

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Иваново, 2024г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Малышкина Анна Ивановна**

Официальные оппоненты:

Шмаков Роман Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского», директор.

Мелкозерова Оксана Александровна - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе.

Ведущая организация - федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта".

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 г. в __ часов на заседании диссертационного совета 21.1.010.01, созданного при федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «ИВ НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России, www.niimid.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность научного исследования

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 (Onaade O. et al., 2021; Zakaria H. et al., 2023). Неоспоримо негативное влияние ГСД на формирование акушерских осложнений, здоровье плода и новорожденного (Липатов И. С. и др., 2020; Мелкозерова О. А. и др., 2023; Немыкина И. С. и др., 2024).

Нарушение углеводного и липидного обменов при ГСД неразрывно связаны между собой (Демидова Т. Ю., 2019). ГСД, сопровождающийся нарушением утилизации углеводов, которые являются основным источником энергии, ведет к нарушению механизмов образования энергии в инсулинзависимых тканях. На фоне гипергликемии формируется дефицит энергии в тканях, что и вызывает активацию липолиза и одновременный ресинтез жиров печени. Таким образом, беременность, осложненная ГСД, протекает на фоне измененного липидного профиля (Демидова Т. Ю., 2019; Мищенко О. И. и др., 2020; Липатов И. С. и др., 2020; Rahnemaei F. A. et al., 2021; Wu L. et al., 2021).

Нарушение липидного обмена влечет за собой изменение адипогенеза (Yang Z. et al., 2021). Согласно литературным данным, в регуляции адипогенеза при ГСД участвуют такие маркеры как активируемые пролифераторами пероксисом γ -рецепторы (PPAR- γ) (Fantacuzzi M. et al., 2019; Zhang K. et al., 2019), синтаза жирных кислот (FAS) (Lim S. H. et al., 2021) и связывающий жирные кислоты белок 4 (FABP4) (Liu S. et al., 2022; Mallick R. et al., 2023; Gaffar S. et al., 2023), отвечающие за дифференцировку преадипоцитов в зрелые адипоциты, так и преадипоцитарный фактор 1 (Pref-1) (Ambele M. A. et al., 2020), 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 (Кругликова Е. В. и др., 2023), 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 (Халид Х. и др., 2021; Rahnemaei F. A. et al., 2021). Известно, что ГСД ассоциируется с ростом концентрации свободных жирных кислот (СЖК) в сыворотке периферической крови (Wang Y. et al., 2023). 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 , участвующих в регуляции липо- и адипогенеза (Wurst U. et al., 2015; Trojnar M. et al., 2019; F. Liu et al., 2021; Wu L. et al., 2021; Shi Y. et al., 2023). Литературные данные свидетельствуют о том, что PPAR- γ , FABP4 и FAS являются индукторами адипогенеза (Chen B. et al., 2021; F. Liu et al., 2021; Liu S. et al., 2022; Zhang J., 2022; Chen X. et al., 2023;), а Pref-1 – фактором, подавляющим адипогенез, и все они играют важную роль в патогенезе ГСД (Gulyaeva O. et al., 2019). 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.).

Методология и методы 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.).

В исследование вошли 228 беременных женщин в сроке гестации от 13⁰ до 21⁶ недель. Основную группу составили 100 женщин, госпитализированные в гинекологическое отделение 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 в гинекологическое отделение 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.

Все пациентки дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь, взятая при поступлении в стационар до начала лечения.

Клинические методы.

Женщинам проводилось анкетирование с использованием как специально разработанных анкет, так и с помощью стандартизированных опросников (HADS, DEBQ, шкала субъективных характеристик качества сна Шпигеля), а также полное клиничко-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» и клиническими рекомендациями «Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, послеродовое наблюдение, 2013». Ведение пациенток осуществлялось совместно с врачом-эндокринологом.

Лабораторные методы.

В сыворотке периферической крови определяли:

- Концентрацию триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности (ммоль/л) определялась колориметрическим фотометрическим методом с использованием автоматического биохимического анализатора AU 480 (Beckman coulter, USA) коммерческими тест-системами той же фирмы;

- Концентрацию свободных жирных кислот (мкмоль/л) определялась колориметрическим фотометрическим методом с использованием автоматического биохимического анализатора AU 480 (Beckman coulter, USA), использовались коммерческие тест-системы (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Germany);

- Содержание преадипоцитарного фактора – 1, синтезирующего жирные кислоты белка 4 (нг/мл) определяли методом ИФА на микропланшетном ридере фирмы Multiscan FC (Thermo Fisher Scientific, China) с помощью коммерческих тест-систем (BioVendor – Laboratorní medicína a.s., Czech Republic);

- Уровень синтазы жирных кислот (нг/мл) определяли методом ИФА на микропланшетном ридере фирмы Multiscan FC (Thermo Fisher Scientific, China) с помощью коммерческих тест-систем (Cloud-Clone Corp., USA);

Оценку экспрессии мРНК активируемых пролифераторами пероксисом γ -рецепторов моноцитами (копий пар $\times 1000$) проводили методом ОТ-ПЦР в реальном времени.

Математическая обработка результатов исследования осуществлялась в пакете прикладных программ «Microsoft Office 2010», «Statistica for Windows 6.0.», «OpenEpi», «MedCalc 7.4.4.1» по общепринятым методам вариационной статистики после проверки рядов на нормальность распределения. В программе «OpenEpi» рассчитывали отношение шансов с 95% доверительным интервалом. ROC-анализ был проведен с использованием программы «MedCalc 7.4.4.1».

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.

Внедрение результатов работы в практику

Разработанные способы прогнозирования макросомии плода и ЗРП 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 и гинекологии, медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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 г.), 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

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; $p=0,003$), согласуются с уже известными научными данными (Петросян Г. Т. и др., 2021; Григорян О. Р. и др., 2021; Ушанова Ф. О. и др., 2021; Плеханова М. А. и др., 2022; Волкова Н. И., 2022).

Наследование кодируется десятками генов, многие из которых тождественны генам, обуславливающим развитие СД II типа, ожирения (Амирханова Д. Т. и др., 2022; Liu J. et al., 2020; Górska A. et al., 2020). 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 путь воспаления, который способствует развитию хронических неинфекционных заболеваний, таких как сахарный диабет, метаболический синдром и атеросклероз (Трофимова Е. А. и др., 2022; Zhang Y. et al., 2021). 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 (Zhang Y. et al., 2021).

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; $p=0,004$), пассивное курение до беременности и 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; $p=0,04$). 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 (Zhang H. et al., 2023).

Прием алкоголя снижает внешнесекреторную функцию поджелудочной железы, обуславливая снижение выработки инсулина (Долгушина В. Ф. и др., 2024), что усугубляет течение физиологической инсулинорезистентности и обуславливает развитие ГСД.

Уже известной клинико-анамнестической особенностью женщин с ГСД является гипертоническая болезнь (20% и 3%; ОШ=8,08; 95% ДИ 2,32-28,19; $p=0,01$) (Чаплыгина Е. В. и др., 2021). 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 (Трофимова Е. А. и др., 2022).

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 (Mulugeta A. et al., 2019; Ali A. M., 2020). Кроме того, показано, что наличие депрессии у беременной женщины за счет описанных выше механизмов влечет за собой более высокий шанс рождения ребенка с макросомией (Ali A. M., 2020). Ряд исследователей считает, что тревога и депрессия влекут за собой недостаточный гликемический контроль, сниженную способность к самообслуживанию и низкое качество жизни. Лечение таких пациенток является затруднительным. В ряде исследований, в ходе которых женщины с ГСД, страдающие тревогой и депрессией, получали социальную поддержку, наблюдаемые демонстрировали большую самоэффективность. Эти пациенты чаще придерживались правильного питания, вводили дозированные физические нагрузки после постановки диагноза (Wang D. et al., 2020).

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 (Dong J. Y. et al., 2020), большой калорийности рациона (Ali A. M., 2020), а также нарушения пищевого поведения, спровоцированного стрессами (Kim H. J. et al., 2021). 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 (Чеснокова Н. В., 2022; Flores-Quijano M. E. et al., 2023), можно говорить о взаимосвязи полученных нами данных с мировыми исследованиями. О такой же связи можно судить и относительно экстернального пищевого поведения. 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 (Чеснокова Н. В., 2022).

Тревога и депрессия могут как предшествовать развитию нарушений пищевого поведения, так и являться результатом их (Шишкова В. Н., 2022). 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 (Мохова И. Г. и др., 2020; Русаленко М. Г. и др., 2020).

По шкале субъективных характеристик сна Шпигеля выявлено, что у женщин основной группы медиана баллов, характеризующих качество сна, было значимо ниже, чем у женщин группы сравнения (18 (16 – 22) баллов и 20 (18-22) баллов; $p=0,04$). Из литературных источников известно, что сниженное качество сна, которое ассоциировано с психоэмоциональным состоянием женщин, ведет к снижению выработки мелатонина (Боташева Т. Л. и др., 2023; Андреева М. В., 2024). 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 (Kamfar W. W. et al., 2024). Кроме того, мелатонин обуславливает формирование нарушений пищевого поведения. Дугообразные ядра, в которых располагается центр голода и насыщения, имеют в своем составе орексинергические и анорексинергические клетки (Homeida A. M. et al., 2023). Экспериментальные модели позволили доказать ингибирующее влияние мелатонина на орексигенные сигналы и стимулирующее – на анорексигенные, что приводит к снижению потребления пищи в ночное время. Также стоит отметить, что мелатонин способен подавлять пролиферацию преадипоцитов в адипоциты и стимулировать термогенез и митохондриальный биогенез последних (Suriagandhi V. et al., 2022).

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; $p = 0,07$). Согласно данным литературы ГСД сопровождается более высокой концентрацией ТГ, ЛПНП (Zheng Y. et al., 2022), но более низкой концентрацией ЛПВП (Stadler J. T. et al., 2021). В ряде исследований показана связь высоких концентраций ЛПНП и ТГ с прерыванием беременности. По мнению исследователей, причина кроется в обтурации просвета сосудов плаценты жировыми отложениями (Халид Х. и др., 2021; Li Y. et al., 2023). 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, ткани и органы, могут способствовать повышению чувствительности к инсулину. 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 (Stadler J. T. et al., 2021). ЛПВП через каскад вазоактивных медиаторов регулирует проницаемость сосудов плаценты, тем самым сохраняя беременность и жизнеспособность плода (Su E. J. et al., 2015; Stadler J. T. et al., 2021).

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 (Чаплыгина Е. В. и др., 2021).

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 липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы. Сформированная гипергликемия ведет к стимуляции симпатической нервной системы, которая дополнительно усиливает уже имеющуюся стресс-реакцию (Голивец Т. П. и др., 2022; Плеханова М. А. и др., 2022; Rajе V. et al., 2020).

PPAR- γ 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 (Zhang K. et al., 2019; Zhou X. et al., 2020). 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 (Janani S., 2015; Fantacuzzi M. et al., 2019; Zhou X. et al., 2020). 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 (Смирнова Н. Н. и др., 2021).

Вместе с тем в недавнем исследовании была показана роль PPAR- γ в формировании угрозы прерывания беременности (Zhang H. et al., 2023). 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 развитии сосудистой сети 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, тем самым опосредуя васкуляризацию плаценты. Активация PPAR- γ снижает опосредованный макрофагами провоспалительный ответ, тем самым предотвращая прерывание беременности (Sundrani D. P. et al., 2021).

В жировой ткани Pref-1 специфически экспрессируется в преадипоцитах, поэтому используется в качестве маркера этих клеток (da Silva C. et al., 2020). 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. Литературные источники свидетельствуют о том, что обилие СЖК ведет к активации PAR2 и фосфорилированию АМПК в клетке, что снижает экспрессию и, соответственно, концентрацию Pref-1, который является ингибитором MIF, увеличивая тем самым его высвобождение из белой жировой ткани и концентрацию в плазме крови и снижая чувствительность клеток к инсулину, формируя инсулинорезистентность (Huang Y. et al., 2023; Chen L. et al., 2024). 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 (Curiel-Pedraza D. A. et al., 2023).

FABP4 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 (Shi Y. et al., 2023).

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 рождением 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 (Gaffar S., 2023). 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 (Rahnemaei F. A. et al., 2021). Из них те жирные кислоты, которые являются

насыщенными, активируют TLR-4, запуская выработку провоспалительных цитокинов, среди которых TNF- α (Мартюшев-Поклад А. В. и др., 2022; Fang C. et al., 2022). Описана прямая корреляция высокого уровня TNF- α и частоты встречаемости ЗРП как исхода ХПН (Verbets A. et al., 2021).

Функция FAS заключается в стимулировании синтеза *de novo* насыщенных жирных кислот из простых молекулярных предшественников (De Silva G. S. et al., 2019). В нашем исследовании у женщин основной группы содержание FAS в сыворотке периферической крови было значительно 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 значительно 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 значительно ниже, чем у женщин контрольной группы (0,66 (0,32 - 1,3) нг/мл и 2,36 (1,8 - 3,17) нг/мл; $p = 0,005$).

В нашем исследовании 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 (Мищенко О. И. и др., 2020). 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 (Chen V. et al., 2021), в результате формируется порочный круг. Известно, что выведение FAS из клетки происходит благодаря АМПК; и чем активнее в клетке протекают анаболические процессы, тем больше в клетке FAS, тем активнее FAS выводится АМПК во внеклеточное пространство (Fang C. et al., 2022). Однако, при критичном снижении количества энергетического субстрата в клетке, спровоцированном резко возросшей инсулинорезистентностью, формируется энергетический клеточный стресс, при этом АМПК фосфорилирует метаболические ферменты (Соколова Л. К. и др., 2017), возможно и FAS, препятствуя ее выходу из клетки, что способствует нарастанию гликемии у беременной и формированию макросомии плода.

В 2016г. было проведено исследование, 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 рожали детей с более крупной

массой тела. Вес детей женщин, у которых причина ГСД заключалась в дефекте секреции инсулина, не отличался от нормального (Волкова Н. И. и др., 2022; Li B. et al., 2020).

В нашем исследовании женщины с ГСД и угрозой прерывания беременности, родившие детей с макросомией, отличались от женщин, родивших детей с нормальной массой тела, большей массой тела при вступлении в данную беременность, а также экстернальным пищевым поведением. Совокупность этих двух факторов свидетельствует о наличии инсулинорезистентности у данной женщины (Волкова Н. И. и др., 2022; Jalilian N. et al., 2023).

Женщины с ГСД и угрозой прерывания беременности, родившие детей с ЗРП, также отличались от женщин, 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 сформировавшаяся ИЦН являются проявлениями воспалительного процесса органов малого таза, который может приводить к формированию ЗРП и рождению детей, маловесных к сроку гестации (Долгушина В. Ф. и др., 2021; Долгушина В. Ф. и др., 2024; Grewal K. et al., 2022; Saadaoui M. et al., 2023).

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 FАВР4, который в клетке соединяется с поступившими СЖК с целью обеспечения абсорбции и цитоплазматического транспорта и взаимодействия 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 FАВР4 в высоких концентрациях способствует формированию ЗРП у плода и рождению детей, маловесных к сроку гестации. PPAR- γ также угнетает выработку FAS. 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-анамнестическими 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 FАВР4 и экспрессия мРНК РРАР-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 FАВР4 в сыворотке периферической крови больше, а концентрация Pref-1 – меньше, чем у женщин с угрозой прерывания во втором триместре без ГСД.

7. Концентрация FАВР4 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 работ, опубликованных по теме диссертации

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.
2. 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.
3. 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.
4. 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/
5. 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.
6. 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 журналах, сборниках, материалах конференций, тезисы докладов

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. **Афони́на, В. А.** Факторы риска гестационного сахарного диабета у женщин с угрожающим поздним выкидышем / В. А. Афони́на, 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. **Афони́на, 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. Афони́на, 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. **Афони́на, 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. Афони́на, 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. **Афони́на, В. А.** Оценка пищевого поведения и качества сна у женщин с ГСД и угрожающим поздним выкидышем / В. А. Афони́на, 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.
 6. Прогнозирование исходов беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом и угрожающим поздним выкидышем / **В. А. Афони́на, 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.
 7. **Афони́на, В. А.** Нарушение показателей липидного обмена у женщин с гестационным сахарным диабетом / В. А. Афони́на, 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.
 8. Батрак, Н. В. Изменение показателей липидного обмена у женщин с ГСД и угрозой прерывания беременности во втором триместре / Н. В. Батрак, **В. А. Афони́на, 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМРК – аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа
DEBQ - Голландский опросник пищевого поведения
FABP4 - связывающий жирные кислоты белок 4
FAS - синтаза жирных кислот
HADS - Госпитальная шкала тревоги и депрессии
MIF - фактор ингибирования миграции макрофагов
NF-κB - ядерный фактор κB
PAR2 - протеазоактивный рецептор 2
PPAR-γ - активируемые пролифераторами пероксисом γ-рецепторы
Pref-1 - преадипоцитарный фактор 1
TLR - toll-подобный рецептор
TNF-α - фактора некроза опухоли α
АД - артериальное давление
АМФ - аденозинмонофосфат
ГСД - гестационный сахарный диабет
ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗРП - задержка роста плода
ИМТ - индекс массы тела
ЛПВП - липопротеиды высокой плотности
ЛПНП - липопротеиды низкой плотности
мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота
ОТ-ПЦР - полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией
СЖК - свободные жирные кислоты
ТГ - триглицериды
ХПН - хроническая плацентарная недостаточность