

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

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Малышкина Анна Ивановна
Сотникова Наталья Юрьевна

Официальные оппоненты:

Тезиков Юрий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии Института клинической медицины, заведующий.

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 М и Д 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 клиничко-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 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» 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 – Laboratorni medicina 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 128 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-anamнестической 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 стандартизованному 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 obturации 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; Raje 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 AMPK 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 FABP4, 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 FABP4 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 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 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