерывания
беременности во втором триместре

| Параметр | Основная группа n=47 | Группа сравнения n=36 | ОШ* | ДИ** | р-значение |
|---|-------------------------|--------------------------|------|-------------|------------|
| Поздний самопроизвольный выкидыш, абс.,% | 1 (2,13) | 2 (5,56) | 0,37 | 0,03-4,24 | 0,42 |
| Преждевременные роды, абс.,% | 11 (23,91) | 4 (11,76) | 2,36 | 0,68-8,18 | 0,18 |
| Срок преждевременных родов, недель, (M±(m)) | 33,27±4,54 | 32,5±3,32 | - | - | 0,73 |
| Своевременные роды, абс.,% | 35 (76,09) | 30 (88,24) | 0,42 | 0,12-1,47 | 0,18 |
| Срок своевременных родов, недель, (M±(m)) | 38,2±0,58 | 38,57±0,86 | - | - | 0,05 |
| Роды через естественные родовые пути, абс.,% | 14 (30,43) | 14 (41,18) | 0,63 | 0,25-1,58 | 0,32 |
| Роды путем операции кесарево сечение, абс.,% | 32 (68,09) | 20 (55,56) | 1,71 | 0,7-4,19 | 0,24 |
| Плановое кесарево сечение, абс.,% | 18 (39,13) | 13 (38,24) | 1,04 | 0,42-2,58 | 0,94 |
| Экстренное кесарево сечение, абс.,% | 14 (30,43) | 7 (20,59) | 1,69 | 0,6-4,78 | 0,33 |
| Структура показаний к оперативному родоразрешению | | | | | |
| Преэклампсия тяжелая, абс.,% | 3 (6,38) | 0 (0) | 5,74 | 0,29-114,79 | 0,25 |
| Симфизит, абс.,% | 3 (6,38) | 1 (2,78) | 2,39 | 0,24-23,95 | 0,46 |
| Рубец на матке и отказ от ведения родов через естественные родовые пути, абс.,% | 8 (17,02) | 5 (14,17) | 1,27 | 0,38-4,28 | 0,7 |
| Несостоятельность рубца на матке, абс.,% | 0 (0) | 1 (2,78) | 0,25 | 0,01-6,3 | 0,4 |

*Отношение шансов, **95% доверительный интервал

Продолжение таблицы 3.2.4.

| Параметр | Основная группа n=47 | Группа сравнения n=36 | ОШ* | ДИ** | р-значение |
|---|-------------------------|--------------------------|------|------------|------------|
| Разрывы родовых путей в предыдущих родах III-IV степеней, абс.,% | 2 (4,34) | 0 (0) | 4,01 | 0,19-86,19 | 0,37 |
| Патология органов зрения, абс.,% | 1 (2,13) | 1 (2,78) | 0,76 | 0,05-12,59 | 0,85 |
| Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, абс.,% | 5 (10,64) | 2 (5,56) | 2,02 | 0,37-11,09 | 0,42 |
| Клинически узкий таз, абс.,% | 4 (8,7) | 5 (14,17) | 0,55 | 0,14-2,23 | 0,41 |
| Дистресс плода со снижением ЧСС, абс.,% | 2 (4,34) | 2 (5,88) | 0,73 | 0,1-5,44 | 0,76 |
| Декомпенсация плацентарной недостаточности, абс.,% | 4 (8,7) | 3 (8,33) | 1,02 | 0,21-4,89 | 0,98 |

*Отношение шансов, **95% доверительный интервал

Были оценены исходы беременностей у данных групп женщин (табл. 3.2.5). Женщины, страдающие ГСД, реже рожали детей, вес которых соответствует гестационному возрасту (34,78% и 91,18%; ОШ=0,05; 95% ДИ 0,01-0,2; $p<0,001$): статистически значимо чаще в основной группе, чем в группе сравнения, были рождены дети, маловесные к сроку гестации (34,78% и 5,88%; ОШ=8,53; 95% ДИ 1,81-40,29; $p=0,007$), и дети с макросомией (30,43% и 2,94%; ОШ=14,44; 95% ДИ 1,8-116,29; $p=0,01$). Оценка новорожденных была проведена по шкале INTERGROWTH-21st (The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century, Международный консорциум по развитию плода и новорожденного в 21 веке).

Статистически значимых отличий в средних значениях массы (3420 (2865 - 4110) г и 3330 (3063 - 3550) г; $p=0,16$) и росте доношенных детей (51 (50 - 54) см и

52 (50 - 53) см; $p=0,81$), а также в средних значениях массы (2720 (2115 - 2995) г и 2052 (1774 - 2249) г; $p=0,47$) и росте недоношенных детей (48 (45 - 51) см и 46 (41 - 47) см; $p=0,6$) выявлено не было.

При анализе оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минутах доношенных и недоношенных детей, статистически значимых различий также выявлено не было. Эти данные подчинялись законам нормального распределения и были оценены с помощью t-критерия Стьюдента.

Статистически значимо чаще дети, рожденные матерями основной группы, имели перинатальную патологию (45,65% и 20,59%; ОШ=3,12; 95% ДИ 1,13-8,56; $p=0,03$). Характеристика состояния здоровья новорожденных представлена в таблице 3.2.6.

Таблица 3.2.5.

Особенности состояния здоровья новорожденных от матерей с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре

| Параметр | Основная группа n=46 | Группа сравнения n=34 | ОШ* | ДИ** | p-значение |
|---|-------------------------|--------------------------|------|-----------|------------|
| Доношенные новорожденные, абс.,% | 35 (76,09) | 30 (88,24) | 0,42 | 0,12-1,47 | 0,18 |
| Масса доношенных новорожденных, г, (Ме (Q25%–Q75%)) | 3420 (2865 - 4110) | 3330 (3063 - 3550) | - | - | 0,16 |
| Рост доношенных новорожденных, см, (Ме (Q25%–Q75%)) | 51 (50 - 54) | 52 (50 - 53) | - | - | 0,81 |
| Массо-ростовой коэффициент доношенных новорожденных, г/см, (Ме (Q25%–Q75%)) | 67,88 (59,89 - 78,53) | 64,74 (61,26 - 68,86) | - | - | 0,13 |

*Отношение шансов, **95% доверительный интервал

Продолжение таблицы 3.2.5.

| Параметр | Основная группа n=46 | Группа сравнения n=34 | ОШ* | ДИ** | р-значение |
|---|-------------------------|--------------------------|------|-----------|------------|
| Оценка по шкале Апгар на 1 минуте доношенных новорожденных, баллы, (M±(m)) | 7,66±0,59 | 7,83±0,46 | - | - | 0,18 |
| Оценка по шкале Апгар на 5 минуте доношенных новорожденных, баллы, (M±(m)) | 8,67±0,59 | 8,33±0,46 | - | - | 0,18 |
| Недоношенные новорожденные, абс.,% | 11 (23,91) | 4 (11,76) | 2,36 | 0,68-8,18 | 0,18 |
| Масса недоношенных новорожденных, г, (Me (Q25%–Q75%)) | 2720 (2115 - 2995) | 2052 (1774 - 2249) | - | - | 0,47 |
| Рост недоношенных новорожденных, см, (Me (Q25%–Q75%)) | 48 (45 - 51) | 46 (41 - 47) | - | - | 0,6 |
| Массо-ростовой коэффициент недоношенных новорожденных, г/см, (Me (Q25%–Q75%)) | 57,87 (47,01 - 58,82) | 45,14 (40,61 - 49,34) | - | - | 0,61 |
| Оценка по шкале Апгар на 1 минуте недоношенных новорожденных, баллы, (M±(m)) | 5,72±2,83 | 4,75±3,2 | - | - | 0,61 |

*Отношение шансов, **95% доверительный интервал

Продолжение таблицы 3.2.5.

| Параметр | Основная группа n=46 | Группа сравнения n=34 | ОШ* | ДИ** | р-значение |
|--|-------------------------|--------------------------|-------|------------|------------|
| Оценка по шкале Апгар на 5 минуте недоношенных новорожденных, баллы, (M±(m)) | 6,55±3,24 | 5,5±3,7 | - | - | 0,64 |
| Нормальное физическое развитие на момент родов, абс.,% | 16 (34,78) | 31 (91,18) | 0,05 | 0,01-0,2 | < 0,001 |
| Новорожденный, маловесный к сроку гестации, абс.,% | 16 (34,78) | 2 (5,88) | 8,53 | 1,81-40,29 | 0,007 |
| Макросомия, абс.,% | 14 (30,43) | 1 (2,94) | 14,44 | 1,8-116,29 | 0,01 |
| Умеренная асфиксия, абс.,% | 0 (0) | 3 (8,82) | 0,1 | 0,005-1,94 | 0,13 |

*Отношение шансов, **95% доверительный интервал

Таблица 3.2.6.

Характеристика перинатальной патологии и маршрутизация новорожденных от матерей с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре

| Параметр | Основная группа n=46 | Группа сравнения n=34 | ОШ* | ДИ** | р-значение |
|---------------------------------------|-------------------------|--------------------------|------|------------|------------|
| Имели перинатальную патологию, абс.,% | 21 (45,65) | 7 (20,59) | 3,12 | 1,13-8,56 | 0,03 |
| ВЖК, абс.,% | 1 (2,22) | 0 (0) | 2,27 | 0,09-57,57 | 0,62 |

*Отношение шансов, **95% доверительный интервал

Продолжение таблицы 3.2.6.

| Параметр | Основная группа n=46 | Группа сравнения n=34 | ОШ* | ДИ** | р-значение |
|--|-------------------------|--------------------------|------|----------------|------------|
| Дыхательные нарушения, в т.ч. | 2 (4,44) | 3 (8,82) | 0,47 | 0,07- 2,98 | 0,42 |
| - врожденная пневмония | 2 (4,44) | 1 (2,92) | 1,5 | 0,13- 17,25 | 0,74 |
| - РДС | | | | | |
| Неонатальная желтуха, абс.,% | 12 (20,09) | 3 (8,82) | 3,65 | 0,94- 14,15 | 0,06 |
| Геморрагическая болезнь новорожденных, абс.,% | 1 (2,22) | 0 (0) | 2,27 | 0,09- 57,57 | 0,62 |
| Гипогликемия новорожденных, абс., % | 3 (6,67) | 0 (0) | 5,82 | 0,29- 116,6 | 0,25 |
| Переведен из родблока в ДО, абс., % | 37 (80,43) | 30 (88,24) | 0,55 | 0,15- 1,96 | 0,35 |
| Переведен из родблока в ДРО, абс., % | 9 (19,57) | 4 (11,76) | 1,82 | 0,51- 6,51 | 0,35 |
| Выписан домой, абс.,% | 35 (76,09) | 29 (85,29) | 0,55 | 0,17- 1,76 | 0,31 |
| Выписан на 2-ой этап выхаживания, абс.,% | 11 (23,91) | 5 (14,71) | 1,82 | 0,57- 5,85 | 0,31 |

*Отношение шансов, **95% доверительный интервал

Был проведен сравнительный анализ клинико-anamnestических особенностей женщин основной группы, родивших детей с массой тела, соответствующей сроку гестации, с женщинами основной группы, родивших детей, маловесных к сроку гестации, и детей с макросомией (табл. 3.2.7 и табл. 3.2.8). Было выявлено, что в сравнении с женщинами, родившими детей с массой

тела, соответствующей сроку гестации, и женщины, родившие детей с макросомией, отличались большим ИМТ до наступления беременности (27,36 (22,37 - 29,28) кг/м² и 21,98 (20,64 - 25,999) кг/м², p=0,04). Эти беременные чаще характеризовались экстернальным пищевым поведением (92,86% и 50,0%; ОШ=13,0; 95% ДИ 1,36-124,3; p=0,03) (табл. 3.2.7).

У женщин, родивших детей, маловесных к сроку гестации, акушерско-гинекологический анамнез значимо чаще был отягощен неразвивающейся беременностью (58,82% и 18,75%; ОШ=16,88; 95% ДИ 1,8-158,06; p=0,01) либо самопроизвольным выкидышем (52,94% и 6,25%; ОШ=6,19; 95% ДИ 1,27-30,17; p=0,02) в первом триместре гестации, а данная беременность более часто сопровождалась развитием ИЦН (64,71% и 12,5%; ОШ=12,83; 95% ДИ 2,15-76,45; p=0,005) (табл. 3.2.8).

Таблица 3.2.7.

Факторы риска рождения детей с макросомией у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре

| Параметр | Пациентки, родившие детей с макросомией n=14 | Пациентки, дети которых имели нормальное физическое развитие при рождении n=16 | ОШ* | ДИ** | p-значение |
|---|---|---|------|------------|------------|
| Экстернальное пищевое поведение; абс., % | 13 (92,86) | 8 (50,0) | 13,0 | 1,36-124,3 | 0,03 |

*Отношение шансов, **95% доверительный интервал

Таблица 3.2.8.

Факторы риска рождения детей, маловесных к сроку гестации, у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре

| Параметр | Пациентки, родившие детей, маловесных к сроку гестации n=17 | Пациентки, дети которых имели нормальное физическое развитие при рождении n=16 | ОШ* | ДИ** | р-значение |
|--|--|---|-------|------------|------------|
| Самопроизвольный выкидыш в I триместре в анамнезе; абс., % | 9 (52,94) | 1 (6,25) | 16,88 | 1,8-158,06 | 0,01 |
| Неразвивающаяся беременность в I триместре в анамнезе; абс., % | 10 (58,82) | 3 (18,75) | 6,19 | 1,27-30,17 | 0,02 |
| ИЦН при данной беременности; абс., % | 11 (64,71) | 2 (12,5) | 12,83 | 2,15-76,45 | 0,005 |

*Отношение шансов, **95% доверительный интервал

Таким образом, в ходе анализа течения беременности женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре выявлено, что у них в третьем триместре значимо чаще имели место ЗРП, макросомия плода, диабетическая фетопатия по УЗИ.

Женщины с угрозой прерывания беременности, страдающие ГСД, реже рожали детей, вес которых соответствует гестационному возрасту: это были дети, маловесные к сроку гестации, или дети с макросомией.

Женщины основной группы, родившие детей с макросомией, отличались экстернальным пищевым поведением. Факторами риска рождения детей, маловесных к сроку гестации, у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности являются неразвивающиеся беременности и самопроизвольные выкидыши первого триместра в анамнезе, а также осложнение данной беременности ИЦН.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ, ИЗЛОЖЕННЫМ В ГЛАВЕ 3

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Малышкина, А. И. Оценка пищевого поведения, психоэмоционального состояния, качества жизни и факторов риска развития гестационного сахарного диабета у женщин с угрожающим поздним выкидышем / А. И. Малышкина, Н. В. Батрак, В. А. Афолина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2023. – Т. 23, № 6–2. – С. 155–161. – DOI 10.17116/rosakush202323062155.
2. Малышкина, А. И. Факторы риска развития гестационного сахарного диабета при угрожающем позднем выкидыше во втором триместре гестации / А. И. Малышкина, В. А. Афолина Н. В. Батрак // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2023. – Т. 28, № 3. – С. 10–18. – DOI 10.52246/1606-8157_2023_28_3_10.

Публикации в других изданиях:

1. Афолина, В. А. Оценка уровня тревоги и депрессии у беременных женщин, страдающих гестационным сахарным диабетом, во втором триместре беременности / В. А. Афолина, А. И. Малышкина, Н. В. Батрак // Материалы XVI международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 18–21 января 2022 года). – Москва : МЕДИ Экспо, 2022. – С. 23–24.
2. Афолина, В. А. Факторы риска гестационного сахарного диабета у женщин с угрожающим поздним выкидышем / В. А. Афолина, А. И. Малышкина, Н. В.

- Батрак // *Мать и Дитя* : материалы XVI Регионального научно-образовательного форума и Пленума Правления РОАГ (Санкт-Петербург, 28–30 июня 2023 года). – Москва, 2023. – С. 14–15.
3. Афолина, В. А. Клинико-лабораторные особенности, оценка течения беременности и перинатальных исходов у женщин с ГСД и угрожающим поздним выкидышем во втором триместре гестации / В. А. Афолина, А. И. Малышкина, Н. В. Батрак // *Мать и Дитя* : материалы XVI Регионального научно-образовательного форума и Пленума Правления РОАГ (Санкт-Петербург, 28–30 июня 2023 года). – Москва, 2023. – С. 15–16.
 4. Афолина, В. А. Оценка психоэмоционального состояния, физической активности, течения беременности и исходов, а также факторов риска развития ГСД у женщин с угрозой прерывания беременности во втором триместре гестации / В. А. Афолина, А. И. Малышкина, Н. В. Батрак // *Наука, технологии, образование: сборник статей III Международной научно-практической конференции* (Пенза, 27 января 2024 года). – Пенза : Наука и Просвещение, 2024. – С. 163–167.
 5. Афолина, В. А. Оценка пищевого поведения и качества сна у женщин с ГСД и угрожающим поздним выкидышем / В. А. Афолина, А. И. Малышкина // *Актуальные вопросы современной науки : сборник статей XII Международной научно-практической конференции* (Пенза, 05 апреля 2024 года). – Пенза : Наука и Просвещение, 2024. – С. 303–305.

Глава 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ЖЕНЩИН С ГСД И УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ

4.1 Содержание показателей липидного профиля периферической крови женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности

По данным литературы известно, что ГСД сопровождается изменением липидного профиля [31, 95, 159, 172], однако, данные об изменении концентрации ТГ, ЛПНП, ЛПВП и СЖК у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре отсутствуют.

В таблице 4.1.1 представлены результаты оценки липидного профиля в периферической крови обследованных пациенток. Концентрация ТГ в сыворотке периферической крови была выше и в основной группе (1,93 (1,26 - 2,39) ммоль/л и 1,13 (0,81 - 1,398) ммоль/л; $p < 0,001$), и в группе сравнения (1,55 (1,08 - 2,08) ммоль/л и 1,13 (0,81 - 1,398) ммоль/л; $p = 0,004$) относительно контроля.

Аналогичная картина наблюдалась и по ЛПНП: статистически значимые отличия были и в основной группе (4,06 (3,47 - 4,72) ммоль/л и 3,44 (2,94 - 3,8) ммоль/л; $p = 0,005$), и в группе сравнения (3,98 (3,34 - 4,56) ммоль/л и 3,44 (2,94 - 3,8) ммоль/л; $p = 0,02$) относительно контроля.

При анализе уровня ЛПВП в сыворотке крови была выявлена тенденция к снижению концентрации у женщин основной группы относительно контроля (1,42 (1,12 - 1,6) ммоль/л и 1,48 (1,33 - 1,82) ммоль/л; $p = 0,07$).

Был проанализирован уровень СЖК в сыворотке периферической крови. Концентрация СЖК была значимо выше в сыворотке периферической крови женщин основной группы, чем у женщин группы сравнения (0,398 (0,29 - 0,55) мкмоль/л и 0,31 (0,17 - 0,46) мкмоль/л; $p = 0,02$).

Проведенный корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между показателями липидного профиля в сыворотке периферической крови ($p > 0,05$).

Таблица 4.1.1.

Особенности содержания показателей липидного профиля периферической крови у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре

| Показатель | Основная группа | Группа сравнения | Контрольная группа |
|---------------------------------|---|---|-----------------------------|
| ТГ, ммоль/л, (Ме (Q25%–Q75%)) | 1,93 (1,26 - 2,39) n=47 p ₁ <0,001 | 1,55 (1,08 - 2,08) n=35 p ₁ =0,004 | 1,13 (0,81 - 1,398) n=28 |
| ЛПВП, ммоль/л, (Ме (Q25%–Q75%)) | 1,42 (1,12 - 1,6) n=45 | 1,48 (1,02 - 1,63) n=36 | 1,48 (1,33 - 1,82) n=23 |
| ЛПНП, ммоль/л, (Ме (Q25%–Q75%)) | 4,06 (3,47 - 4,72) n=45 p ₁ =0,005 | 3,98 (3,34 - 4,56) n=36 p ₁ =0,02 | 3,44 (2,94 - 3,8) n=23 |
| СЖК, мкмоль/л, (Ме (Q25%–Q75%)) | 0,398 (0,29 - 0,55) n=39 p ₂ =0,02 | 0,31 (0,17 - 0,46) n=29 | 0,29 (0,19 - 0,47) n=19 |

p₁ – уровень значимости различий по сравнению с контрольной группой

p₂ – уровень значимости различий по сравнению с группой сравнения

Нами была проанализирована зависимость показателей липидного профиля у женщин основной группы от исходов беременности (табл. 4.1.2). Зависимости содержания ТГ, ЛПНП, ЛПВП и СЖК в сыворотке периферической крови от исходов беременности выявлено не было.

Изменение показателей липидного профиля в зависимости от исходов беременности у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре гестации

| Показатель | Пациентки, родившие детей с макросомией | Пациентки, родившие детей, маловесных к сроку гестации | Пациентки, дети которых имели нормальное физическое развитие при рождении |
|---------------------------------|---|--|---|
| ТГ, ммоль/л, (Ме (Q25%–Q75%)) | 2,04 (1,67 - 2,18) n=14 | 2,32 (1,32 - 2,73) n=17 | 1,22 (1,04 - 1,88) n=16 |
| ЛПВП, ммоль/л, (Ме (Q25%–Q75%)) | 1,44 (1,15 - 1,54) n=14 | 1,71 (1,0 - 1,57) n=17 | 1,44 (1,2 - 1,61) n=14 |
| ЛПНП, ммоль/л, (Ме (Q25%–Q75%)) | 3,66 (3,13 - 4,82) n=14 | 4,13 (3,62 - 4,72) n=17 | 4,22 (3,22 - 4,53) n=14 |
| СЖК, мкмоль/л, (Ме (Q25%–Q75%)) | 0,34 (0,29 - 0,41) n=13 | 0,43 (0,27 - 0,65) n=16 | 0,5 (0,36 - 0,59) n=10 |

Таким образом, анализ биохимических показателей, характеризующих липидный обмен, выявил повышение уровня ТГ и ЛПНП как при изолированной угрозе прерывания беременности, так и в сочетании с ГСД. Было выявлено повышение количества СЖК в сыворотке крови при сочетании ГСД и угрозы прерывания беременности относительно женщин с угрозой прерывания беременности. Изменение показателей липидного профиля не было ассоциировано с исходами настоящей беременности.

4.2 Содержание показателей Pref-1, FABP4, FAS и экспрессии мРНК PPAR- γ моноцитами периферической крови женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности

Особенности содержания Pref-1, FABP4, FAS и экспрессии PPAR- γ моноцитами были изучены при различной соматической патологии, в том числе ожирении, инсулинорезистентности [88, 100, 104, 105, 111, 113, 135, 141, 142, 159]. Однако, в литературе отсутствуют сведения о данных показателях у беременных женщин при сочетании ГСД и угрозы прерывания беременности. В связи с этим была проведена оценка содержания Pref-1, FABP4, FAS и экспрессии PPAR- γ моноцитами в сыворотке периферической крови у данной группы беременных женщин.

При анализе показателей адипогенеза были выявлены следующие межгрупповые отличия (табл. 4.2.1). Концентрация Pref-1 в сыворотке периферической крови в основной группе была статистически значимо ниже, чем у женщин группы сравнения (12,88 (10,998 - 14,86) нг/мл и 14,92 (12,72 - 17,1) нг/мл; $p=0,009$).

Таблица 4.2.1.

Особенности содержания Pref-1, FABP4, FAS периферической крови у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре

| Показатель | Основная группа | Группа сравнения | Контрольная группа |
|---------------------------------|---|------------------------------|-------------------------------|
| Pref-1, нг/мл, (Ме (Q25%–Q75%)) | 12,88 (10,998 - 14,86) n=35 $p_2=0,009$ | 14,92 (12,72 - 17,1) n=30 | 13,84 (10,65 - 16,76) n=23 |

p_1 – уровень значимости различий по сравнению с контрольной группой

p_2 – уровень значимости различий по сравнению с группой сравнения

Продолжение таблицы 4.2.1.

| Показатель | Основная группа | Группа сравнения | Контрольная группа |
|--------------------------------|--|--|------------------------------|
| FABP4, нг/мл, (Ме (Q25%–Q75%)) | 18,24 (11,14 - 26,31) n=35 p ₁ =0,005 p ₂ =0,02 | 9,78 (7,51 - 18,01) n=31 | 13,84 (9,66 - 15,97) n=23 |
| FAS, нг/мл, (Ме (Q25%–Q75%)) | 1,58 (1,05 - 2,0) n=35 p ₁ =0,005 p ₂ <0,001 | 0,66 (0,32 - 1,3) n=28 p ₁ <0,001 | 2,36 (1,8 - 3,17) n=23 |

p₁ – уровень значимости различий по сравнению с контрольной группой

p₂ – уровень значимости различий по сравнению с группой сравнения

Нами была проанализирована концентрация Pref-1 у женщин основной группы в зависимости от исходов беременности. Достоверных различий между группами по данному показателю не было выявлено (табл. 4.2.2).

Таблица 4.2.2.

Изменение Pref-1 в зависимости от исходов беременности у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре

| Показатель | Пациентки, родившие детей с макросомией | Пациентки, родившие детей, маловесных к сроку гестации | Пациентки, дети которых имели нормальное физическое развитие про рождении |
|---------------------------------|---|--|---|
| Pref-1, нг/мл, (Ме (Q25%–Q75%)) | 12,95 (10,06 - 14,1) n=13 | 12,86 (11,66 - 15,28) n=14 | 13,63 (11,29 - 15,08) n=8 |

Концентрация FАВР4 в основной группе была статистически значимо выше, чем в группе сравнения (18,24 (11,14 - 26,31) нг/мл и 9,78 (7,51 - 18,01); $p=0,02$) и в контрольной группе (18,24 (11,14 - 26,31) нг/мл и 13,84 (9,66 - 15,97) нг/мл; $p=0,005$) (табл. 4.2.1).

Анализ содержания FАВР4 в сыворотке периферической крови в зависимости от параметров физического развития новорожденных показал, что FАВР4 в сыворотке периферической крови был значимо выше в группе женщин, родивших детей, маловесных к сроку гестации, по сравнению с женщинами, дети которых имели нормальное физическое развитие при рождении (25,91 (19,07 - 27,36) и 13,42 (7,96 - 18,79) нг/мл; $p=0,02$) (табл. 4.2.3).

Таблица 4.2.3.

Изменение FАВР4 в зависимости от исходов беременности у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре

| Показатель | Пациентки, родившие детей с макросомией | Пациентки, родившие детей, маловесных к сроку гестации | Пациентки, дети которых имели нормальное физическое развитие при рождении |
|--------------------------------|---|--|---|
| FАВР4, нг/мл, (Ме (Q25%–Q75%)) | 14,46 (12,4; 18,38) n=13 | 25,91 (19,07; 27,36) n=14 $p_1=0,02$ | 13,42 (7,96; 18,79) n=8 |

p_1 – уровень значимости различий по сравнению с группой детей с нормальным физическим развитием

На основании проведенного ROC-анализа (рис. 4.2.1) был разработан способ прогнозирования ЗРП у женщин с ГСД и угрожающим поздним выкидышем (Патент № 2792757, дата регистрации 23.03.2023г.).

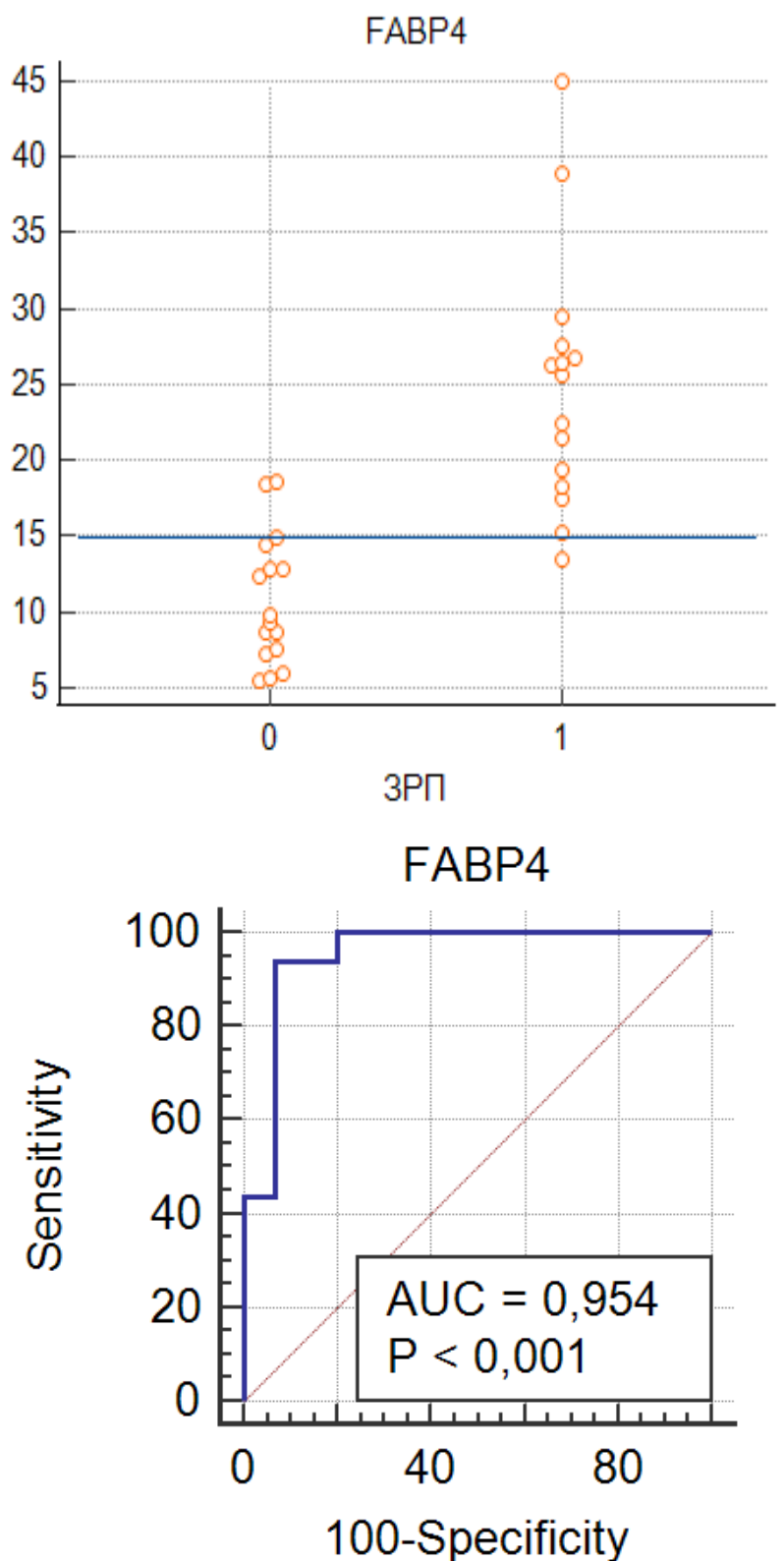


Рисунок 4.2.1. ROC-кривая чувствительности и специфичности концентрации FABP4 в сыворотке периферической крови женщин, страдающих ГСД и угрожающим поздним выкидышем, в зависимости от исхода беременности: без ЗРП (0), ЗРП (1).

При концентрации FАВР4 в сыворотке периферической крови женщин с ГСД и угрожающим поздним выкидышем равной или более 15,19 нг/мл прогнозируют ЗРП. Площадь под ROC-кривой составила 95,4%. Чувствительность способа – 92,9%, специфичность – 88,2%. Преимуществами заявляемого способа являются возможность прогнозировать развитие ЗРП у женщин в сроке беременности от 13⁰ до 21⁶ недель; простота выполнения методики, заключающаяся в однократном определении только одного лабораторного показателя; возможность применения персонифицированного подхода к ведению пациенток с ГСД и угрожающим поздним выкидышем, диагностированными в сроке от 13⁰ до 21⁶ недель беременности, своевременного проведения профилактических мероприятий с целью снижения риска развития ЗРП и частоты и тяжести ассоциированной с ним перинатальной патологии.

Концентрация FAS в сыворотке периферической крови была самой высокой среди здоровых беременных женщин (табл. 4.2.1). У женщин основной группы содержание FAS в сыворотке периферической крови был значимо ниже, чем у женщин контрольной группы (1,58 (1,05 - 2,0) нг/мл и 2,36 (1,8 - 3,17) нг/мл; $p < 0,001$), и значимо выше, чем у женщин группы сравнения (1,58 (1,05 - 2,0) нг/мл и 0,66 (0,32 - 1,3) нг/мл; $p < 0,001$). Уровень FAS у женщин группы сравнения был значимо ниже, чем у женщин контрольной группы (0,66 (0,32 - 1,3) нг/мл и 2,36 (1,8 - 3,17) нг/мл; $p = 0,005$).

Анализ содержания FAS в сыворотке периферической крови в зависимости от параметров физического развития новорожденных показал, что FAS в сыворотке периферической крови был значимо ниже в группе женщин, родивших детей с макросомией, по сравнению с женщинами, дети которых имели нормальное физическое развитие при рождении (1,15 (0,73 - 1,82) и 1,99 (1,6 - 2,34); $p = 0,048$) (табл. 4.2.4).

На основании проведенного ROC-анализа (рис. 4.2.2) был разработан способ прогнозирования макросомии у женщин с ГСД и угрожающим поздним выкидышем (Патент № 2794822, дата регистрации 25.04.2023г.).

При концентрации FAS в сыворотке периферической крови женщин с ГСД и угрожающим поздним выкидышем равной или менее 1,88 нг/мл прогнозируют макросомию плода. Площадь под ROC-кривой составила 86,7%. Чувствительность способа – 87,5%, специфичность – 88,9%. Преимуществами заявляемого способа являются возможность прогнозировать развитие макросомии плода у женщин в сроке беременности от 13⁰ до 21⁶ недель; простота выполнения методики, заключающаяся в однократном определении только одного лабораторного показателя; возможность применения персонифицированного подхода к ведению пациенток с ГСД и угрожающим поздним выкидышем, диагностированными в сроке от 13⁰ до 21⁶ недель беременности, своевременного проведения профилактических мероприятий с целью снижения риска развития макросомии плода, частоты и тяжести акушерской и перинатальной патологии.

Таблица 4.2.4.

Изменение FAS в зависимости от исходов беременности у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре

| Показатель | Пациентки, родившие детей с макросомией | Пациентки, родившие детей, маловесных к сроку гестации | Пациентки, дети которых имели нормальное физическое развитие при рождении |
|------------------------------|---|--|---|
| FAS, нг/мл, (Ме (Q25%–Q75%)) | 1,15 (0,73 - 1,82) n=13 p ₁ =0,048 | 1,58 (1,36 - 2,02) n=13 | 1,99 (1,6 - 2,34) n=8 |

p₁ – уровень значимости различий по сравнению с группой детей с нормальным физическим развитием

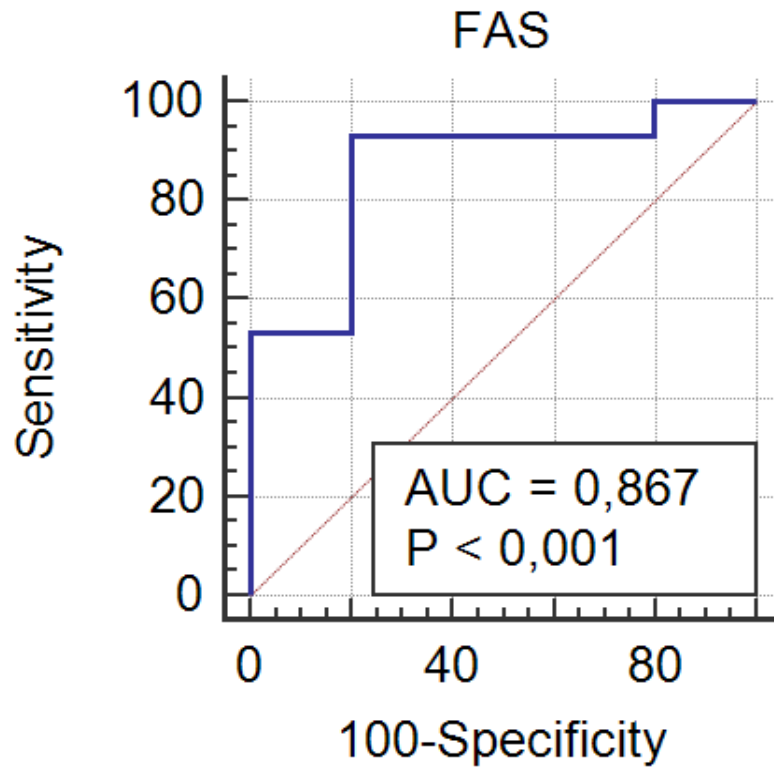
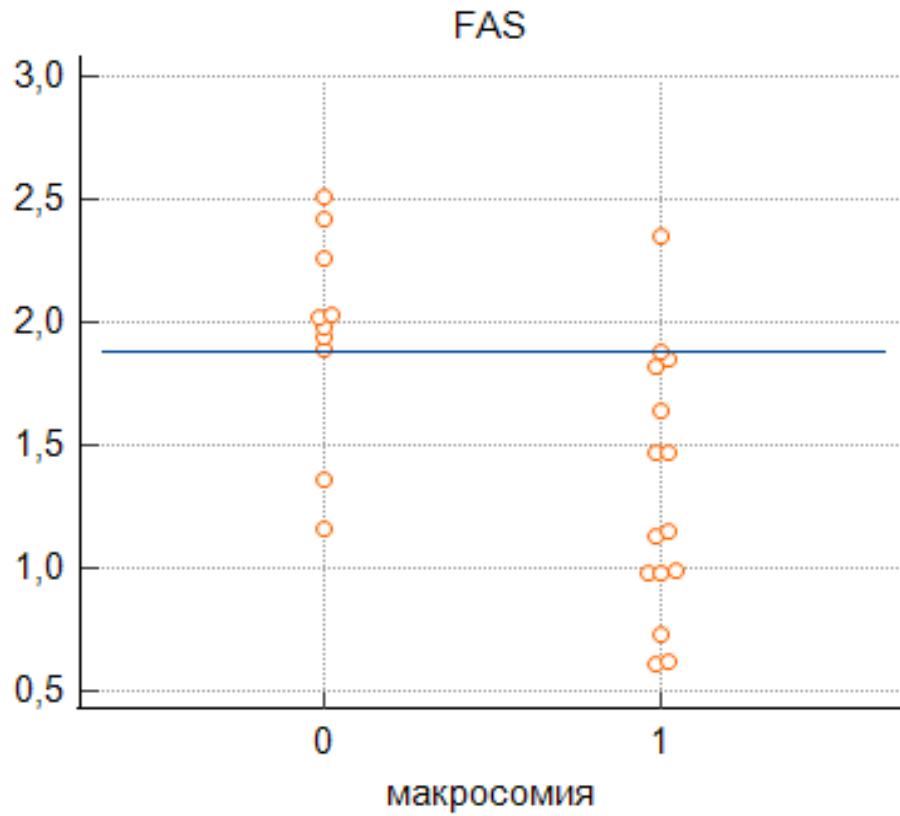


Рисунок 4.2.2. ROC-кривая чувствительности и специфичности концентрации FAS в сыворотке периферической крови женщин, страдающих ГСД и угрожающим поздним выкидышем, в зависимости от исхода беременности: без макросомии (0), макросомия (1).

Было проанализировано изменение экспрессии мРНК PPAR- γ моноцитами периферической крови у женщин исследуемых групп. Результаты исследования представлены в таблице 4.2.5.

Таблица 4.2.5.

Особенности экспрессии мРНК PPAR- γ моноцитами периферической крови у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре

| | Основная группа | Группа сравнения | Контрольная группа |
|--|---|---|------------------------------|
| PPAR- γ , копий пар x 1000/мл, (Me (Q25%–Q75%)) | 0,06 (0,03 - 0,25) n=33 p ₁ =0,044 | 0,009 (0,005 - 0,3) n=18 p ₁ =0,09 | 0,009 (0,004 - 0,02) n=14 |

p₁ – уровень значимости различий по сравнению с контрольной группой

p₂ – уровень значимости различий по сравнению с группой сравнения

У женщин основной группы экспрессия мРНК PPAR- γ моноцитами периферической крови была статистически значимо выше, чем у женщин контрольной группы (0,06 (0,03 - 0,25) копий пар x 1000/мл и 0,009 (0,004 - 0,02) копий пар x 1000/мл; p=0,044). Нами была отмечена тенденция к увеличению экспрессии мРНК PPAR- γ моноцитами в периферической крови в группе сравнения относительно контрольной группы (0,009 (0,005 - 0,3) копий пар x 1000/мл и 0,009 (0,004 - 0,02) копий пар x 1000/мл; p=0,09). Статистически значимых различий между женщинами основной группы и группы сравнения выявлено не было.

Нами была оценена экспрессия мРНК PPAR- γ моноцитами периферической крови у женщин основной группы в зависимости от исходов беременности. В ходе проведенного анализа достоверных отличий получено не было (табл. 4.2.6).

Проведенный корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между концентрациями Pref-1, FABP4, FAS, экспрессии PPAR- γ моноцитами в сыворотке периферической крови (p>0,05).

Таблица 4.2.6.

Изменение экспрессии мРНК PPAR- γ моноцитами периферической крови в зависимости от исходов беременности у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре

| Показатель | Пациентки, родившие детей с макросомией | Пациентки, родивших детей, маловесных к сроку гестации | Пациентки, дети которых имели нормальное физическое развитие на момент родов |
|--|---|--|--|
| PPAR- γ , копий пар х 1000/мл, (Ме (Q25%–Q75%)) | 0,018 (0,0007 - 0,18) n=7 | 0,16 (0,003 - 0,45) n=13 | 0,04 (0,005 - 0,16) n=12 |

Таким образом, анализ концентрации в сыворотке крови показателей адипогенеза выявил снижение уровня Pref-1 и повышение содержания FABP4 в сыворотке периферической крови у женщин, страдающих ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре. Повышение концентрации FABP4 в сыворотке периферической крови у женщин основной группы позволяет прогнозировать развитие ЗРП у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности, диагностированными во втором триместре гестации. Было выявлено снижение концентрации FAS в сыворотке крови у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности в сравнении с женщинами контрольной группы и повышение его в сравнении с женщинами с угрозой прерывания беременности. Снижение концентрации FAS в сыворотке крови у женщин основной группы позволяет прогнозировать развитие макросомии у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности, диагностированными во втором триместре гестации. Наличие ГСД ассоциируется с повышением экспрессии мРНК PPAR- γ моноцитами у женщин во втором триместре гестации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ, ИЗЛОЖЕННЫМ В ГЛАВЕ 4

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Роль синтазы жирных кислот в развитии макросомии у женщин с гестационным сахарным диабетом и угрожающим поздним выкидышем, диагностированным во II триместре беременности / А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, Н. В. Крошкина, Н. В. Батрак, В. А. Афолина // *Акушерство и гинекология*. – 2023. – № 5. – С. 84–91. – DOI 10.18565/aig.2023.32/

Патенты:

1. Патент № 2792757 Российская Федерация, МПК G01N 33/53, G01N 33/68. Способ прогнозирования задержки роста плода у женщин с гестационным сахарным диабетом и угрожающим поздним выкидышем : № 2022133409 : заявл. 20.12.2022 : опубл. 23.03.2023 / Малышкина А. И., Сотникова Н. Ю., Крошкина Н. В., Батрак Н. В., Афолина В.А. ; заявитель федеральное государственное бюджетное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.
2. Патент № 2794822 Российская Федерация, МПК G01N 33/573. Способ прогнозирования макросомии плода у женщин с гестационным сахарным диабетом и угрожающим поздним выкидышем : № 2022134780 : заявл. 28.12.2022 : опубл. 25.04.2023 / Малышкина А. И., Сотникова Н. Ю., Крошкина Н. В., Батрак Н. В., Афолина В.А. ; заявитель федеральное государственное бюджетное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации в других изданиях:

1. Прогнозирование исходов беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом и угрожающим поздним выкидышем / В. А. Афолина, А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова [и др.] // *Медико-биологические, клинические и*

- социальные вопросы здоровья и патологии человека : материалы IX Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, проведенная в рамках "Десятилетия науки и технологий" (Иваново, 04 апреля 2023 года). – Иваново : Ивановская государственная медицинская академия, 2023. – С. 5–6.
2. Афолина, В. А. Нарушение показателей липидного обмена у женщин с гестационным сахарным диабетом / В. А. Афолина, А. И. Малышкина, Н. В. Батрак // Молодые лидеры в медицинской науке : сборник материалов Всероссийской конференции с международным участием (Томск, 17–18 мая 2023 года). – Томск, 2023. – С. 18–19.
 3. Афолина, В. А. Клинико-лабораторные особенности, оценка течения беременности и перинатальных исходов у женщин с ГСД и угрожающим поздним выкидышем во втором триместре гестации / В. А. Афолина, А. И. Малышкина, Н. В. Батрак // Мать и Дитя : материалы XVI Регионального научно-образовательного форума и Пленума Правления РОАГ (Санкт-Петербург, 28–30 июня 2023 года). – Москва, 2023. – С. 15–16.
 4. Батрак, Н. В. Изменение показателей липидного обмена у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре / Н. В. Батрак, В. А. Афолина, А. И. Малышкина // Наука, технологии, образование : сборник статей III Международной научно-практической конференции (Пенза, 27 января 2024 года). – Пенза : Наука и Просвещение, 2024. – С. 163–167.

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время все больше внимания акушеров-гинекологов и эндокринологов привлекает проблема ГСД, что обусловлено неуклонным ростом частоты этой патологии. Заболеваемость ГСД по различным литературным данным составляет 17,8-41,9% [41, 122].

Учитывая, что ГСД протекает на фоне различных осложнений беременности [118], зачастую взаимно усугубляющих друг друга, в настоящее время актуальным является поиск факторов риска манифестации ГСД при различных гестационных осложнениях.

Вместе с этим подчеркивается неразрывная связь нарушения углеводного обмена с липидным [18], что делает необходимым более углубленное изучение механизмов жирового обмена и поиск новых маркеров ГСД с целью своевременной профилактики и лечения осложнений беременности и родов, а также перинатальных исходов у пациенток с данной патологией.

Данное исследование было проведено на базе клиники ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и женских консультаций г. Иваново. Обследованы 228 беременных женщин в сроке гестации от 13⁰ до 21⁶ недель. Основную группу составили 100 женщин, госпитализированные с угрозой прерывания беременности и впервые выявленным при данной госпитализации ГСД (анкетирование проведено 100 женщинам, лабораторное обследование – 47 пациенткам), в группу сравнения вошли 100 женщин, госпитализированные с угрозой прерывания беременности (анкетирование проведено 100 женщинам, лабораторное обследование – 36 пациенткам), контрольную группу составили 28 здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью, которым были проведены лабораторные методы исследования.

Клинические группы были сформированы по наличию на момент госпитализации исследования угрозы прерывания беременности во II триместре гестации и впервые выявленного ГСД.

Согласуются с уже известными научными данными следующие выявленные в ходе данного исследования клиничко-анамнестические особенности: ГСД (9% и 0%; ОШ=20,87; 95% ДИ 1,2-363,56; $p=0,04$) и гипертензивные расстройства (17% и 4%; ОШ=13,5; 95% ДИ 1,72-105,94; $p=0,01$), имевшие место в предыдущую беременность; отягощение наследственности по артериальной гипертензии (51% и 21,21%; ОШ=3,87; 95% ДИ 2,08-7,2; $p<0,001$) и сердечно-сосудистой патологии (39% и 16,33%; ОШ=3,28; 95% ДИ 1,67-6,4; $p<0,001$), по сахарному диабету (47% и 23,47%; ОШ=2,89; 95% ДИ 1,57-5,32; $p=0,001$) и ожирению (21% и 5,05%; ОШ=4,998; 95% ДИ 1,8-13,86; $p=0,003$) [10, 44, 57, 61, 62].

Согласно данным литературы, существуют исследования, доказывающие, что комбинация аллелей нескольких генов оказывает влияние на развитие ГСД и его клинические проявления. Наследование кодируется десятками генов, многие из которых тождественны генам, обуславливающим развитие СД II типа, ожирения [50, 121, 139]. Кроме того, литературные данные доказывают наследуемый характер артериальной гипертензии и последующей сердечно-сосудистой патологии, развивающейся на ее фоне. Обуславливающая это внеклеточная свободно циркулирующая митохондриальная ДНК активирует TLR9-зависимый (toll-подобный рецептор 9) путь воспаления, который способствует развитию хронических неинфекционных заболеваний, таких как сахарный диабет, метаболический синдром и атеросклероз [55]. Вместе с этим, литературные данные свидетельствуют о наследственном характере дефицита синтеза инсулина, который может быть реализован как в манифестный, так и в гестационный сахарный диабет [102].

У женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности значимо чаще встречалось курение до беременности (35% и 17%; ОШ=2,63; 95% ДИ 1,35-5,11; $p=0,004$) и пассивное курение до беременности во время нее (35% и 20%;

ОШ=2,15; 95% ДИ 1,14-4,08; $p=0,02$), а также употребление алкоголя при данной беременности (8% и 1%; ОШ=8,61; 95% ДИ 1,06-70,17; $p=0,04$).

Ряд исследований, проведенных за рубежом, свидетельствует о негативном влиянии курения, в том числе и пассивного, на формирование ГСД, однако, механизм действия до сих пор остается мало изученным [102, 133]. Исследователи выдвигают гипотезу о нарушении чувствительности к инсулину и снижении функции β -клеток поджелудочной железы под влиянием никотина, которое «переводит» физиологическую инсулинорезистентность при беременности в патологическую. Кроме того, никотин приводит к симпатическому возбуждению и обильному выделению катехоламинов, что еще сильнее угнетает функцию островков поджелудочной железы [133].

Прием алкоголя снижает внешнесекреторную функцию поджелудочной железы, обуславливая снижение выработки инсулина [22], что усугубляет течение физиологической инсулинорезистентности и обуславливает развитие ГСД.

Уже известной клинико-anamnestической особенностью является гипертоническая болезнь (20% и 3%; ОШ=8,08; 95% ДИ 2,32-28,19; $p=0,01$) [46]. Это обусловлено наследуемым характером гипертензивных нарушений, сопряженных с хроническими неинфекционными заболеваниями, к которым относятся метаболические нарушения, реализуемые через митохондриальную ДНК и TLR9-зависимый путь воспаления [55].

В настоящее время большой объем научной информации посвящен взаимосвязи ГСД с психоэмоциональным статусом беременных женщин [71, 74, 115], характеристика которого включает в себя описание тревоги и депрессии [115].

В нашем исследовании оценка тревоги и депрессии проводилась с помощью шкалы HADS. Было установлено, что женщин основной группы отличали статистически значимо более высокие показатели тревоги (7 (4 - 9) и 5 (3 - 6) баллов; $p<0,001$) и депрессии (6 (3 - 8) и 4 (2 - 7) баллов; $p=0,002$).

Ряд проведенных ранее исследований показывает, что депрессия повышает предрасположенность к ожирению и метаболическим нарушениям, которые

являются факторами риска развития ГСД, способствуя мутациям в генах рецепторов меланокортина 4, связанных с жировой массой и ожирением, что приводит к изменениям аппетита и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [74, 93]. Кроме того, доказано, что наличие депрессии у беременной женщины за счет описанных выше механизмов влечет за собой более высокий шанс рождения ребенка с макросомией [74]. В одном из недавних исследований, проведенных с участием женщин с ГСД, была выявлена прямая корреляция депрессии с более высоким ИМТ на ранних сроках беременности и с приверженностью к курению. Кроме того, в ходе этого исследования было выявлено, что независимо от наличия или отсутствия ГСД депрессия у беременных женщин приводила к более высокому уровню гликемии натощак, большей концентрации ТГ и меньшей концентрации ЛПВП в сыворотке крови [77].

Вместе с этим сформированная за счет изменений гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси гипергликемическая среда является модулятором воспалительных изменений и развития окислительного стресса с помощью развития неферментативного связывания сахаров с клеточными белками и липидами, что приводит к увеличению выработки высокотоксичных веществ - конечных продуктов гликирования [72, 73, 78]. Последние активируют Toll-подобные рецепторы 4 (TLR4) в макрофагах и активируют основные сигнальные пути, участвующие в воспалительном и окислительном стрессе и приводящие к выработке прочих медиаторов воспаления, таких как интерлейкин-1 β и интерлейкин-6 [72, 73, 132], что формирует системный воспалительный ответ и обуславливает формирование осложнений беременности и нежелательных перинатальных исходов, о которых будет сказано ниже.

Тревога, как и депрессия, имеет прямую связь с развитием ГСД у беременных. Ряд исследователей считает, что тревога и депрессия влекут за собой недостаточный гликемический контроль, сниженную способность к самообслуживанию и низкое качество жизни [132]. Лечение таких пациенток является затруднительным [74, 132]. В ряде исследований, в ходе которых

женщины с ГСД, страдающие тревогой и депрессией, получали социальную поддержку, наблюдаемые демонстрировали большую самооффективность. Эти пациенты чаще придерживались правильного питания, вводили дозированные физические нагрузки после постановки диагноза [132]. В литературе существуют данные исследования, в ходе которого по шкале HADS были сопоставлены женщины с ГСД до 24 недели гестации и после 24 недели гестации. Было установлено, что женщины с более ранними формами ГСД отличаются субклиническими формами тревоги и депрессии [6].

В 2023г. в группе подростков было проведено исследование, в ходе которого изучалась зависимость формы нарушения пищевого поведения от эмоционального фона. Установлено, что тревога и депрессия чаще сочетаются с ограничительным пищевым поведением [28]. Интенсивное ограничение, являющееся ответом на социальное давление, может привести к постоянному голоду, перееданию, тревоге или депрессии, тем самым запуская эмоциональное и ограничительное пищевое поведение [66, 162]. Также литературные данные свидетельствуют о том, что экстернальное пищевое поведение свойственно всем пациентам с ожирением [26].

В ходе нашего исследования при оценке пищевого поведения женщин по стандартизированному опроснику DEBQ были выявлены новые факторы риска: женщины с ГСД значимо чаще страдали различными формами нарушенного пищевого поведения (89% и 70%; ОШ=3,47; 95% ДИ 1,62-7,4; $p=0,001$), особенно такими как ограничительное (58% и 25%; ОШ=4,14; 95% ДИ 2,27-7,57; $p<0,001$) и экстернальное пищевое поведение (65% и 40%; ОШ=2,79; 95% ДИ 1,57-4,94; $p<0,001$).

В литературных источниках существуют данные, подтверждающие влияние на формирование ГСД высокой скорости приема пищи [164], большой калорийности рациона [74], а также нарушения пищевого поведения, спровоцированного стрессами [120]. Принимая во внимание тот факт, что под ограничительным пищевым поведением понимают игнорирование голода и/или жажды ради поддержания или достижения определенного веса, которое

сопровождается так называемой «диетической депрессией», влекущей за собой приступы переедания, сопровождаемые чувством вины и еще большим стрессом [63, 66], можно говорить о взаимосвязи полученных нами данных с мировыми исследованиями. О такой же связи можно судить и относительно экстернального пищевого поведения, которому также свойственно потребление пищи не в ответ на потребность организма. В данном случае побуждением к еде является ее вид, запах, режим приема пищи, ее доступность, что способствует периодическим перееданиям, влекущим за собой чувство вины и еще более выраженный стресс [63].

Также в литературных источниках существуют данные о том, что ранние и поздние формы ГСД не имеют статистически значимых отличий по типу нарушения пищевого поведения по анкете DEBQ [6].

Тревога и депрессия могут как предшествовать развитию нарушений пищевого поведения, так и являться результатом их [64]. Излишки потребляемой пищи, ставшие определенной формой пищевого поведения, дают не только положительные эмоции, но и увеличивают ИМТ, приводя к ожирению. Неудовлетворенность своим внешним видом приводит к срыву компенсаторных механизмов и развитию инсулинорезистентности у пациенток [40, 45].

По шкале субъективных характеристик сна Шпигеля выявлено, что у женщин основной группы медиана баллов, характеризующих качество сна, значимо ниже, чем у женщин группы сравнения (18 (16 – 22) баллов и 20 (18-22) баллов; $p=0,04$). Результаты являются статистически значимыми.

Из литературных источников известно, что сниженное качество сна, которое ассоциировано с психоэмоциональным состоянием женщин, ведет к снижению выработки мелатонина. Выявлена прямая связь между сниженной выработкой мелатонина и формированием инсулинорезистентности и развитием ГСД [4, 53].

Известно, что одним из регуляторов чувства насыщения выступает мелатонин, который синтезируется в ночное время, а разрушается – в присутствии света [60, 91]. Мелатонин обладает отсроченными эффектами, которые

проявляются в течение следующего дня. К таковым эффектам относят повышение чувствительности поджелудочной железы к глюкозе, повышение АД, потребление энергии в дневные часы [91]. Экспериментально установлено, что искусственное добавление мелатонина стимулирует мелатониновые рецепторы поджелудочной железы, что усиливает выброс глюкагона и тормозит выработку инсулина, а также подготавливает увеличение чувствительности к последнему, обуславливает лучшее выживание β -клеток поджелудочной железы, сохранение их массы и функции [161].

Кроме того, мелатонин обуславливает формирование нарушений пищевого поведения. Дугообразные ядра, в которых располагается центр голода и насыщения, имеют в своем составе орексинергические (вырабатывают нейропептид Y и агутиподобный пептид) и анорексинергические (синтезируют проопиомеланокортин и фактор транскрипции, регулируемый кокаином и амфетамином) клетки [114]. Экспериментальные модели позволили доказать ингибирующее влияние мелатонина на орексигенные сигналы и стимулирующее – на анорексигенные, что приводит к снижению потребления пищи в ночное время [158]. Гипомелатонинемия способствует формированию нарушений пищевого поведения [114].

Также стоит отметить, что мелатонин способен подавлять пролиферацию преадипоцитов в адипоциты и стимулировать термогенез и митохондриальный биогенез последних [158].

Переходя к обсуждению клинических особенностей обследованных групп хочется отметить, что различий в концентрации СЖК, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, FAS, FABP4, Pref-1, а также в экспрессии PPAR- γ моноцитами у женщин с различными сроками гестации выявлено не было.

В ходе нашего исследования были получены следующие данные. Концентрация ТГ в сыворотке периферической крови были статистически значимо выше и в основной группе (1,93 (1,26 - 2,39) ммоль/л и 1,13 (0,81 - 1,398) ммоль/л; $p < 0,001$), и в группе сравнения (1,55 (1,08 - 2,08) ммоль/л и 1,13 (0,81 - 1,398) ммоль/л; $p = 0,004$) относительно контроля. Аналогичная картина

наблюдалась и по ЛПНП: концентрация ЛПНП была значимо выше и в основной группе (4,06 (3,47 - 4,72) ммоль/л и 3,44 (2,94 - 3,8) ммоль/л; $p=0,005$), и в группе сравнения (3,98 (3,34 - 4,56) ммоль/л и 3,44 (2,94 - 3,8) ммоль/л; $p=0,02$) относительно контроля. При анализе концентрации ЛПВП в сыворотке крови была выявлена тенденция к снижению данного показателя у женщин основной группы относительно группы контроля (1,42 (1,12 - 1,6) ммоль/л и 1,48 (1,33 - 1,82) ммоль/л; $p=0,07$).

Результаты дополнительных биохимических методов частично подтверждают данные уже имеющихся исследований: ГСД действительно сопровождается более высокой концентрацией ТГ, ЛПНП [79], но более низкой концентрацией ЛПВП [155]. В ряде исследований доказана связь высоких концентраций ЛПНП и ТГ с прерыванием беременности. По мнению исследователей, причина кроется в обтурации просвета сосудов плаценты жировыми отложениями [31, 159]. Таким образом, закономерным становится статистически значимое отличие показателей женщин с угрозой прерывания как с эндокринными нарушениями, так и без них от параметров женщин контрольной группы.

Исследователи отмечают, что ЛПВП снижает уровень глюкозы в крови за счет увеличения поглощения глюкозы скелетными мышцами посредством активации АМФ-активируемого киназного пути и, кроме того, за счет стимуляции секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Другие свойства ЛПВП, такие как его ключевая роль в обратном транспорте холестерина, а также их противовоспалительные свойства, влияние на иммунные клетки и метаболические ткани, могут способствовать повышению чувствительности к инсулину [155]. Отсутствие статистически значимых отличий между женщинами с ГСД и угрозой прерывания беременности и женщинами только с угрозой прерывания беременности может объясняться, с одной стороны, физиологическим снижением концентрации ЛПВП во втором триместре гестации и влиянием ЛПВП на структуру плаценты – с другой [155]. ЛПВП через каскад вазоактивных медиаторов регулирует проницаемость сосудов плаценты, тем самым сохраняя

беременность и жизнеспособность плода [155, 156]. Вероятно, снижение концентрации в обеих группах исследования спровоцировано именно развившейся угрозой прерывания беременности на фоне физиологического снижения концентрации ЛПВП.

Концентрация СЖК в периферической крови была значимо выше у женщин основной группы относительно группы сравнения (0,398 (0,29 - 0,55) мкмоль/л и 0,31 (0,17 - 0,46) мкмоль/л; $p=0,02$). Данный факт может объясняться тем, что имеющаяся патологическая инсулинорезистентность ведет к усилению липолиза и, соответственно, высвобождению СЖК. Они же, в свою очередь, повышают образование ТГ [46].

Согласно ранее проведенным исследованиям, стресс, спровоцированный в том числе сформировавшейся угрозой прерывания беременности, способствует активному выбросу стрессовых гормонов, стимулирующих повышение концентрации глюкозы и СЖК в сыворотке крови, которые вступают в конкурентные отношения, в результате чего способность глюкозы проникать в миоциты снижается. Результатом последнего является изменение состава мышечных волокон - относительное увеличение быстрых гликолитических волокон, лишенных способности окислять жир, по сравнению с количеством медленных и быстрых оксидативных волокон, в которых окисляется основная липидная масса. Сниженная способность окисления липидов миоцитами ведет к неуклонному росту СЖК в сыворотке крови, а, следовательно, и ТГ, и ЛПНП, а также снижению концентрации ЛПВП за счет изменения активности таких ферментов как липопротеинлипаза и печеночная триглицеридлипаза. Сформированная гипергликемия ведет к стимуляции симпатической нервной системы, которая дополнительно усиливает уже имеющуюся стресс-реакцию [16, 62, 69, 94].

Хочется отметить большую роль PPAR- γ (Peroxisome proliferator-activated receptors γ ; регулирующие адипогенез активируемые пролифераторами пероксисом γ -рецепторы) в регуляции адипогенеза, жирового обмена и формировании инсулинорезистентности, так как этот показатель участвует в

регуляции дифференцировки, выживаемости и функции адипоцитов, чувствительности клеток к инсулину, синтезе и накоплении липидов, метаболизме глюкозы и регуляции транскрипции ряда генов, участвующих в этих метаболических процессах [141, 152].

В нашем исследовании экспрессия PPAR- γ моноцитами у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности была значимо сильнее в сравнении с женщинами контрольной группы (0,06 (0,03 - 0,25) копий пар \times 1000/мл и 0,009 (0,004 - 0,02) копий пар \times 1000/мл; $p=0,044$).

В ходе ранее проведенных исследований было доказано, что экспрессия PPAR- γ эффективно снижает повышенные уровни СЖК в плазме, улучшает чрезмерное накопление липидов в периферических инсулинзависимых тканях, нивелируют гиперинсулинемию и инсулинорезистентность, а также модулируют экспрессию адипокинов и воспалительных цитокинов [119, 140, 141, 152].

Кроме того, существуют литературные источники, свидетельствующие о том, что у матерей с высоким ИМТ плацента содержит липидов больше, чем плацента матерей с нормальным ИМТ. Разница достигает 17%. Такие различия являются следствием повышенной экспрессии мРНК PPAR- γ . Сформированная липотоксическая внутренняя среда стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, что приводит к развитию окислительного стресса и дисфункции митохондрий, приводя к нарушению структуры плаценты [27].

Вместе с тем в недавнем исследовании была доказана роль PPAR- γ в формировании угрозы прерывания беременности [133]. Согласно данным авторов, в плаценте человека PPAR- γ экспрессируется в клетках ворсинчатого и вневорсинчатого цитотрофобласта, тем самым регулируя процесс развития плаценты, играет роль в инвазии трофобласта, дифференцировке цитотрофобласта в синцитиотрофобласта и развивает сосудистую сеть между материнским и плодовым компартментами. Кроме того, известно, что PPAR- γ оказывает противовоспалительное действие, ингибируя выработку активных форм кислорода и снижая воспалительную реакцию за счет подавления пути активации NF- κ B (ядерный фактор κ B), тем самым опосредуя

васкуляризацию плаценты. Активация PPAR- γ снижает опосредованный макрофагами провоспалительный ответ, тем самым предотвращая прерывание беременности [157].

Следующий показатель, принимающий участие в адипогенезе – Pref-1 (preadipocyte factor 1; фактор преадипоцитов 1). В жировой ткани этот белок специфически экспрессируется в преадипоцитах, поэтому используется в качестве маркера этих клеток [170].

В нашем исследовании концентрация Pref-1 в сыворотке периферической была значимо выше у женщин основной группы, чем у женщин группы сравнения (12,88 (10,998 - 14,86) нг/мл и 14,92 (12,72 - 17,1) нг/мл; $p=0,01$), однако, не было получено статистически значимых различий с показателями женщин контрольной группы. Было проведено исследование, описывающее Pref-1 у женщин с ГСД, в ходе которого было установлено, что сывороточные показатели Pref-1 у женщин с ГСД и у женщин с нормально протекающей беременностью не имеют существенных различий [151].

Литературные источники свидетельствуют о том, что обилие СЖК ведет к активации PAR2 (протеазоактивный рецептор 2) и фосфорилированию AMPK (аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа) в клетке, что снижает экспрессию и, соответственно, концентрацию Pref-1, который является ингибитором MIF (фактор ингибирования миграции макрофагов), увеличивая тем самым его высвобождение из белой жировой ткани и концентрацию в плазме крови и снижая чувствительность клеток к инсулину, формируя инсулинорезистентность [67, 98].

В литературных источниках отмечается, что Pref-1 подавляется PPAR- α . Все более активному изучению подвергается взаимосвязь Pref-1 и PPAR- γ . В настоящее время изучаются молекулы-посредники взаимосвязи этих факторов адипогенеза. Известно только, что они обладают обратной связью [130].

Еще один маркер жирового обмена - FABP4 (Fatty acid binding proteins 4; связывающий жирные кислоты белок 4) - высоко экспрессируется в адипоцитах, активно индуцируется во время их дифференцировки и контролируется PPAR- γ ,

жирными кислотами, дексаметазоном и инсулином. Концентрация FABP4 в основной группе была значимо выше, чем в контрольной группе (18,24 (11,14 - 26,31) нг/мл и 13,84 (9,66 - 15,97) нг/мл; $p=0,005$) и группе сравнения (18,24 (11,14 - 26,31) нг/мл и 9,78 (7,51 - 18,01) нг/мл; $p=0,02$). Полученные данные совпадают с проведенными ранее исследованиями, которые свидетельствуют о росте концентрации FABP4 в сыворотке периферической крови при ГСД [134].

Стоит отметить, что при анализе течения беременности и перинатальных исходов было обнаружено, что у женщин основной группы чаще выявлялась ЗРП (38,3% и 8,33%; ОШ=6,83; 95% ДИ 1,82-25,56; $p=0,004$), а также чаще рождались дети, маловесные к сроку гестации (34,78% и 5,88%; ОШ=8,53; 95% ДИ 1,81-40,29; $p=0,007$).

Нами была выявлена связь роста концентрации FABP4 в сыворотке периферической крови с частотой формирования ЗРП и рождения плодов, маловесных к сроку гестации, у матерей, страдающих ГСД. Известно, что FABP4 запускает процесс протеосомной дегидратации одного из факторов транскрипции, вовлеченного в регуляцию липогенеза, PPAR- γ , подавляя его функцию [105]. PPAR- γ , в свою очередь, снижает уровень свободных жирных кислот в плазме крови. Низкие уровни PPAR- γ ведут к неизбежному росту концентрации свободных жирных кислот плазмы крови [95]. Из них те жирные кислоты, которые являются насыщенными, активируют Toll-подобный рецептор-4 (TLR-4), тем самым запуская выработку провоспалительных цитокинов, среди которых фактор некроза опухоли- α (TNF- α) [17, 160]. В своих исследованиях A. Verbets и соавторы выявили прямую корреляцию высокого уровня TNF- α и частотой встречаемости ЗРП как исхода хронической плацентарной недостаточности [125].

Следующий показатель, который был нами исследован – FAS (fatty acid synthase; синтаза жирных кислот). Его функция заключается в стимулировании синтеза *de novo* насыщенных жирных кислот из простых молекулярных предшественников [88]. В нашем исследовании у женщин основной группы содержание FAS в сыворотке периферической крови был значимо ниже, чем у женщин контрольной группы (1,58 (1,05 - 2,0) нг/мл и 2,36 (1,8 - 3,17) нг/мл;

$p < 0,001$), и значимо выше, чем у женщин группы сравнения (1,58 (1,05 - 2,0) нг/мл и 0,66 (0,32 - 1,3) нг/мл; $p < 0,001$). Уровень FAS у женщин группы сравнения был значимо ниже, чем у женщин контрольной группы (0,66 (0,32 - 1,3) нг/мл и 2,36 (1,8 - 3,17) нг/мл; $p = 0,005$).

При анализе течения беременности и перинатальных исходов было обнаружено, что плоды женщин с ГСД чаще страдали макросомией внутриутробно (25,53% и 0%; ОШ=25,7; 95% ДИ 1,47-450,75; $p = 0,03$), у рожденных детей также чаще была диагностирована макросомия (30,43% и 2,94%; ОШ=14,44; 95% ДИ 1,8-116,29; $p = 0,01$).

Нами была отмечена зависимость между снижением концентрации FAS и частотой встречаемости макросомии у плода. У беременных с ГСД гипергликемия, сформированная в результате относительного дефицита инсулина, ведет к большему поступлению глюкозы через маточно-плацентарный кровоток к плоду, накоплению жировой ткани плодом и развитию макросомии [19], стресс, спровоцированный угрожающим выкидышем, обуславливает высокую гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую реактивность, которая запускает выброс кортизола и, тем самым, усугубляет и без того имеющуюся при ГСД инсулинорезистентность [83], в результате формируется порочный круг.

Известно, что выведение FAS из клетки происходит благодаря АМРК; и чем активнее в клетке протекают анаболические процессы, тем больше в клетке FAS, тем активнее FAS выводится АМРК во внеклеточное пространство [160].

Однако, при критичном снижении количества энергетического субстрата в клетке, спровоцированном резко возросшей инсулинорезистентностью, формируется энергетический клеточный стресс, при этом АМРК фосфорилирует метаболические ферменты, [2, 110, 123] возможно и FAS, препятствуя ее выходу из клетки, что способствует нарастанию гликемии у беременной и формированию макросомии плода.

В 2016г. было проведено исследование «Heterogeneous Contribution of Insulin Sensitivity and Secretion Defects to Gestational Diabetes Mellitus», в ходе которого ученым удалось выделить несколько механизмов, которые могут

преобладать при ГСД. Было доказано, что у трети исследуемых женщин в основе ГСД лежал дефект секреции инсулина при нормальной чувствительности к нему тканей; у оставшихся женщин происходило сочетание дефекта секреции инсулина с инсулинорезистентностью. Исследователи выявили, что женщины с преобладанием инсулинорезистентности рождали детей с более крупной массой тела. Вес детей женщин, у которых причина ГСД заключалась в дефекте секреции инсулина, не отличался от нормального [32, 153].

В 2018г. Liu et. al подтвердили полученные ранее результаты и выделили 3 подтипа ГСД: с преобладанием дисфункции β -клеток, с преобладанием инсулинорезистентности и смешанный тип (оба признака выражены равнозначно). Показано, что женщины с ГСД с сочетанием дисфункции β -клеток и инсулинорезистентности имеют наибольшую частоту неблагоприятных перинатальных исходов и чаще рожают детей с макросомией [32, 86].

В нашем исследовании женщины с ГСД и угрозой прерывания беременности, родившие детей с макросомией, отличались от таковых, родивших детей с нормальной массой тела по следующим показателям: первые обладали большей массой тела при вступлении в данную беременность, а также чаще имели экстернальную форму пищевого поведения. Совокупность этих двух факторов свидетельствует о наличии инсулинорезистентности у данной женщины [32, 86].

Женщины с ГСД и угрозой прерывания беременности, родившие детей с ЗРП, также отличались от таковых, родивших детей с нормальной массой тела. Первые обладали большим весом при вступлении в данную беременность, их акушерско-гинекологический анамнез чаще был осложнен выкидышами и неразвивающимися беременностями в ранние сроки, а также развитием ИЦН при данной беременности. Вероятно, неудачные исходы предыдущих беременностей и сформировавшееся ИЦН являются показателем воспалительного процесса органов малого таза, который может приводить к формированию ЗРП и рождению детей, маловесных к сроку гестации [11, 21, 22, 89, 148].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявленные клиничко-анамнестические особенности на фоне стресса, спровоцированного угрозой прерывания беременности, способствуют нарушению липидного обмена и переходу физиологической инсулинорезистентности, свойственной всем беременным женщинам, в патологическую, формируя ГСД. ГСД характеризуется нарушением липидного профиля: повышенными показателями СЖК, ТГ, ЛПНП. Высокие концентрации СЖК стимулируют выработку PPAR- γ , который является регулятором адипогенеза и ведет к изменению процесса дифференцировки адипоцитов. PPAR- γ усиливает превращение преадипоцитов в адипоциты, способствуя снижению концентрации содержащегося исключительно в преадипоцитах Pref-1, являющегося фактором репрессии адипогенеза. PPAR- γ способствует увеличению сывороточной концентрации фактора адипогенеза - FABP4, который в клетке соединяется с поступившими СЖК с целью обеспечения абсорбции и цитоплазматического транспорта и соединения с PPAR- γ по механизму обратной связи. В совокупности с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (выкидыши и неразвивающиеся беременности в ранние сроки) и развитием ИЦН при данной беременности FABP4 в высоких концентрациях способствует формированию ЗРП у плода и рождению детей, маловесных к сроку гестации. PPAR- γ также угнетает выработку FAS, являющегося фактором адипогенеза и отвечающего в клетке за синтез насыщенных жирных кислот из простых молекулярных предшественников. Низкие концентрации FAS при преобладании инсулинорезистентности на фоне экстернального пищевого поведения и высокого ИМТ женщины способствуют формированию при угрозе прерывания беременности макросомии (рис 1).



Рисунок 1. Схема патогенеза нарушения липидного обмена при ГСД у женщин с угрозой прерывания беременности во втором триместре гестации.

ВЫВОДЫ

1. Клинико-anamнестическими особенностями женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре гестации являются: отягощенный семейный (ожирение (ОШ=5,0) и ГБ (ОШ=3,87) у родственников I порядка, ИБС, инфаркт (ОШ=3,28) и сахарный диабет II типа (ОШ=2,89) у родственников II порядка) и соматический анамнез (гипертоническая болезнь (ОШ=13,5)); ГСД (ОШ=20,87) и гипертензивные расстройства (ОШ=4,92) в предыдущую беременность; наличие вредных привычек (употребление алкоголя во время беременности (ОШ=8,61), курение до беременности (ОШ=2,63), пассивное курение (ОШ=2,15)); нарушение пищевого поведения (ОШ=3,47) (ограничительное (ОШ=4,14), экстернальное пищевое поведение (ОШ=2,79)); наличие тревоги (ОШ=2,57), депрессии (ОШ=2,35), снижение качества сна.

2. Для женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре характерны осложнения беременности в виде ЗРП (ОШ=6,83) и макросомии (ОШ=25,7), рождение детей с макросомией (ОШ=14,44) и маловесных к сроку гестации (ОШ=8,53).

3. Фактором риска рождения детей с макросомией у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре является экстернальное пищевое поведение (ОШ=13,0); рождения детей, маловесных к сроку гестации - самопроизвольные выкидыши (ОШ=16,88), неразвивающиеся беременности (ОШ=6,19) на ранних сроках в анамнезе, ИЦН при данной беременности (ОШ=12,83).

4. У женщин с угрозой прерывания беременности во втором триместре, независимо от наличия ГСД, концентрация ТГ и ЛПНП в сыворотке периферической крови выше, чем у женщин контрольной группы. У женщин с ГСД и угрозой прерывания во втором триместре концентрация СЖК в сыворотке

периферической крови выше, чем у женщин с угрозой прерывания беременности во втором триместре без ГСД.

5. У женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре беременности концентрация FABP4 и экспрессия мРНК PPAR- γ моноцитами в сыворотке периферической крови больше, а концентрация FAS – меньше, чем у женщин контрольной группы.

6. У женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре концентрация FAS и FABP4 в сыворотке периферической крови больше, а концентрация Pref-1 – меньше, чем у женщин с угрозой прерывания во втором триместре без ГСД.

7. Концентрация FABP4 в сыворотке периферической крови в сроке от 13⁰ до 21⁶ недель равная или более 15,19 нг/мл позволяет прогнозировать развитие ЗРП у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности и рождение детей, маловесных к сроку гестации.

8. Концентрация FAS в сыворотке крови в сроке от 13⁰ до 21⁶ недель ниже или равная 1,88 нг/мл позволяет прогнозировать развитие макросомии у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании и ведении беременности следует учитывать, что наиболее значимыми факторами риска рождения детей, маловесных к сроку гестации, у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре гестации являются самопроизвольный выкидыш и неразвивающаяся беременность в I триместре гестации в анамнезе и ИЦН при данной беременности; риск рождения детей с макросомией у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре гестации повышается при экстернальном пищевом поведении.

2. Для прогнозирования ЗРП у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности в сроке от 13⁰ до 21⁶ недель рекомендуется определять в периферической венозной крови концентрацию FАВР4, и при значении, равном или более 15,19 нг/мл, прогнозировать рождение ребенка, маловесного к сроку гестации, с точностью 90,3%, чувствительностью 92,9% и специфичностью 88,2%.

3. Для прогнозирования макросомии плода у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности в сроке от 13⁰ до 21⁶ недель рекомендуется определять в периферической венозной крови концентрацию FAS, и при значении равном или менее 1,88 нг/мл прогнозировать рождение ребенка с макросомией, с точностью 88,0%, чувствительностью 87,5% и специфичностью 88,9%.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АМФ - аденозинмонофосфат

АСТ - аспаргатаминотрансфераза

ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ГАГ – гестационная артериальная гипертензия

ГБ – гипертоническая болезнь

ГСД – гестационный сахарный диабет

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДРО – детское реанимационное отделение

ЗРП – задержка роста плода

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

кДНК – комплиментарная дезоксирибонуклеиновая кислота

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией

РДС – респираторный дистресс-синдром

САН – самочувствие, активность, настроение

СД – сахарный диабет

СЖК – свободные жирные кислоты

ТГ – триглицериды

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХАГ – хроническая артериальная гипертензия

ХПН – хроническая плацентарная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

АМПК – аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа

DASH – Dietary Approaches to Stop Hypertension (Диетические подходы к остановке гипертензии)

DEBQ – Dutch Eating Behavior Questionnaire (Голландский опросник пищевого поведения)

ERK – регулируемая внеклеточными сигналами киназа

FA1 – фетальный антиген 1

FABP4 – связывающий жирные кислоты белок 4

FAS – синтаза жирных кислот

FTP – белки жирных кислот

HADS – The hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная шкала тревоги и депрессии)

IDF – International Diabetes Federation (Международная Федерация по диабету)

INTERGROWTH-21st - The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (Международный консорциум по развитию плода и новорожденного в 21 веке)

MEK – митоген-активируемая протеинкиназа

MedDiet – Mediterranean Diet (средиземноморская диета)

MIF – фактор ингибирования миграции макрофагов

NF-κB – ядерный фактор κB

NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey (Национальное обследование здоровья и питания)

PAR2 – протеазоактивный рецептор 2

PPAR-γ - активируемые пролифераторами пероксисом γ-рецепторы

PPRE – элемент реакции пролифератора пероксисом

Pref-1 – преадипоцитарный фактор 1

RXR – ретиноидный рецептор X

Sox9 – определяющий пол область Y – бокс 9

TLR – toll-подобный рецептор

TNF- α – фактора некроза опухоли α

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Айвазова, Д. С. Гестационный сахарный диабет как актуальная проблема репродуктивного здоровья женщины (обзор литературы) / Д. С. Айвазова, А. А. Сивцова // Научные исследования в высшей школе : новые идеи, проблемы внедрения, поиск решений : сборник статей по итогам Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Оренбург, 6 июня 2023 г.). – Стерлитамак, 2023. – С. 14.
2. Активность АМРК в лимфоцитах больных сахарным диабетом при действии сахароснижающих препаратов / Л. К. Соколова, В. М. Пушкарев, Ю. Б. Бельчина [и др.] // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2017. – № 2(58). – С. 82–90. – DOI 10.24026/1818-1384.2(58).2017.105627.
3. Алиева, Ф. Х. Нарушение углеводного и липидного обменов при беременности (обзор литературы) / Ф. Х. Алиева // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 13(168). – С. 68–73. – DOI 10.25694/URMJ.2018.13.49.
4. Андреева, М. В. Современные патогенетические аспекты гестационного сахарного диабета / М. В. Андреева, К. О. Заболотнева // Мать и дитя в Кузбассе. – 2024. – № 1(96). – С. 82–86. – DOI 10.24412/2686-7338-2024-1-82-86.
5. Артымук, Н. В. Профилактика гестационного сахарного диабета / Н. В. Артымук, О. Н. Новикова, О. В. Глазовская // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2023. – Т. 8, № 3. – С. 116–123. – DOI 10.23946/2500-0764-2023-8-3-116-123.
6. Батрак, Н. В. Оценка качества жизни, психоэмоционального состояния, пищевого поведения, акушерских и перинатальных исходов у беременных с ранним и поздним выявлением гестационного сахарного диабета / Н. В. Батрак, А. И. Малышкина, А. С. Ткаченко // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 2. – С. 64–70. – DOI 10.18565/aig.2022.230.
7. Блохин, Н. Г. Гестационный сахарный диабет / Н. Г. Блохин, Д. М. Шевченко // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2017. – Т. 4, № 2. – С. 61–67. – DOI 10.18821/2313-8726-2017-4-2-61-67.

8. Влияние гестационного сахарного диабета на риск развития акушерских и перинатальных осложнений у беременных после вспомогательных репродуктивных технологий / О. А. Мелкозерова, А. В. Мурзин, Н. В. Башмакова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2023. – Т. 29, № 2. – С. 31–41. – DOI 10.17116/repro20232902131.

9. Влияние прегестационного ожирения на перинатальные исходы у женщин с гестационным сахарным диабетом / О. В. Папышева Г. А. Котайш, И. В. Савенкова [и др.] // Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 3. Приложение. – С. 25–30. – DOI 10.24411/2303-9698-2019-13903.

10. Волкова, Н. И. Гестационный сахарный диабет : проблемы современного скрининга / Н. И. Волкова, С. О. Паненко // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25, № 1. – С. 72–80. – DOI 10.14341/DM12727.

11. Выкидыш (самопроизвольный аборт) : клинические рекомендации / Н. К. Тетрашвили, Н. В. Долгушина, Н. Е. Кан [и др.]. – Москва, 2021. – 51 с.

12. Гестационный сахарный диабет - современные представления об эпидемиологии, патогенезе, диагностике и профилактике осложнений / О. И. Мищенко, В. Г. Мозес, М. В. Косинова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2020. – № 1. – С. 111–120.

13. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение : клинические рекомендации / И. И. Дедов, В. И. Краснопольский, Г. Т. Сухих [и др.]. – Москва, 2013. – 18 с.

14. Гестационный сахарный диабет : скрининг и диагностические критерии в ранние сроки беременности / М. Е. Абрамова, З. С. Ходжаева, К. А. Горина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 5. – С. 25–32. – DOI 10.18565/aig.2021.5.25-32.

15. Гестационный сахарный диабет и ожирение : влияние на потомство / О. В. Рожкова, О. В. Ремнева, Н. И. Фадеева [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – Т. 15, № 3. – С. 258–269. – DOI 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.197.

16. Голивец, Т. П. Инсулинорезистентность как предиктор полиморбидности. Патогенетическая терапия (обзор литературы) / Т. П. Голивец, С. В. Ликризон, Д. Г. Дубоносова // Актуальные проблемы медицины. – 2022. – Т. 45, № 1. – С. 5–19. – DOI 10.52575/2687-0940-2022-45-1-5-19.

17. Две модели развития инсулинорезистентности и стратегия борьбы с возрастзависимыми заболеваниями : обзор литературы / А. В. Мартюшев-Поклад, Д. С. Янкевич, М. В. Петрова, Н. Г. Савицкая // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68, № 4. – С. 59–68. – DOI 10.14341/probl13090.

18. Демидова, Т. Ю. Патофизиологические аспекты развития гестационного сахарного диабета / Т. Ю. Демидова, Ф. О. Ушанова // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3, № 10–2. – С. 86–91.

19. Диабетическая фетопатия–патогенез, прогнозирование, перинатальные и неонатальные исходы / О. И. Мищенко, П. М. Крюков, К. Б. Мозес [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2020. – № 1(80). – С. 4–9. – DOI 10.24411/2686-7338-2020-10002.

20. Загарских, Е. Ю. Результаты выявления гестационного сахарного диабета / Е. Ю. Загарских, А. В. Лабыгина, Н. А. Курашова // Инновационные технологии в эндокринологии : сборник тезисов IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов с международным участием (Москва, 22–25 сентября 2021 г.) / ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» (ЭНЦ) Минздрава России [и др.]. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью «Типография «Печатных Дел Мастер», 2021. – С. 346.

21. Истмико-цервикальная недостаточность, ассоциированная с цервиковагинальными инфекциями : особенности течения беременности и перинатальные исходы / В. Ф. Долгушина, Е. С. Алиханова, И. В. Курносенко, Т. В. Надвикова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 23–29. – DOI 10.52420/2071-5943-2021-20-1-23-29.

22. Клинические особенности истмико-цервикальной недостаточности, ассоциированной с цервиковагинальными инфекциями / В. Ф. Долгушина, Е. С.

Алиханова, И. В. Курносенко, Е. Д. Графова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2024. – Т. 24, № 1. – С. 54–60. – DOI 10.17116/rosakush20242401154.

23. Кожанова, Т. Г. Особенности течения гестационного сахарного диабета / Т. Г. Кожанова, Ж. Ж. Муханов // Аллея науки. – 2020. – Т. 2, № 12(51). – С. 104–108.

24. Кругликова, Е. В. Суточное потребление жиров и параметры липидного профиля крови у студентов вуза на первом-втором годах обучения / Е. В. Кругликова, Р. И. Айзман // Журнал медико-биологических исследований. – 2023. – Т. 11, № 4. – С. 408–417. – DOI 10.37482/2687-1491-Z161.

25. Липатов, И. С. Роль патологической инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в патогенезе преэклампсии / И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков, А. Р. Азаматов // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – Т. 14, № 5. – С. 587–599.

26. Матвеев, Г. А. Эффективность применения сибутрамина при различных типах нарушений пищевого поведения у пациентов с ожирением / Г. А. Матвеев, А. Ю. Бабенко // Медицинский совет. – 2022. – № 10. – С. 140–147. – DOI 10.21518/2079-701X-2022-16-10-140-147.

27. Материнское ожирение и система "мать-плацента-плод": доказанные механизмы влияния / Н. Н. Смирнова, Н. Б. Куприенко, Ю. В. Петренко, В. П. Новикова // Children's Medicine of the North-West. – 2021. – Т. 9, № 3. – С. 31–39.

28. Маткова, А. В. Особенности эмоциональной сферы подростков с нарушениями пищевого поведения / А. В. Маткова, С. А. Сажина // Проблемы современной экономики и прикладные исследования: молодежные проекты : материалы VI Международной молодежной научно-практической конференции (Владимир, 13 апреля 2023 г.) / Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования Центросоюза Российской Федерации «Российский университет кооперации». Владимирский филиал. – Владимир : Аркаим, 2023. – С. 153–158.

29. Мелкозерова, О. А. Оценка факторов риска формирования гестационного сахарного диабета после применения вспомогательных

репродуктивных технологий у пациенток с эндокринной патологией / О. А. Мелкозерова, А. В. Мурзин, Е. Г. Дерябина // Лечение и профилактика. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 31–39.

30. Метаболизм холестерина в макрофагах / В. А. Хотина, В. Н. Сухоруков, Д. А. Каширских [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 91–101. – DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-2-91-101.

31. Метаболические особенности пациенток с неразвивающейся беременностью / Х. Халид, А. А. Оразмурадов, С. Г. Морозов [и др.] // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2021. – Т. 9, № 3. Приложение. – С. 30–34. – DOI 10.33029/2303-9698-2021-9-3sppl-30-34.

32. Методы оценки инсулинорезистентности при гестационном сахарном диабете / Н. И. Волкова, И. Ю. Давиденко, Ю. А. Сорокина [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т. 13, № 1. – С. 5–12. – DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-5-12.

33. Молекулярно-морфологические особенности формирования хронической плацентарной недостаточности, обусловленной разными типами сахарного диабета / Т. Г. Траль, Г. Х. Толибова, Е. В. Мусина, М. И. Ярмолинская // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 189–195. – DOI 10.14341/DM10228.

34. Мурзин, А. В. Гестационный сахарный диабет после ВРТ и при спонтанной беременности: имеет ли значение способ зачатия в реализации акушерских и перинатальных осложнений? / А. В. Мурзин, О. А. Мелкозерова, Е. Г. Дерябина // Мать и дитя в Кузбассе. – 2023. – № 2(93). – С. 42–49. – DOI 10.24412/2686-7338-2023-2-42-49.

35. Немыкина, И. С. Генетика и эпигенетика гестационного сахарного диабета / И. С. Немыкина, А. С. Ткачук, П. В. Попова // Российский журнал персонализированной медицины. – 2024. – Т. 3, № 6. – С. 21–28. – DOI 10.18705/2782-3806-2023-3-6-21-28.

36. Никонова, Л. В. Гестационный сахарный диабет : генетические маркеры инсулинорезистентности, диагностические критерии и тактика ведения /

Л. В. Никонова, С. В. Тишковский, О. С. Бутрим // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2020. – Т. 18, № 6. – С. 732–738. – DOI 10.25298/2221-8785-2020-18-6-732-738.

37. Ожирение и гестационное увеличение массы тела в развитии гестационного сахарного диабета и его осложнений / А. А. Оразмурадов, А. Н. Ахматова, Г. А. Аракелян [и др.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8, № 3(29). – С. 86–89. – DOI 10.24411/2303-9698-2020-13013.

38. Ожирение. Диабет. Беременность. Версии и контраверсии. Клинические практики. Перспективы / В. Е. Радзинский, Т. Л. Боташева, О. В. Папышева [и др.], под ред. В. Е. Радзинского, Т. Л. Боташевой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – С. 330–337.

39. Особенности новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом и прегестационным ожирением / Г. А. Аракелян, А. А. Оразмурадов, Т. А. Маяцкая [и др.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8, № S3(29). – С. 24–29. – DOI 10.24411/2303-9698-2020-13904.

40. Особенности психоэмоционального состояния, пищевого поведения и показателей гормонально-адипокиновой регуляции метаболизма у мужчин с подкожным и абдоминальным типами распределения жира / И. Г. Мохова, Б. Б. Пинхасов, Н. И. Шилина [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 156–163. – DOI 10.14341/omet12100.

41. Особенности течения беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом / З. С. Ходжаева, Н. В. Снеткова, К. Т. Муминова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 7. – С. 47–52. – DOI 10.18565/aig.2020.7.47-52.

42. Особенности течения многоплодной и одноплодной беременности при гестационном сахарном диабете / Л. Д. Белоцерковцева, И. И. Мордовина, Е. Н. Ерченко, И. А. Кудринских // Вестник СурГУ. Медицина. – 2021. – № 1(47). – С. 42–48. – DOI 10.34822/2304-9448-2021-1-42-48.

43. Пауков, В. С. Патологическая анатомия алкогольной болезни / В. С. Пауков, Ю. А. Ерохин // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48, № 2. – С. 84–93. – DOI 10.18786/2072-0505-2020-48-015.
44. Петросян, Г. Т. Факторы риска гестационного сахарного диабета / Г. Т. Петросян, М. В. Прищеп, Т. И. Смирнова // Смоленский медицинский альманах. – 2021. – № 3. – С. 69–72.
45. Пищевое поведение и метаболические нарушения : что первостепенно / М. Г. Русаленко, И. Г. Савастеева, С. В. Панкова, В. В. Сукристый // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2020. – № 2. – С. 25–32.
46. Причины возникновения гестационного сахарного диабета / Е. В. Чаплыгина, Е. Н. Гужвина, М. Ю. Болгова, В. Г. Печенкин // International Journal of Medicine and Psychology. – 2021. – Т. 4, № 3. – С. 140–148.
47. Прохорова, О. В. Физическая активность беременных : обзор литературы / О. В. Прохорова, А. А. Олина // Пермский медицинский журнал. – 2020. – Т. 37, № 4. – С. 71–84. – DOI 10.17816/pmj37471-84.
48. Рафикова, Д. С. Гестационный сахарный диабет : современное состояние проблемы / Д. С. Рафикова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2019. – № 6–2. – С. 152–158.
49. Рахматиллоева, М. Ш. Гестационный сахарный диабет : современный взгляд на актуальную проблему / М. Ш. Рахматиллоева, М. М. Куролбоева, Р. Р. Султонова // SAMARALI TA'LIM VA BARQAROR INNOVATSIYALAR. – 2023. – Т. 1, № 4. – С. 114–120.
50. Роль генетических полиморфизмов в развитии гестационного сахарного диабета / Д. Т. Амирханова, А. А. Серикбаева, Ф. У. Нильдибаева [и др.] // Медицина и экология. – 2022. – № 2. – С. 16–21.
51. Роль дислипидемии в патогенезе перинатальных осложнений при сахарном диабете у матери / Р. В. Капустин, Е. М. Цыбук, Е. Н. Алексеенкова [и др.]

др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т. 70, № 1. – С. 89–100. – DOI 10.17816/JOWD48566.

52. Роль инсулинорезистентности в механизмах адаптации и формировании патологии послеродового и раннего неонатального периодов / И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков, В. Л. Тютюнник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 2. – С. 28–36. – DOI 10.18565/aig.2022.2.28-36.

53. Роль морфо-функциональных асимметрий и сомнологического статуса в патогенезе гестационного сахарного диабета у женщин с избыточной массой тела / Т. Л. Боташева, О. И. Дериглазова, Е. Ю. Лебеденко [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2023. – Т. 14, № 2. – С. 26–35. – DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-26-35.

54. Романцова, Т. И. Жировая ткань : цвета, депо и функции // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 282–301. – DOI 10.14341/omet12748.

55. Свободно циркулирующая ДНК у больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском / Е. А. Трофимова, В. В. Киреева, Ю. К. Усольцев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 4. – С. 20–24. – DOI 10.15829/1560-4071-2022-4709.

56. Состояние липидного и углеводного обменов у детей, родившихся от матерей с гестационным сахарным диабетом / О. В. Папышева, Л. А. Харитоновна, Г. А. Котайш, Д. А. Шурыгина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 1(161). – С. 137–144. – DOI 10.31146/1682-8658-esg-161-1-137-144.

57. Сравнительный анализ влияния факторов риска на течение и исходы беременности при гестационном сахарном диабете / О. Р. Григорян, Р. К. Михеев, А. Н. Куринова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 3. – С. 78–86. – DOI 10.14341/probl12756.

58. Сравнительный анализ морфофункционального состояния фетоплацентарного комплекса при сахарном диабете (обзор литературы) / О. Р. Григорян, Ю. С. Абсатарова, Р. К. Михеев, Е. Н. Андреева // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 2. – С. 85–92. – DOI 10.14341/probl12399.

59. Тофило, М. А. Патогенетическое значение ассоциированных с адипогенезом микроРНК в развитии инсулинорезистентности при алиментарно-конституциональном ожирении / М. А. Тофило // Тверской медицинский журнал. – 2020. – № 2. – С. 52–58.

60. Успенский, Ю. П. Оценка роли гормонов в формировании пищевого поведения у пациентов с метаболическим синдромом / Ю. П. Успенский, Я. В. Соусова, Ю. А. Фоминых // Дневник Казанской медицинской школы. – 2019. – № 2. – С. 8–14.

61. Ушанова, Ф. О. Гестационный сахарный диабет : особенности течения и исходы беременности в реальной клинической практике / Ф. О. Ушанова, К. Г. Лобанова, С. Н. Переходов // Медицинский совет. – 2021. – № 7. – С. 184–191. – DOI 10.21518/2079-701X-2021-7-184-191.

62. Факторы риска развития впервые выявленной гипергликемии во время беременности / М. А. Плеханова, Ф. Ф. Бурумкулова, В. А. Петрухин, В. В. Овчинникова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – Т. 22, № 1. – С. 74–80. – DOI 10.17116/rosakush20222201174.

63. Чеснокова, Н. В. Анализ исследования взаимосвязи ограничительного, эмоциогенного и экстернального типов пищевого поведения и психологических защит у девушек (на материале исследования студентов первого курса) / Н. В. Чеснокова // Актуальные вопросы современной педагогики и психологии : сборник статей Международной научно-практической конференции (Петрозаводск, 03 марта 2022 г.). – Петрозаводск : Международный центр научного партнерства «Новая Наука», 2022. – С. 33–44.

64. Шишкова, В. Н. Актуальность скрининга когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью / В. Н. Шишкова, Т. В. Адашева // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 251–254. – DOI 10.26442/20751753.2022.4.201681.

65. Шматова, Ю. Е. Факторы риска здоровью ребенка со стороны матери до и во время беременности (итоги многолетнего когортного мониторинга в Вологодской области) / Ю. Е. Шматова, И. Н. Разварина, А. Н. Гордиевская //

Анализ риска здоровью. – 2022. – № 3. – С. 143–159. – DOI 10.21668/health.risk/2022.3.14.

66. A Mexican Spanish Adaptation of the Dutch Eating Behavior Questionnaire : Psychometric Properties and Influence of Sociodemographic Variables in Pregnant Women / M. E. Flores-Quijano, C. Mota-González, G. Rozada [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15, № 14. – P. 3243. – DOI 10.3390/nu15143243.

67. A pref-1-controlled non-inflammatory mechanism of insulin resistance / Y. Huang, D. Cui, L. Chen [et al.] // *iScience*. – 2023. – Vol. 26, № 6. – P. 106923. – DOI 10.1016/j.isci.2023.106923.

68. A Systematic Review to Compare Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Pregestational Diabetes and Gestational Diabetes / N. Malaza, M. Masete, S. Adam [et al.] // *Int. J. Environ Res Public. Health*. – 2022. – Vol. 19, № 17. – P. 10846. – DOI 10.3390/ijerph191710846.

69. Adipocyte lipolysis drives acute stress-induced insulin resistance / V. Raje, K. W. Ahern, B. A. Martinez [et al.] // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 18166. – DOI 10.1038/s41598-020-75321-0.

70. Adipogenesis : A Complex Interplay of Multiple Molecular Determinants and Pathways / M. A. Ambele, P. Dhanraj, R. Giles, M. S. Pepper // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 12. – P. 4283. – DOI 10.3390/ijms21124283.

71. Ali, A. M. The Adverse Effects of Antidepressant Medication Treatments on the Offspring of Women with Perinatal Depression / A. M. Ali, A. A. Hassan, A. O. Hendawy // *Sci. J. Research & Rev.* – 2019. – Vol. 1, Issue 2. – ID. 000509. – DOI 10.33552/SJRR.2019.01.000509.

72. Ali, A. M. Age-related skeletal muscle failure (sarcopenia)—a detrimental challenge during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) era : a review / A. M. Ali, H. Kunugi // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2021.

73. Ali, A. M. Apitherapy for age-related skeletal muscle dysfunction (sarcopenia) : a review on the effects of royal jelly, propolis, and bee pollen / A. M. Ali, H. Kunugi // *Foods*. – 2020. – Vol. 9, № 10. – P. 1362. – DOI 10.3390/foods9101362.

74. Ali, A. M. Intermittent fasting, dietary modifications, and exercise for the control of gestational diabetes and maternal mood dysregulation : a review and a case report / A. M. Ali, H. Kunugi // *International journal of environmental research and public health*. – 2020. – Vol. 17, № 24. – P. 9379. – DOI 10.3390/ijerph17249379.

75. An unexpected link between fatty acid synthase and cholesterol synthesis in proinflammatory macrophage activation / R. G. Carroll, Z. Zasłona, S. Galván-Peña [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2018. – Vol. 293, № 15. – P. 5509–5521. – DOI 10.1074/jbc.RA118.001921.

76. An Update of Medical Nutrition Therapy in Gestational Diabetes Mellitus / F. C. Vasile, A. Preda, A. G. Ștefan [et al.] // *J. Diabetes Res.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 5266919. – DOI 10.1155/2021/5266919.

77. Antenatal Depression and Risk of Gestational Diabetes, Adverse Pregnancy Outcomes, and Postpartum Quality of Life / C. Minschart, K. De Weerd, A. Elegeert [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2021. – Vol. 106, № 8. – P. e3110–e3124. – DOI 10.1210/clinem/dgab156.

78. Anti-AGE activity of poplar-type propolis : mechanism of action of main phenolic compounds / S. Boisard, Y. Shahali, M. C. Aumond [et al.] // *International Journal of Food Science & Technology*. – 2020. – Vol. 55, № 2. – P. 453–460. – DOI 10.1111/ijfs.14284.

79. Application Value of Predictive Model Based on Maternal Coagulation Function and Glycolipid Metabolism Indicators in Early Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus / Y. Zheng, W. Hou, J. Xiao [et al.] // *Front Public Health*. – 2022. – Vol. 10. – P. 850191. – DOI 10.3389/fpubh.2022.850191.

80. Association of Elevated Plasma FGF21 and Activated FGF21 Signaling in Visceral White Adipose Tissue and Improved Insulin Sensitivity in Gestational Diabetes Mellitus Subtype : A Case-Control Study / N. Wang, B. Sun, H. Guo [et al.] // *Front. Endocrinol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 795520. – DOI 10.3389/fendo.2021.795520.

81. Association of maternal lipid profile and gestational diabetes mellitus : a systematic review and meta-analysis of 292 studies and 97,880 women / J. Hu, C. L.

Gillies, S. Lin [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2021. – Vol. 34. – P. 100830. – DOI 10.1016/j.eclinm.2021.100830.

82. Associations between Fatty Acid-Binding Protein 4-A Proinflammatory Adipokine and Insulin Resistance, Gestational and Type 2 Diabetes Mellitus / M. Trojnar, J. Patro-Małyśza, Ż. Kimber-Trojnar [et al.] // *Cells*. – 2019. – Vol. 8, № 3. – P. 227. – DOI 10.3390/cells8030227.

83. Associations between Gestational Diabetes and Anxiety or Depression : A Systematic Review / H. OuYang, B. Chen, A. M. Abdulrahman [et al.] // *J. Diabetes Res*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 9959779. – DOI 10.1155/2021/9959779.

84. C1431T Variant of PPAR γ Is Associated with Preeclampsia in Pregnant Women / F. Liu, C. Rouault, K. Clément [et al.] // *Life*. – 2021. – Vol. 11, № 10. – P. 1052. – DOI 10.3390/life11101052.

85. Critical roles of FTO-mediated mRNA m6A demethylation in regulating adipogenesis and lipid metabolism : Implications in lipid metabolic disorders / Z. Yang, G. L. Yu, X. Zhu [et al.] // *Genes Dis*. – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 51–61. – DOI 10.1016/j.gendis.2021.01.005.

86. Circulating FABP-4 Levels in Patients with Atherosclerosis or Coronary Artery Disease : A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis / N. Jalilian, R. Pakzad, M. Shahbazi [et al.] // *Cardiovasc. Ther*. – 2023. – Vol. 2023. – P. 1092263. – DOI 10.1155/2023/1092263.

87. Circulating FABP4, nesfatin-1, and osteocalcin concentrations in women with gestational diabetes mellitus : a meta-analysis / J. Sun, D. Zhang, J. Xu [et al.] // *Lipids Health Dis*. – 2020. – Vol. 19. – P. 199. – DOI 10.1186/s12944-020-01365-w.

88. Circulating serum fatty acid synthase is elevated in patients with diabetes and carotid artery stenosis and is LDL-associated / G. S. De Silva, K. Desai, M. Darwech [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2019. – Vol. 287. – P. 38–45. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.016.

89. Chromosomally normal miscarriage is associated with vaginal dysbiosis and local inflammation / K. Grewal, Y. S. Lee, A. Smith [et al.] // *BMC Med*. – 2022. – Vol. 20, № 1. – P. 38. – DOI 10.1186/s12916-021-02227-7.

90. Community-based non-pharmacological interventions for pregnant women with gestational diabetes mellitus : a systematic review / C. N. Igwesi- Chidobe, P. C. Okechi, G. N. Emmanuel, B. C. Ozumba // *BMC Womens Health*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 482. – DOI 10.1186/s12905-022-02038-9.
91. Comprehensive review of melatonin as a promising nutritional and nutraceutical supplement / W. W. Kamfar, H. M. Khraiwesh, M. O. Ibrahim [et al.] // *Heliyon*. – 2024. – Vol. 10, № 2. – e24266. – DOI 10.1016/j.heliyon.2024.e24266.
92. Current Progress on Peroxisome Proliferator-activated Receptor Gamma Agonist as an Emerging Therapeutic Approach for the Treatment of Alzheimer's Disease : An Update / M. A. Khan, Q. Alam, A. Haque [et al.] // *Curr. Neuropharmacol.* – 2019. – Vol. 17, № 3. – P. 232–246. – DOI 10.2174/1570159X16666180828100002.
93. Depression increases the genetic susceptibility to high body mass index : evidence from UK Biobank / A. Mulugeta, A. Zhou, K. S. Vimalaswaran [et al.] // *Depression and anxiety*. – 2019. – Vol. 36, № 12. – P. 1154–1162. – DOI 10.1002/da.22963.
94. Eating Disorders in Pregnant and Breastfeeding Women : A Systematic Review / M. Martínez-Olcina, J.A. Rubio-Arias, C. Reche-García [et al.] // *Medicina*. – 2020. – Vol. 56. – P. 352. – DOI 10.3390/medicina56070352.
95. Effect of gestational diabetes mellitus on lipid profile: a systematic review and meta-analysis / F. A. Rahnamaei, R. Pakzad, A. Amirian [et al.] // *Open Medicine*. – 2021. – Vol. 17, № 1. – P. 70–86. – DOI 10.1515/med-2021-0408.
96. Effectiveness of Following Mediterranean Diet Recommendations in the Real World in the Incidence of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and Adverse Maternal-Foetal Outcomes : A Prospective, Universal, Interventional Study with a Single Group / N. García de la Torre, C. Assaf-Balut, I. Jiménez Varas [et al.] // *The St Carlos Study. Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 6. – P. 1210. – DOI 10.3390/nu11061210.
97. Expression and correlation of Chemerin and FABP4 in peripheral blood of gestational diabetes mellitus patients / X. Wang, J. Liu, D. Wang [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2020. – Vol. 19. – P. 710–716. – DOI 10.3892/etm.2019.8247.

98. Extracellular macrophage migration inhibitory factor (MIF) downregulates adipose hormone-sensitive lipase (HSL) and contributes to obesity / L. Chen, L. Li, D. Cui [et al.] // *Mol. Metab.* – 2024. – Vol. 79. – P. 101834. – DOI 10.1016/j.molmet.2023.101834.
99. FABP4 in Gestational Diabetes-Association between Mothers and Offspring / J. Patro-Małyśza, M. Trojnar, Ż. Kimber-Trojnar [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8. – P. 285. – DOI 10.3390/jcm8030285.
100. FABP4 in obesity-associated carcinogenesis : novel insights into mechanisms and therapeutic implications / S. Liu, D. Wu, Z. Fan [et al.] // *Front. Mol. Biosci.* – 2022. – Vol. 9. – P. 973955. – DOI 10.3389/fmolb.2022.973955.
101. Factors affecting the quality of life in women with gestational diabetes mellitus : a path analysis model / S. Ansarzadeh, L. Salehi, Z. Mahmoodi, A. Mohammadbeigi // *Health Qual Life Outcomes.* – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 31. – DOI 10.1186/s12955-020-01293-4.
102. Factors Associated with Gestational Diabetes Mellitus : A Meta-Analysis / Y. Zhang, C. M. Xiao, Y. Zhang [et al.] // *J. Diabetes Res.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 6692695. – DOI 10.1155/2021/6692695.
103. Fatty Acid-Binding Protein 4-An "Inauspicious" Adipokine-In Serum and Urine of Post-Partum Women with Excessive Gestational Weight Gain and Gestational Diabetes Mellitus / Ż. Kimber-Trojnar, J. Patro-Małyśza, M. Trojnar [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2018. – Vol. 7, № 12. – P. 505. – DOI 10.3390/jcm7120505.
104. Fatty Acids and their Proteins in Adipose Tissue Inflammation / R. Mallick, S. Basak, R. K. Das [et al.] // *Cell. Biochem. Biophys.* – 2023. – P. 1–17. – DOI 10.1007/s12013-023-01185-6.
105. Gaffar, S. Fatty-Acid-Binding Proteins : From Lipid Transporters to Disease Biomarkers / S. Gaffar, A. S. Aathirah // *Biomolecules.* – 2023. – Vol. 13, № 12. – P. 1753. – DOI 10.3390/biom13121753.
106. GDM-complicated pregnancies : focus on adipokines / M. Mallardo, S. Ferraro, A. Daniele, E. Nigro // *Mol. Biol. Rep.* – 2021. – Vol. 48, № 12. – P. 8171-8180. – DOI 10.1007/s11033-021-06785-0.

107. Gestational diabetes mellitus (GDM) and adverse pregnancy outcome in South Asia : a systematic review / S. K. Mistry, R. Das Gupta, S. Alam [et al.] // *Endocrinol. Diabetes Metab.* – 2021. – Vol. 4, № 4. – e00285. – DOI 10.1002/edm2.285.
108. Gestational Diabetes Mellitus Treatment Schemes Modify Maternal Plasma Cholesterol Levels Dependent to Women's Weight : Possible Impact on Feto-Placental Vascular Function / S. Contreras-Duarte, L. Carvajal, M. J. Garchitorena [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, № 2. – P. 506. – DOI 10.3390/nu12020506.
109. Ghaben, A. L. Adipogenesis and metabolic health / A. L. Ghaben, P. E. Scherer // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2019. – Vol. 20, № 4. – P. 242–258. – DOI 10.1038/s41580-018-0093-z.
110. Glucose uptake in trophoblasts of GDM mice is regulated by the AMPK-CLUT3 signaling pathway / Z. Xiao, X. Luan, R. Duan [et al.] // – 2023. – DOI 10.21203/rs.3.rs-3680631/v1.
111. Gulyaeva, O. Genetic and epigenetic control of adipose development / O. Gulyaeva, J. Dempersmier, H. S. Sul // *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell. Biol. Lipids.* – 2019. – Vol. 1864, № 1. – P. 3–12. – DOI 10.1016/j.bbalip.2018.04.016.
112. Higher Peripheral Cholesterol and a Positive Correlation With Risk for Large-For-Gestational-Age Neonates in Pre-Pregnancy Underweight Women / D. Wang, W. Ding, C. Ding [et al.] // *Front. Endocrinol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 760934. – DOI 10.3389/fendo.2021.760934.
113. High-intensity interval training induces lactylation of fatty acid synthase to inhibit lipid synthesis / X. Chen, W. Huang, J. Zhang [et al.] // *BMC Biol.* – 2023. – Vol. 21, № 1. – P. 196. – DOI 10.1186/s12915-023-01698-9.
114. Homeida, A. M. Circadian hormone secretion of enteroendocrine cells : implication on pregnancy status / A. M. Homeida, M. A. Homeida, E. A. Al-Suhaimi // *Front. Endocrinol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1106382. – DOI 10.3389/fendo.2023.1106382.
115. How diet, physical activity and psychosocial well-being interact in women with gestational diabetes mellitus : an integrative review / L. Gilbert, J. Gross, S. Lanzi

[et al.] // BMC pregnancy and childbirth. – 2019. – Vol. 19. – P. 1–16. – DOI 10.1186/s12884-019-2185-y.

116. Imig, J. D. Peroxisome proliferator-activated receptors, farnesoid X receptor, and dual modulating drugs in hypertension / J. D. Imig // Front. Physiol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1186477. – DOI 10.3389/fphys.2023.1186477.

117. Impact of prenatal exercise on both prenatal and postnatal anxiety and depressive symptoms : a systematic review and metaanalysis / M. H. Davenport, A. P. McCurdy, M. F. Mottola [et al.] // Br. J. Sports. Med. – 2018. – Vol. 52, № 21. – P. 1376–1385. – DOI 10.1136/bjsports-2018-099697.

118. Improved glucose and lipid metabolism in genetically obese mice lacking aP2 / K. T. Uysal, L. Scheja, S. M. Wiesbrock [et al.] // Endocrinology. –2000. – Vol. 141, № 9. – P. 3388–3396. – DOI 10.1210/endo.141.9.7637.

119. Janani, C. PPAR gamma gene-a review / C. Janani, B. D. R. Kumari // Diabetes Metab. Syndr. – 2015. – Vol. 9, № 1. – P. 46–50. – DOI 10.1016/j.dsx.2014.09.015.

120. Kim, H. J. Experiences of Changes in Eating Habits and Eating Behaviors of Women First Diagnosed with Gestational Diabetes / H. J. Kim, E. Cho, G. Shin // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – Vol. 18, № 16. – P. 8774. – DOI 10.3390/ijerph18168774.

121. Lack of association between IGF2BP2 rs4402960 polymorphism and gestational diabetes mellitus : a case-control study, meta-analysis and trial sequential analysis. / J. Liu, G. Song, G. Zhao [et al.] // Biosci Rep. –2020. – Vol. 40, № 7. – DOI 10.1042/BSR20200990.

122. Lende, M. Gestational diabetes : overview with emphasis on medical management / M. Lende, A. Rijhsinghani // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2020. – Vol. 17, № 24. – P. 9573. – DOI 10.3390/ijerph17249573.

123. Lycopene ameliorates hyperlipidemia via potentiation of AMP-activated protein kinase and inhibition of ATP-citrate lyase in diabetic hyperlipidemic rat model /

M. M. Elseweidy, A. S. Elawady, M. S. Sobh, G. M. Elnagar // *Life Sciences*. – 2022. – Vol. 308. – P. 120934. – DOI 10.1016/j.lfs.2022.120934.

124. Magliano, D. J. *IDF Diabetes Atlas* / D. J. Magliano, E. J. Boyko. – 10-th ed. – Brussels : International Diabetes Federation, 2021. – PMID: 35914061 Bookshelf ID: NBK581934.

125. Melatonin decreases and cytokines increase in women with placental insufficiency / A. Berbets, H. Koval, A. Barbe [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2021. – Vol. 34, № 3. – P. 373–378. – DOI 10.1080/14767058.2019.1608432.

126. Moon, J. H. *Gestational Diabetes Mellitus : Diagnostic Approaches and Maternal-Offspring Complications* / J. H. Moon, H. C. Jang // *Diabetes Metab J.* – 2022. – Vol. 46, № 1. – P. 3–14. – DOI 10.4093/dmj.2021.0335.

127. Novel biomolecules in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus / M. Ruszała, M. Niebrzydowska, A. Pilszyk [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 21. – P. 11578. – DOI 10.3390/ijms222111578.

128. Novel Genetic Variants of PPAR γ 2 Promoter in Gestational Diabetes Mellitus and its Molecular Regulation in Adipogenesis / L. Wu, Y. Song, Y. Zhang [et al.] // *Front. Endocrinol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 499788. – DOI 10.3389/fendo.2020.499788.

129. Olmos, P. R. Basal-bolus insulin therapy reduces maternal triglycerides in gestational diabetes without modifying cholesteryl ester transfer protein activity / P. R. Olmos, G. R. Borzone // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2017. – Vol. 43, № 9. – P. 1397–1404. – DOI 10.1111/jog.13403.

130. Olvanil inhibits adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells, reduces fat accumulation and improves lipidic profile on mice with diet-induced obesity / D. A. Curiel-Pedraza, E. C. Villaseñor-Tapia, A. L. Márquez-Aguirre[et al.] // *Food Chemistry Advances*. – 2023. – Vol. 3. – P. 100438. – DOI 10.1016/j.focha.2023.100438.

131. Oridonin attenuates atherosclerosis by inhibiting foam macrophage formation and inflammation through FABP4/PPAR γ signaling / M. Zhang, L. Hou, W.

Tang [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2023. – Vol. 27, № 24. – P. 4155–4170. – DOI 10.1111/jcmm.18000.

132. P2X7 receptor mediates NLRP3 inflammasome activation in depression and diabetes / D. Wang, H. Wang, H. Gao [et al.] // *Cell & Bioscience.* – 2020. – Vol. 10. – P. 1–9. – DOI 10.1186/s13578-020-00388-1.

133. Passive smoking and risk of gestational diabetes mellitus : a systematic review and meta-analysis / H. Zhang, X. Zhou, L. Tian [et al.] // *Tob. Induc. Dis.* – 2023. – Vol. 21. – P. 115. – DOI 10.18332/tid/169722.

134. Pathophysiological insight into fatty acid-binding protein-4 : multifaced roles in reproduction, pregnancy, and offspring health / Y. Shi, C. C. Wang, L. Wu [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2023. – Vol. 24, № 16. – P. 12655. – DOI 10.3390/ijms241612655.

135. Peroxisome proliferator-activated receptors as targets to treat metabolic diseases : focus on the adipose tissue, liver, and pancreas / H. Souza-Tavares, C. S. Miranda, I. M. L. Vasques-Monteiro [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* – 2023. – Vol. 29, № 26. – P. 4136–4155. – DOI 10.3748/wjg.v29.i26.4136.

136. Physical activity for blood glucose control in gestational diabetes mellitus : rationale and recommendations for translational behavioral interventions / O. Onaade, J. M. Maples, B. Rand [et al.] // *Clinical Diabetes and Endocrinology.* – 2021. – Vol. 7. – P. 1–9. – DOI 10.1186/s40842-021-00120-z.

137. Placental Accumulation of Triacylglycerols in Gestational Diabetes Mellitus and Its Association with Altered Fetal Growth are Related to the Differential Expressions of Proteins of Lipid Metabolism / M. Balachandiran, Z. Bobby, G. Dorairajan [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2021. – Vol. 129, № 11. – P. 803–812. – DOI 10.1055/a-1017-3182.

138. Plasma fatty acid-binding protein 4 (FABP4) as a novel biomarker to predict gestational diabetes mellitus / H. Ning, H. Tao, Z. Weng, X. Zhao // *Acta Diabetol.* – 2016. – Vol. 53. – P. 891–898. – DOI 10.1007/s00592-016-0867-8.

139. Polymorphism analysis of the Gly972Arg IRS-1 and Gly1057Asp IRS-2 genes in obese pregnant women / A. Górska, M. Wolek, B. Czerny [et al.] //

Reproductive Biology. – 2020. – Vol. 20, № 3. – P. 365–370. – DOI 10.1016/j.repbio.2020.05.002.

140. PPAR Ligands Containing Stilbene Scaffold / M. Fantacuzzi, B. De Filippis, R. Amoroso, L. Giampietro // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 19, № 19. – P. 1599–1610. – DOI 10.2174/1389557519666190603085026.

141. PPAR- γ activation increases insulin secretion independent of CASK in INS-1 cells / K. Zhang, Q. Yuan, J. Xie [et al.] // *Acta Biochim Biophys Sin.* – 2019. – Vol. 51, № 7. – P. 715–722. – DOI 10.1093/abbs/gmz052.

142. PPAR- γ Partial Agonists in Disease-Fate Decision with Special Reference to Cancer / S. Ballav, B. Biswas, V. K. Sahu [et al.] // *Cells.* – 2022. – Vol. 11, № 20. – P. 3215. – DOI 10.3390/cells11203215.

143. Prenatal exercise is not associated with fetal mortality : a systematic review and metaanalysis / M. H. Davenport, A. J. Kathol, M. F. Mottola [et al.] // *Br. J. Sports. Med.* – 2019. – Vol. 53, № 2. – P. 108–115. – DOI 10.1136/bjsports-2018-099773.

144. Quality of Life, Social Support, Acceptance of Illness, and Self-Efficacy among Pregnant Women with Hyperglycemia / G. Iwanowicz-Palus, M. Zarajczyk, B. Pięta, A. Bień // *Int. J. Environ Res. Public. Health.* – 2019. – Vol. 16, № 20. – P. 3941. – DOI 10.3390/ijerph16203941.

145. Regulative effect of maternal serum fatty acid-binding protein 4 on insulin resistance and the development of gestational diabetes mellitus / B. Duan, Y. Li, K. Dong [et al.] // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* – 2020. – Vol. 163. – P. 102213. – DOI 10.1016/j.plefa.2020.102213.

146. Risk of Gestational Diabetes Mellitus in relation to Plasma Concentrations of Fatty Acid-Binding Protein 4 : A Nested Case-Control Study in China / C. Jin, L. Lin, N. Han [et al.] // *Journal of Diabetes Research.* – 2021. – Vol. 2021. – Article ID 6681432. – DOI 10.1155/2021/6681432.

147. Role of dietary amino acids and nutrient sensing system in pregnancy associated disorders / T. Hussain, B. Tan, G. Murtaza [et al.] // *Frontiers in pharmacology.* – 2020. – Vol. 11. – P. 586979. – DOI 10.3389/fphar.2020.586979.

148. Role of the vaginal microbiome in miscarriage : exploring the relationship / M. Saadaoui, P. Singh, O. Ortashi, Al. S. Khodor // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2023. – Vol. 13. – P. 1232825. – DOI 10.3389/fcimb.2023.1232825.
149. Rosiglitazone blocks first trimester in-vitro placental injury caused by NF-kappaB-mediated inflammation / L. Kadam, B. Kilburn, D. Baczyk [et al.] // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9. – P. 2018. – DOI 10.1038/s41598-018-38336-2.
150. Saikosaponin A and D Inhibit Adipogenesis via the AMPK and MAPK Signaling Pathways in 3T3-L1 Adipocytes / S. H. Lim, H. S. Lee, H. K. Han, C. I. Choi // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 21. – P. 11409. – DOI 10.3390/ijms222111409.
151. Serum levels of the adipokine Pref-1 in gestational diabetes mellitus / U. Wurst, T. Ebert, S. Kralisch [et al.] // *Cytokine.* – 2015. – Vol. 71, № 2. – P. 161–164. – DOI 10.1016/j.cyto.2014.10.015.
152. Silencing of DsbA-L gene impairs the PPAR γ agonist function of improving insulin resistance in a high-glucose cell model / X. Zhou, J. Q. Li, L. J. Wei [et al.] // *J. Zhejiang Univ Sci B.* – 2020. – Vol. 21, № 12. – P. 990–998. – DOI 10.1631/jzus.B2000432.
153. SnapShot : FABP Functions / B. Li, J. Hao, J. Zeng, E. R. Sauter // *Cell.* – 2020. – Vol. 182, № 4. – P. 1066–1066. e1. – DOI 10.1016/j.cell.2020.07.027.
154. Sobczak, I. S. A. Changes in Plasma Free Fatty Acids Associated with Type-2 Diabetes / I. S. A. Sobczak, C. A. Blindauer, A. J. Stewart // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11, № 9. – P. 2022. – DOI 10.3390/nu11092022.
155. Stadler, J. T. Fetal High-Density Lipoproteins : Current Knowledge on Particle Metabolism, Composition and Function in Health and Disease / J. T. Stadler, C. Wadsack, G. Marsche // *Biomedicines.* – 2021. – Vol. 9, № 4. – P. 349. – DOI 10.3390/biomedicines9040349.
156. Su, E. J. Role of the fetoplacental endothelium in fetal growth restriction with abnormal umbilical artery Doppler velocimetry / E. J. Su // *American journal of obstetrics and gynecology.* – 2015. – Vol. 213, № 4. – S123–S130. – DOI 10.1016/j.ajog.2015.06.038.

157. Sundrani, D. P. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR), fatty acids and microRNAs : implications in women delivering low birth weight babies / D. P. Sundrani, A. R. Karkhanis, S. R. Joshi // *Syst. Biol. Reprod. Med.* – 2021. – Vol. 67, № 1. – P. 24–41. – DOI 10.1080/19396368.2020.1858994.
158. Suriagandhi, V. Protective Effects of Melatonin against Obesity-Induced by Leptin Resistance / V. Suriagandhi, V. Nachiappan // *Behav. Brain. Res.* – 2022/ - Vol. 417. - P. 113598. – DOI 10.1016/j.bbr.2021.113598.
159. Targeting fatty acid synthase modulates sensitivity of hepatocellular carcinoma to sorafenib via ferroptosis / Y. Li, W. Yang, Y. Zheng [et al.] // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2023. – Vol. 42, № 1. – P. 6. – DOI 10.1186/s13046-022-02567-z.
160. The AMPK pathway in fatty liver disease / C. Fang, J. Pan, N. Qu [et al.] // *Front Physiol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 970292. – DOI 10.3389/fphys.2022.970292.
161. The circadian rhythm : an influential soundtrack in the diabetes story / A. Hariri, M. Mirian, A. Zarrabi [et al.] // *Front. Endocrinol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1156757.– DOI 10.3389/fendo.2023.1156757.
162. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior / T. Van Strien, J. E. Frijters, G. P. Bergers, P. B. Defares // *International journal of eating disorders.* – 1986. – Vol. 5, № 2. – P. 295–315. – DOI 10.1002/1098-108X(198602)5:2<295::AID-EAT2260050209>3.0.CO;2-T.
163. The Impact of Single-Cell Genomics on Adipose Tissue Research / A. Deutsch, D. Feng, J. E. Pessin, K. Shinoda // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 13. – P. 4773. – DOI 10.3390/ijms21134773.
164. The Japan Environment And Children's Study Group. Self-Reported eating speed and incidence of gestational diabetes mellitus : the Japan Environment and Children's Study / J. Y. Dong, S. Ikehara, T. Kimura [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, № 5. – P. 1296. – DOI 10.3390/nu12051296.
165. The Relationship between Maternal Gestational Impaired Glucose Tolerance and Risk of Large-for-Gestational-Age Infant : A Meta-Analysis of 14 Studies / H. – Q. Wang, H. – L. Lai, Y. Li [et al.] // *Journal of Clinical Researchin*

Pediatric Endocrinology. – 2016. – Vol. 8, № 3. – P. 264–269. – DOI 10.4274/jcrpe.2583.

166. The Role of PPARs in Breast Cancer / B. Zhao, Z. Xin, P. Ren, H. Wu // Cells. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 130. – DOI 10.3390/cells12010130.

167. The role of delta-like non-canonical Notch ligand 1 (DLK1) in cancer / J. F. H. Pittaway, C. Lipsos, K. Mariniello, L. Guasti // Endocrine-Related Cancer. – 2021. – Vol. 28, № 12. – P. R271–R287. – DOI 10.1530/ERC-21-0208.

168. The Role of Lifestyle Interventions in the Prevention and Treatment of Gestational Diabetes Mellitus / H. Zakaria, S. Abusanana, B. M. Mussa [et al.] // Medicina. – 2023. – Vol. 59, № 2. – P. 287. – DOI 10.3390/medicina59020287.

169. The role of peroxisome proliferator-activated receptors in the tumor microenvironment, tumor cell metabolism, and anticancer therapy / J. Sun, L. Yu, X. Qu, T. Huang // Front. Pharmacol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1184794. – DOI 10.3389/fphar.2023.1184794.

170. The Role of Pref-1 during Adipogenic Differentiation : An Overview of Suggested Mechanisms / C. da Silva, C. Durandt, K. Kallmeyer [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21, № 11. – P. 4104. – DOI 10.3390/ijms21114104.

171. Understanding PPAR γ and Its Agonists on Trophoblast Differentiation and Invasion : Potential Therapeutic Targets for Gestational Diabetes Mellitus and Preeclampsia / Y. Qin, D. Bily, M. Aguirre [et al.] // Nutrients. – 2023. – Vol. 15, № 11. – P. 2459. – DOI 10.3390/nu15112459.

172. Wang, Y. Lipidomics in gestational diabetes mellitus / Y. Wang, X. F. Pan, A. Pan // Curr. Opin.Lipidol. – 2023. – Vol. 34, № 1. – P. 1–11. – DOI 10.1097/MOL.0000000000000858.

173. Weight Management during Pregnancy and the Postpartum Period in Women with Gestational Diabetes Mellitus : A Systematic Review and Summary of Current Evidence and Recommendations / J. Huang, Y. Wu, H. Li [et al.] // Nutrients. – 2023. – Vol. 15, № 24. – P. 5022. – DOI 10.3390/nu15245022.

174. Zhang, J. C1q/tumor necrosis factor related protein 6 (CTRP6) regulates the phenotypes of high glucose-induced gestational trophoblast cells via peroxisome

proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) signaling / J. Zhang, W. P. Bai // Bioengineered. – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 206–216. – DOI 10.1080/21655979.2021.2012906.